

RICERCHE EUROPEE,
REGIONALI, TELETHON,
FINANZIATE DA ALTRI ENTI

RAZIONALI

**EUROPEAN NETWORK OF REFERENCE FOR RARE PEDIATRIC
NEUROLOGICAL DISEASES**

Proposal acronym: **NEUROPED**

DR. CLAUDIO ZUCCA

E-MAIL: CLAUDIO.ZUCCA@BP.LNF.IT

Tipo di ricerca

Ricerche svolte con contributi non ministeriali

Polo scientifico

Bosisio Parini

Periodo di svolgimento

28.04.2008 – 23.04.2010

Ente Proponente

Unione Europea

Type of instrument: PHEA Programme of community action in the field of public health (2003 - 2008) - Call for proposals 2007

Priority Area: Health information exchange and responding to non-communicable health threats

Ente Coordinatore

Hospices Civils de Lyon, France - Dr. Alexis Arzimanoglou

Partecipanti

Hospices Civils de Lyon, France

European Network for Research on Alternating Hemiplegia, Austria

University College London, United Kingdom

Univerzita Karlova v Praze, Czech Republic

University of Bologna, Italy

European Organisation for Rare Diseases, France

Good Clinical Practice Alliance, Belgium; HC Forum, France

Associazione Italiana per la Sindrome di Emiplegia Alternante Onlus, Italy

IRCCS Eugenio Medea, Italy

Leiden University Medical Center (AZL), Netherlands

Hospital de Sant Joan de Déu, Spain

University Medical Centre Ljubljana, Children Hospital, Slovenia

Abstract

The proposed here European Reference Network for Rare Pediatric Neurological Diseases addresses the Priority Area 2.1 on Health Information and, particularly the Action on developing Strategies for information exchange for responding to non-communicable health threats. It specifically addresses

the needs of patients and health professionals of validated information on these diseases; of early and correct diagnosis; of gaining new knowledge into these diseases as well as for developing and timely access to new therapeutic interventions. NEUROPED will focus on a number of such conditions, among which Alternating Hemiplegia of Childhood(AHC), Narcolepsy and Rare Surgically Treatable Epileptic Syndromes(RSTES) to include Tuberous Sclerosis; Sturge-Weber; Hypothalamic hamartoma, Landau- Kleffner syndrome and Rasmussen's encephalitis. An international team of 13 partners from 9 European countries, experienced in working together, will attempt to systematically network, collaborate and involve a large number of partners to achieve the project objectives:

- Establish a European Reference Network on Rare Nervous System Disorders in Children
- Integrate Patients in the European Network; Identify main research, health care and social needs per each of selected diseases;
- Develop audited guidelines on diseases of rare nervous system in children with paroxysmal attacks;
- Build European-wide patient Registries for prospective studies on AHC, Narcolepsy and RSTES;
- Identify specific ethical issues and Best Practice related to field, the Network and the use of Patient registries;
- Spread the Network expertise throughout Europe.

NEUROPED will run for three years and will aim to contribute to reshaping this field by gathering and involving all stakeholders and expect to have a positive impact for lives of people affected by these conditions.

OPTIMIZATION OF STEM CELL THERAPY FOR DEGENERATIVE EPITHELIAL AND MUSCLE DISEASES

Proposal acronym: **OPTISTEM**

PROF. EMILIO CLEMENTI

E-MAIL: EMILIO.CLEMENTI@BP.LNF.IT

Linea di Ricerca n. 5

Neurobiologia

Periodo di svolgimento

01.01.2009 – 01.01.2012

Tipo di ricerca

Ricerche svolte con contributi non ministeriali

Polo scientifico

Bosisio Parini

Ente Proponente

Unione Europea

Type of instrument: Large collaborative project

Work programme topics addressed: HEALTH-2007-1.4-6: Stem cell lines for cell-based therapies

Project number: 223098

Ente Coordinatore

Fondazione San Raffaele del Monte Tabor, Italy – Prof. Giulio Cossu

Partecipanti

Fondazione San Raffaele del Monte Tabor, Italy

Ecole Polytechnique Federale Lausanne, Switzerland

Stem Cell Institute, Edinburgh, United Kingdom

Institut Pasteur, France

Fondazione Istituto FIRC di Oncologia Molecolare, Italy

University of Modena, Italy

Center for Genomic Regulation, Spain

Institut nationale de la sante et de la recherche medicale, France

University of Oxford, United Kingdom

University of Milan, Italy

Cancer Research UK, United Kingdom

King's College, London, United Kingdom

IRCCS Eugenio Medea, Italy

Stem Cell Sciences Ltd, United Kingdom

MolMed S.p.A., Italy

Dando and Colucci LLC, United Kingdom

European Advanced Translation Research Infrastructure, Germany

European Clinical Research Infrastructures Network France

Abstract

This proposal aims to develop new strategies which will lead to increased efficacy of clinical trials with adult, tissue stem cells for degenerative diseases of epithelia and skeletal muscle.

Extraordinary progress in the understanding of several key features of stem cells has been made in the last ten years, including definition of the niche, identification of signals regulating mobilization and homing as well as partial understanding of the mechanisms controlling self-renewal, commitment and differentiation (Smith, 2006). This progress has produced invaluable tools for the development of rational cell therapy protocols that have yielded positive results in pre-clinical models of genetic (Sampaolesi et al. 2006) and acquired diseases (Allan et al. 2007) and, in several cases, have entered clinical experimentation with positive outcome (Mavilio et al. 2007, Erbs et al. 2007). In addition, novel pharmacological treatments that synergize with stem cell therapy have been implemented successfully in animal models of disease. It is obvious that much work remains to be done to increase our knowledge of the mechanisms regulating development, homeostasis and tissue repair, and thus provide new tools to implement the efficacy of cell therapy trials. Additionally, there is an urgent requirement to address transplantation related issues, such as engraftment, angiogenesis, tissue remodeling and modulation of the immune response. In general, successful cell and gene therapy necessitates continuous interaction among biologists, clinicians and patient working groups in the context of different tissues and diseases.

Despite many structural and functional differences, epithelia and skeletal muscle share some key features such as spatially ordered cell architecture, almost devoid of extra-cellular matrix and centered on a supporting basal lamina to which stem cells are anchored (Cossu and Tajbakhsh, 2007). Indeed mutations in structural proteins linking the cell membrane to the basal lamina are responsible for similarly devastating diseases such as muscular dystrophies and different forms of epidermolysis bullosa (Uitto et al. 1996).

This multi-tissue approach also leads to the additional benefit of jointly addressing and solving regulatory issues and ethical problems related to these novel procedures. Finally, sharing expensive platforms such as large animal facilities and GMP cell culture facilities increases performance and reduces costs.

Based on these considerations, a network of internationally recognized experts who are leaders in their specific field, has been assembled, with the assumption that work carried out in one system may also benefit the other, creating a synergistic approach that will in the end increase the chance of success for ongoing and future clinical trials with stem cells, an integral part

of this proposal. Importantly, participants of this network have achieved the first successful cell therapy with genetically corrected epidermal stem cells in a human genetic disease (Mavilio et al. 2007) as well as the first successful cell therapy in a large animal model of muscular dystrophy (Sampaolesi et al. 2006).

The network includes internationally recognized muscle and epithelial cell biologists, immunologists, experts in angiogenesis, tissue remodeling and pharmacology as well as two Companies whose role will be focused on the characterization and in vitro amplification of human stem cells for therapeutic purposes. Furthermore, many of the participants are continuously engaged in public discussion (radio, tv, newspapers) in their own country thus directly disseminating scientific knowledge to the general public as well as to a more specialized audience, through scientific meetings, workshops and summer schools.

COURAGE IN EUROPE - COLLABORATIVE RESEARCH ON AGEING IN EUROPE

Proposal acronym: **COURAGE in Europe**

DR. ANDREA MARTINUZZI

E-MAIL: ANDREA.MARTINUZZI@CN.LNF.IT

Linea di Ricerca n. 5

Neurobiologia

Periodo di svolgimento

01.05.2009 – 30.04.2012

Tipo di ricerca

Ricerche svolte con contributi non ministeriali

Polo scientifico

Conegliano e Pieve di Soligo

Ente Proponente

Unione Europea

Type of funding scheme: Collaborative Project - Small or medium-scale focused research project

Work programme topics: HEALTH-2007- 3.2-6: Health outcome measures and population ageing

Project Number 223071

Ente Coordinatore

Fondazione IRCCS Istituto Neurologico "Carlo Besta", Italy – Dr.ssa M. Leonardi

Partecipanti

Fondazione IRCCS Istituto Neurologico "Carlo Besta", Italy

World Health Organisation (WHO), Switzerland

National Research and Development Centre for Welfare and Health, Finland

Universidad Autonoma de Madrid, Spain

Sant-Joan de Déu- Serveis de Salut Mental, Spain

Provincia Lombardo Veneta Ordine Ospedaliero di San Giovanni di Dio –

Fatebenefratelli, Italy

Agenzia Regionale Sanità - Regione Friuli Venezia Giulia, Italy

IRCCS Eugenio Medea, Italy

Jagiellonian University Medical College, Poland

PBS DGA Spolka z o.o., Poland

IPSOS OPERACIONES, Spain

National Public Health Institute, Finland

CF consulting s.r.l., Italy

Abstract

Researches into the projected demographic impacts on health systems have

historically focused on the impact of increased younger populations, and determinants that affect the health of individuals as they age. With an ageing population, living longer and encountering more disabilities, there will be a need in Europe for valid and comparable longitudinal data on the health of both young and older adults in order to create a richer empirical basis for analysis. The European Commission identified the challenges of population ageing to be among the most pressing policy issues in the 21st century. In response to the March 2000 Special European Council in Lisbon, it called for the establishment of a *European Longitudinal Ageing Survey*. What is needed are valid and reliable outcome measures for good statistics, and innovative measurement instruments for cross-population comparative analyses. The objective of these measures and analyses methodologies would be to increase our scientific capacity to produce comparable longitudinal information on non-fatal health outcomes – both mental and physical – as well as reliable data on the linkages between health status, quality of life and well-being. These measures would reflect the fact that ageing is a process, and the measurement of determinants of ageing can be done at various stages of life. These needs are the background against which this project called COURAGE in Europe - Collaborative Research on Ageing in Europe, is being developed.

So there is a need to measure these elements independently and against the background of the clear conceptual framework of health provided by WHO's *International Classification of Functioning, Disability and Health – ICF* (WHO, 2001; Leonardi et al., 2006).

Specifically, the aim of the COURAGE in Europe project is to produce instruments that will aid researchers in answering the following scientific questions: 1) Is ageing of the population the major driver of future European epidemiological trends and burden of illness? 2) Is the compression of morbidity phenomenon evident in Europe's ageing population? 3) Is it possible to measure determinants of ageing and compare them across populations? 4) What are the major determinants of ageing related outcomes, and specifically what is the role of the built environment and social networks in influencing these outcomes? 5) Is ageing connected with a decrease in quality of life? 6) Is ageing connected with a decrease of well being?

The ICF makes it possible to define individual levels of health in terms of objective states of capacities to function in a given set of domains, whereas a person's quality of life is entirely a matter of their subjective appraisal of those states irrespective of the actual level of health. COURAGE in Europe will develop the instruments and will also collect information on two key environmental factors that are potential determinants of disability, namely the built environment and social networks that results in social cohesion.

COURAGE in Europe will try to respond to this need in producing innovative instruments for data gathering in an ageing Europe.

COURAGE in Europe the general scientific and technical objective of the COURAGE in Europe project is to develop and validate ICF-based tools to measure health outcomes (both physical and mental), quality of life, and well-being in an ageing populations and, thereby, to find and empirically substantiate determinants of ageing across population. The project will develop measures that will be sensitive to change over time, across populations and capture epidemiological transitions. This research will create a valid and reliable scientific evidence base on ageing, that is comparable across countries in Europe and internationally.

The methodology will produce, by means of these instruments, comparable data on non-fatal physical and mental health outcomes, quality of life and well-being in an ageing population.

ACTIVATION OF VASCULATURE ASSOCIATED STEM CELLS AND MUSCLE STEM CELLS FOR THE REPAIR AND MAINTENANCE OF MUSCLE TISSUE

Proposal acronym: **ENDOSTEM**

PROF. EMILIO CLEMENTI

E-MAIL: EMILIO.CLEMENTI@BP.LNF.IT

Linea di Ricerca n. 5

Neurobiologia

Periodo di svolgimento

01.01.2010 – 31.12.2014

Tipo di ricerca

Ricerche svolte con contributi non ministeriali

Polo scientifico

Bosisio Parini

Ente Proponente

Unione Europea
FP7-HEALTH-2009-single-stage
Project Number 241400

Ente Coordinatore

Inserm, Institut national de la santé et de la recherche médicale, Paris - Prof. D. Sassoon

Partecipanti

Institute National de la Santé et de la Recherche Medical ("Inserm"), France
Institute of Genetics and Biophysics ("CNR"), Italy
IRCCS Eugenio Medea, Italy
Institute of Bioengineering, Ecole Polytechnique Fédéral de Lausanne ("EPFL"), Switzerland
European Molecular Biology Laboratory ("EMBL")
Novartis Pharma AG ("Novartis"), Switzerland
Fondazione Centro San Raffaele del Monte Tabor ("HSR"), Italy
IFOM Fondazione Istituto FIRC di Oncologia Molecolare ("IFOM")
Fondazione Telethon ("FT"), Italy
Pompeu Fabra University ("UPF"), Spain
Molecular Cardiology, University Frankfurt ("GUF"), Germany
HMG Biotech S.r.l. ("HMG"), Italy
CEO Coretherapix SU ("CORE"), Spain
Dando and Colucci Ltd ("DAC"), United Kngdom
Acceleron Medicines Limited

Abstract

We propose to develop new strategies to mobilize skeletal muscle tissue-as-

sociated stem cells as a tool for efficient tissue repair. This will be combined with exploring novel approaches that limit tissue damage, and will focus on agents that modify muscle and muscle vasculature progenitor cells. These molecules include nitric oxide associated with non-steroidal anti-inflammatory drugs, HMGB1, Cripto, NAC, and present and improved deacetylase inhibitors. Three clinical trials will be run in tandem with efforts to dissect the underlying mechanisms of action.

Importantly, we have already initiated a monocentric clinical trial that focuses on the efficacy of NO-donors plus NSAIDs in muscle pathologies. Our efforts will be complemented by novel biodelivery systems for effective targeting. Our efforts will be complemented by novel biodelivery systems for effective targeting. The most promising drugs, used alone or in combination, will be first validated in small and large animal models. Our project brings together leading investigators to examine how vascular and muscle progenitors participate in postnatal growth and muscle tissue repair. A key issue that this project addresses is the tissue environment in which endogenous stem cells are activated. We propose that muscle degeneration and fibrosis provokes altered vascularization and immune responses, which eventually affect negatively stem cell functions. Molecules that can be used to therapeutically target these key cells, and their communication with neighboring vascular, inflammatory and fibrotic cell types, will lead to more effective approaches to muscle regenerative medicine and to novel cures for degenerative diseases, including atherosclerosis, vascular damage in diabetes and in peripheral ischemic vascular disease.

STUDIO DEL FUNZIONAMENTO ADATTIVO, DEL PROFILO EMOTIVO-COMPORTAMENTALE, DELLA QUALITÀ DELLA VITA E DELLO STRESS FAMILIARE IN UN GRUPPO DI SOGGETTI AFFETTI DA SINDROME DA IPOVENTILAZIONE CENTRALE CONGENITA – SICC

DR. ROSARIO MONTIROSSO

E-MAIL: ROSARIO.MONTIROSSO@BP.LNF.IT

Linea di Ricerca n. 1

Neuropatologia

Periodo di svolgimento

Anno 2009

Tipo di ricerca

Ricerche svolte con contributi non ministeriali

Polo scientifico

Bosisio Parini

Ente Proponente

IRCCS "Eugenio Medea"

Introduzione e razionale dello studio

La sindrome da ipoventilazione centrale congenita (SICC) è un disturbo caratterizzato da una ridotta capacità di ventilazione autonoma durante il sonno che invece è in genere preservata nella veglia. Gli individui più gravemente affetti ipoventilano sia da svegli che nel sonno. Si tratta di una sindrome rara (circa 1 su 200.000 nati vivi) caratterizzata anche da una generalizzata disfunzione del sistema nervoso autonomo, in assenza di patologie polmonari o neuromuscolari primarie. La diagnosi si definisce in base a criteri clinici e a test genetico-molecolari di conferma. La malattia comporta un'assistenza durante il sonno, e quindi prevalentemente notturna, alla respirazione, attraverso ventilazione, via maschera o via tracheotomia o in casi specifici attraverso stimolatori diaframmatici.

La maggior parte degli studi relativi alla SICC si è concentrata sugli aspetti clinici ed eziopatogenetici della sindrome di Ondine, in particolare attraverso gli studi genetici. D'altra parte la SICC si configura come una condizione di disabilità che dura tutta la vita e i cui effetti in termini di funzionamento adattativi, emozionali e di qualità della vita per chi ne è affetto, nonché di stress familiare sono stati scarsamente indagati. Gli unici studi a disposizione in questo ambito riguardano la percezione dei livelli di ansia di bambini con SICC (Pine et al., 1994) e

l'analisi delle tematiche psicologiche prevalenti in gruppo di famiglie con bambini che richiedevano ventilazione assistita (Carnevale et al., 2006). Pine e colleghi (1994) hanno confrontato un gruppo di 13 bambini con SICC (età

media di 7 anni), con un gruppo di controllo che includeva un sottogruppo di bambini con asma e uno con bambini con patologie croniche di vario tipo. I loro risultati evidenziano che i bambini con SICC venivano descritti dai loro genitori con un minore livello di ansia. Gli autori interpretano questo dato alla luce delle difficoltà di rilevazione della CO2 che caratterizza il quadro clinico della SICC. Carnevale e colleghi (2006) hanno esplorato l'esperienza morale di 11 famiglie con figli che necessitavano di ventilazione assistita, quindi che includevano non solo figli con una SICC, ma anche con patologie neuromuscolari croniche, ad esempio la distrofia muscolare. Dall'analisi delle interviste condotte ai genitori, al bambino ammalato e ad altri membri della famiglia sono emerse alcune tematiche prevalenti. Alcune di queste riguardano le difficoltà della presa in carico di un bambino con necessità di assistenza, come ad esempio, la tendenza a ricercare una normalizzazione della quotidianità, il senso di scarsa valorizzazione sociale e il maggiore senso di isolamento. L'approccio diagnostico tradizionale è notoriamente orientato alla classificazione di una malattia sulla base di segni e di sintomi e all'individuazione delle cause di una condizione clinica. Tuttavia questi approcci diagnostici non permettono di evidenziare elementi significativi per valutare il funzionamento di un individuo nel suo complesso. Ad esempio non è possibile fornire indicazioni sul livello relativo a prestazioni tipiche delle attività quotidiane, o ancora valutare in che modo l'ambiente svolge una funzione di supporto o di ostacolo ai problemi presentati. In effetti l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS, 2001) suggerisce che il funzionamento e la disabilità di una persona dovrebbero essere concepiti come un'interazione dinamica tra le condizioni di salute e il contesto fisico, sociale e psicologico. Questa prospettiva, definita biopsicosociale, concepisce il funzionamento dell'individuo e il suo adattamento all'ambiente come la risultante di una complessa interconnessione tra diversi fattori, quali l'integrità delle strutture e delle funzioni corporee, il grado di partecipazione sociale, le attività personali e i fattori contestuali e ambientali. Da questo modello è stato derivato un sistema di Classificazione Internazionale del Funzionamento, della Disabilità e della Salute (ICF) che permette l'identificazione di aree problematiche e le risorse dell'individuo. Il presente progetto di ricerca ha come scopo principale indagare il funzionamento adattativo proprio attraverso l'utilizzo dell'ICF nei soggetti con SICC.

Sebbene l'ICF fornisca un profilo piuttosto articolato del soggetto alcuni aspetti relativi ai fattori ambientali e personali rimangono poco approfonditi. Ad esempio, non vengono analizzate le modalità prevalenti dello stile emotivo-comportamentale, né fornisce indicazioni sulla qualità della vita del soggetto, ovvero le modalità di reazione emozionale alla propria condizione di salute. Tali fattori personali rappresentano elementi basilari per delineare con

accuratezza il quadro psicologico dei soggetti con SICC. Inoltre è parso opportuno prendere in considerazione la condizione di stress che la famiglia di questi soggetti sperimenta. In effetti il livello di stress genitoriale può influenzare pesantemente il micro-ambiente affettivo e rappresentare un fattore di rischio aggiuntivo. Per questa ragione nel presente progetto di ricerca, oltre all'ICF sono stati inseriti strumenti di valutazione specifici relative a queste tre aree di indagine.

Per quanto a noi noto questo sarebbe il primo studio che si propone di indagare il funzionamento adattativo, l'assetto emotivo-comportamentale, la qualità della vita del soggetto e i livelli di stress familiare sperimentato dai genitori in soggetti con SICC.

Ricadute operative

I risultati dello studio permetterebbero di costituire un know-how attualmente carente su tutte le aree di indagine prese in considerazione dal protocollo. Inoltre ci si attende che sulla base dei dati raccolti sia possibile evidenziare specifici bisogni psicologici, sociali e ambientali che potranno essere utilizzati per indirizzare specifici interventi socio-sanitari. In effetti è solo sulla base di dati empirici che diventa possibile avanzare, nelle sedi istituzionali competenti, proposte di supporto ai soggetti con SICC e alle loro famiglie.

Obiettivi dello studio

Valutare il funzionamento adattativo, l'assetto emotivo-comportamentale e la qualità della vita di soggetti in età evolutiva affetti da SICC. Inoltre lo studio si propone di indagare l'impatto della condizione di patologia da SICC del/la figlio/a sul livello di stress percepito dalle famiglie.

Progettazione dello studio

Popolazione

I pazienti affetti da SICC reclutabili su tutto il territorio nazionale e le loro famiglie.

Disegno dello studio e modalità di arruolamento

Studio condotto con la collaborazione della A.I.S.I.C.C., la quale si rende disponibile a contattare le famiglie dei soggetti con SICC potenzialmente arruolabili.

Strumenti di valutazione

Il modulo di rilevazione dei dati socio-anagrafici e clinici, nonché le descrizioni sintetiche dei questionari da somministrare sono riportati in Appendice.

Attività previste e procedura

La rilevazione dei dati avverrà attraverso il coinvolgimento delle famiglie dopo

una loro esplicita adesione alla ricerca. Tutte le famiglie che intendono partecipare verranno contattate per fissare un colloquio telefonico finalizzato alla raccolta dei dati ottenuti dall'ICF. Parallelamente verranno inviati per posta ordinaria i questionari che saranno in duplice copia, in modo che sia la madre che il padre possano compilarli, esprimendo autonomamente il loro parere.

Criteria di inclusione

Non sono previsti specifici criteri di inclusione.

Aspetti etici

Standard etici

Il protocollo è in accordo con i principi definiti dalla 18ma Assemblea Medica Mondiale (Helsinki, 1964) e successive modificazioni definite dalla 29ma (Tokio, 1975), dalla 35ma (Venezia, 1983), dalla 41ma (Hong Kong, 1989) e dalla 52ma (Edimburgo, 2000) Assemblee Mediche Mondiali.

Modulo per il consenso informato

Verrà fornito alle famiglie il modulo scritto del consenso informato e il foglio informativo. Il foglio informativo contiene una definizione chiara ed esaustiva degli obiettivi dello studio.

Prodotti

Alla conclusione dello studio i risultati che emergeranno verranno restituiti all'Associazione sotto forma di un report cartaceo.

TRAINING ROBOT-ASSISTITO AL CAMMINO IN PAZIENTI DI ETÀ PEDIATRICA AFFETTI DA PARALISI CEREBRALE INFANTILE

DR.SSA ANNA CARLA TURCONI

E-MAIL: ANNACARLA.TURCONI@BP.LNF.IT

Linea di Ricerca n. 2

Riabilitazione Neuromotoria e Neuropsicologia Funzionale

Periodo di svolgimento

01.03.2009 – 30.01.2010
e 01.02.2010 – 31.12.2010

Tipo di ricerca

Ricerche svolte con contributi non ministeriali

Polo scientifico

Bosisio Parini

Ente Proponente

IRCCS "Eugenio Medea"

Premessa

La medicina dell'evidenza impone nuove regole nel fornire programmi di riabilitazione in ambito pediatrico: occorre infatti che gli interventi proposti dimostrino di avere una base scientifica.

Tuttavia la letteratura è assai scarsa in questo ambito e i trattamenti erogati spesso sfuggono a criteri di verifica nonché a procedure sistematizzate di somministrazione.

Il cosiddetto trattamento di fisioterapia standard risulta assolutamente imprecisato nei contenuti, nelle modalità di applicazione, nella frequenza e spesso anche nell'efficacia.

In questi ultimi anni il processo di technology assessment ha trovato campi di applicazione molto vasti nei diversi ambiti clinici. Sono stati studiati i percorsi per l'utilizzazione di dispositivi innovativi ad elevato avanzamento tecnologico per garantire un miglioramento della qualità delle cure nella dimensione tecnico-scientifica, umana, sociale ed economica.

Anche nel campo della Riabilitazione occorre riferirsi a sistemi che utilizzino tecnologie innovative per consentire un miglioramento delle condizioni di salute in termini di miglioramento del Funzionamento e di riduzione della Disabilità (ICF-OMS 2002) e per poter utilizzare metodiche ripetibili, misurabili, di provata efficacia.

L'IRCCS Medea ha portato a termine il progetto HINT Lecco nel corso del triennio 2004-2007, insieme a Villa Beretta Osp. Valduce, Politecnico di Lecco e CNR di Lecco.

Hint ha centrato la sua attività per lo sviluppo e il trasferimento tecnologico

di presidi innovativi da utilizzare nella Riabilitazione.

L'attuale progetto si pone come continuazione naturale del precedente e rappresenta un ulteriore sforzo in questo campo. L'obiettivo che si pone è quello della validazione quali-quantitativa di metodi riabilitativi innovativi aventi un rilevante impatto sul SSN.

Tali metodi riabilitativi sono proposti come associabili ed integrabili al percorso tradizionale e non in contrapposizione con esso. Essi dovrebbero però essere in grado di offrire al paziente un valore aggiunto a fronte di un impegno minore del personale tecnico dedicato (fisioterapista) in modo sistematico. In tal modo si dovrebbe migliorare il recupero generato e/o diminuire il tempo necessario a raggiungerlo; entrambi gli aspetti sono di grande rilevanza per il SSN in quanto potrebbero andare a ridurre i costi e a migliorare il servizio. Il progetto ha l'obiettivo specifico di verificare l'efficacia di trattamenti effettuati con un presidio robotizzato per la locomozione (Lokomat) su una popolazione di pazienti in età pediatrica affetti da esiti di lesione del primo neurone di moto.

Razionale

I più frequenti disturbi neurologici nell'infanzia sono dovuti ad esiti di Paralisi Cerebrale Infantile (PCI). La prevalenza di questa patologia è stimata intorno a 1.5 - 2.5 per 1000 nati vivi nei paesi occidentali.

I quadri clinici derivanti da queste patologie comprendono tetraparesi, diparesi e emiparesi.

Come per le altre patologie neurologiche croniche, l'obiettivo della terapia in queste malattie è ridurre l'impatto della disabilità, prevenire problemi acquisitivi aggiuntivi, migliorare la funzionalità, migliorare le competenze scolastiche e promuovere la partecipazione sociale.

Il cervello umano possiede plasticità e capacità di auto-riorganizzazione. La stimolazione afferente ed efferente degli arti può portare alla sinaptogenesi e ristabilire il pathways neuronale che controlla il movimento permettendo potenzialmente una riduzione della lesione, aumentando le capacità funzionali e diminuendo la disabilità (Rossini et al., Phys Med Rehabil Clin N Am 2004 15(1):263-306).

Studi effettuati su bambini con malattie neurologiche mostrano che essi possono avere maggiori possibilità rispetto agli adulti poiché possiedono maggiore plasticità e flessibilità nel loro sistema nervoso. Il cervello del bambino è un organo in continuo sviluppo che conserva maggiore capacità di auto-riparazione. (Garvey et al., Curr. Neurol Neurosc. Rep. 2007 7:147-55).

La debolezza e l'atrofia dovute al disuso sono inoltre due importanti fattori di disabilità.

L'evolvere delle scienze di base e gli studi clinici sulla neuroplasticità attualmente supportano l'ipotesi che un training di movimenti attivi-ripetitivi abbia un ruolo importante a livello degli arti plegici.

Pertanto tecniche l'attivazione di pattern motori robot-assistita, erogate come training, possono facilitare il riapprendimento motorio attraverso la facilitazione a compiere movimenti ripetitivi. Fattori come l'intensità del training, la sua frequenza, la specificità e il livello di ripetizione, con la motivazione gioca un ruolo importante in termini di apprendimento motorio (Winstein CJ 1991 PhysTher 71:140-149).

Un "terapista robotico" può rappresentare un moderno, efficace e nuovo strumento che produce una esperienza riproducibile di riapprendimento, può monitorizzare quantitativamente i progressi del paziente e adattarsi ad esso assicurando affidabilità nella pianificazione del programma di terapia e ripetibilità dell'esercizio.

Allo scopo di migliorare il cammino, accanto ai metodi tradizionali sono stati introdotti recentemente altri metodi come il Body Weight Supported Treadmill Training (BWSTT).

Questi approcci presentano però dei limiti: occorrono più terapisti per controllare e rendere simmetrico il movimento degli arti inferiori e della pelvi e inoltre non è possibile modificare la velocità del pattern specialmente in quei pazienti che presentano gravità maggiore. È pertanto stato messo a punto il sistema robotizzato (Lokomat) per il training assistito.

L'assunto neurofisiologico alla base è quello di modulare il network neuronale dell'intero asse cerebrospinale-neuromuscolare attraverso la ripetizione di uno schema del passo fisiologico. (Edgerton VR, 1997 Adv Neurol 72: 233-247; Dietz V, 2004. J Appl Physiol 96:1954-1960).

La prima fase del progetto prevedeva la comparazione di due gruppi di pazienti in età pediatrica deambulanti affetti da forma diplegica di Paralisi Cerebrale Infantile sottoposti a due regimi diversi di trattamento:

- primo gruppo fisioterapia
- secondo gruppo fisioterapia +Lokomat.

Questa fase è terminata e i risultati sono allo studio.

La seconda fase del progetto prevede un terzo gruppo di soggetti affetti dalla medesima patologia che effettueranno sedute di Lokomat senza fisioterapia. Obiettivo dello studio è quello di evidenziare le eventuali differenze dei parametri del cammino nei due gruppi al termine dei trattamenti.

Materiale e metodi

Verranno reclutati 10 pazienti affetti da forma diplegia di Paralisi Cerebrale

Infantile che per effettuare trattamento con Lokomat 4 volte la settimana.

L'età dei pazienti sarà compresa tra i 4 e i 16 anni.

Tutti i pazienti saranno debitamente informati dello studio con un colloquio da parte del loro abituale medico referente e consegna di scheda informativa del progetto.

Verrà siglato dai genitori di ogni partecipante il consenso informato.

Criteri di inclusione:

La distanza ginocchio-gran trocantere non dovrà essere inferiore a 21 e superiore di 35 per adeguamento corretto all'apparecchiatura.

I pazienti dovranno deambulare in autonomia anche con ausilii e ortesi.

Dovranno essere assenti problematiche psicopatologiche o comportamentali.

Criteri di esclusione assoluti dalla casistica:

- Presenza di ferite aperte o di lesioni cutanee in zone di pressione con il supporto
- Impossibilità di mantenere la posizione eretta per almeno 20 min. per problematiche cardiovascolari.
- Trombosi.
- Fratture, instabilità ossee, osteoporosi.
- Controindicazioni al carico.
- Turba neurologica acuta o progressiva
- Dipendenza dal ventilatore

L'apparecchiatura utilizzata Driver Gait Orthosis (DGO Lokomat) è costituita da un esoscheletro munito di due supporti per gli arti inferiori che permettono al paziente di raggiungere un movimento fisiologico del passo usando entrambe gli arti inferiori attraverso dei motori miniaturizzati e controllati da computer integrato.

Le articolazioni di anche e ginocchia sono costantemente monitorate tramite software. Può essere impostata e adattata una deambulazione alla velocità tra 1 e 3.2 km/h.

La dorsiflessione di caviglia è raggiunta utilizzando un sistema elastico di cinghie.

Un sistema dinamico di supporto del peso corporeo può supportare il peso del paziente fino al raggiungimento della statica attiva.

Per assicurare la sicurezza del paziente sono stati introdotti dei dispositivi che permettono all'apparecchiatura di fermarsi immediatamente in caso di anomalie.

Protocollo di valutazione da somministrare prima e alla fine del ciclo di trattamento:

- Gait analysis (parametri cinetici-cinematici e EMG)
- GMFM
- Ashwort scale
- 6- minute walk test
- FAC

Parametri del training con Lokomat

- Velocità impostata: 1-1,5 km/h
- Supporto per il peso corporeo: inizialmente del 50%, da diminuire progressivamente
- Durata della sessione: 10 min. inizialmente da aumentare fino a 20-30 min.
- Durata del training: 10 settimane
- Frequenza settimanale: 4v/sett

Risultati attesi

L'obiettivo dello studio è quello di verificare il miglioramento delle abilità di cammino nei pazienti sottoposti a trattamento con Lokomat.

In particolare verrà verificato se ci sarà un aumento dell'efficacia nel cammino (velocità spontanea, cadenza, lunghezza del passo, simmetria), se ci saranno delle modificazioni del pattern EMG a livello di caviglia e ginocchio e se ci sarà una migliore regolazione del tono muscolare.

**MOLECULAR BASES OF ALSIN-INDUCED NEURODEGENERATION
(PROSECUZIONE PROGETTO - 2° CONTRIBUTO)****DR.SSA MARIA TERESA BASSI**

E-MAIL: MARIATERESA.BASSI@BP.LNF.IT

*Linea di Ricerca n. 5
Neurobiologia**Periodo di svolgimento*
12.03.2009 – 11.03.2011*Tipo di ricerca*

Ricerche svolte con contributi non ministeriali

Polo scientifico

Bosisio Parini

Ente Proponente

Bando AFM -Parigi

Abstract

Alsin is the protein encoded by ALS2, the gene responsible of the juvenile recessive form of amyotrophic lateral sclerosis (ALS2) and for partly overlapping conditions such as primary lateral sclerosis (PLS and JPLS) and a juvenile form of ascending spastic paraparesis (IAHSP). This protein contains a number of cell signalling and protein trafficking domains and is involved in vesicular trafficking and endosomal dynamic. The structure of alsin predicts that it functions as a guanine nucleotide exchange factor (GEF) which regulates the activity of members of the Ras superfamily of GTPases. Alsin contains three putative guanine nucleotide exchange factor domains (GEFs), including RCC1, Dbl and pleckstrin homology (DH/PH), and vacuolar protein sorting 9 (VPS9) domains. The specific function associated to these domains is only partly characterized. The majority of ALS2 mutations are nonsense or deletions leading to truncated proteins. The identification of only two missense mutations in RCC1 domains by us and by other authors represents a strong indication that the physiological role of this domain not yet defined is altered in the pathological mechanism/s leading to the disease. The different ko mouse models generated so far do not show obvious developmental, motor or reproductive abnormalities resembling the human disease except for an age-dependent slowly progressive loss of cerebellar Purkinje cells and disturbance of spinal motor neurons associated with astrocytosis and microglial cells activation, indicating a subclinical dysfunction of motor system in ALS2-null mice. This also suggests that mouse models are not entirely appropriate to investigate alsin pathophysiological role in humans in vivo. To tackle this issue and to gain insights about alsin function in cell physiology

and in degenerative conditions we propose to generate null mutants for the alsin gene in Drosophila having previously demonstrated together with other groups that Drosophila can be used to successfully model hereditary spastic paraplegia, another upper motor neuron disease. In parallel, in the first year of funding we have already performed two hybrid screening to identify alsin interactors which can provide clues about alsin role in physiological and degenerative conditions. One of the most promising alsin interactor identified by us suggests a possible role of alsin on muscular degeneration and differentiation thus opening a new way in the characterization of the degenerative processes implicated in alsin- related ALS. We thus propose to continue the characterization of this interactor as well as of others already identified, in cell models relevant to ALS pathogenesis (neurones, astroglia and microglia) as well as in alsin-/- flies. The definition of alsin physiological and pathological roles through the different approaches mentioned above should provide relevant clues to the understanding of the mechanism leading to primary lateral sclerosis and more in general for ALS. Because of the difference between alsin and superoxide dismutase (SOD1), the first and better characterized gene associated with ALS, studies of the biological function of wild-type and mutated alsin may complement those obtained from the mutations in SOD1, lead to a better understanding of the pathogenesis of ALS, a better clinical definition of it, and hopefully allow identification of novel targets suitable for therapeutic intervention.

GENOTIPI ED ENDOFENOTIPI NEURALI E COGNITIVI NELLE MALATTIE PSICHIATRICHE COMPLESSE AD ESORDIO PRECOCE: UNA RICERCA SUI “COMMON GENES” NEI DISTURBI DELL'UMORE E SCHIZOFRENIA

DR. LUCA MILANTONI

E-MAIL: LUCA.MILANTONI@CN.LNF.IT

Linea di Ricerca n. 5

Neurobiologia

Periodo di svolgimento

09.04.2009 – 08.04.2011

Tipo di ricerca

Ricerche svolte con contributi non ministeriali

Polo scientifico

Conegliano e Pieve di Soligo

Ente Proponente

Bando Regione Veneto - Ricerca Finalizzata 2008

Ente Coordinatore

ULS n. 7 di Pieve di Soligo Bando 2007 – Prof.ssa Giulia Perini

Obiettivi

Il primo obiettivo di questa ricerca è quello di replicare mediante uno studio di linkage in un gruppo di pazienti appartenenti allo spettro rMD, BP e SZ in una popolazione veneta non isolata e con insorgenza precoce i dati precedentemente ottenuti in una popolazione veneta 'isolata' costituita da famiglie dello spettro BP e SZ mediante GWS (Vazza et al 2007).

Il secondo obiettivo è quello di individuare in questa popolazione gli endofenotipi neurali mediante volumetria e spettroscopia in RMN e quelli neurocognitivi mediante testing neuropsicologico nei pazienti.

Il terzo obiettivo è di correlare gli endofenotipi comuni neurali e cognitivi dello spettro rMD, Bip e SZ con polimorfismi di geni candidati comuni sia posizionali su regioni confermate dal nostro studio di replicazione (ad es quelli del gene NTK3 per la neurotrofina sul cromosoma 15) che funzionali (come ad esBDNF, COMT, GSK3) descritti in letteratura.

Un quarto obiettivo è quello di correlare le alterazioni psichiatriche e cognitive con quelle genetiche nelle forme rare di mutazioni/disomie nella regione 15q11-14.

Materiali

Si procederà alla raccolta del campione clinico e di controllo suddivisi nei

seguenti gruppi:

- Campione Veneto di 200 soggetti (Gruppo 1a e b = G1 + Controlli =CT) presso le UO di Psichiatria di Conegliano, IRCSS E Medea e Università di Padova per l'endofenotipo cognitivo e il GWS.

Gruppo 1-a: Centosettanta pazienti con diagnosi di disturbo Depressivo Maggiore Ricorrente (rMDD), disturbi dello Spettro Bipolare, disturbo Schizoaffettivo e dello Spettro Schizofrenico, ad insorgenza precoce 18-31 anni per i probandi) verranno valutati, previo consenso informato, utilizzando l'intervista MINI per la valutazione clinica delle diagnosi secondo il DSM-IV (modificate per la diagnosi di spettro bipolare -Bip I- VI secondo Akiskal, 2007). I pazienti verranno valutati per la severità dei disturbi con le appropriate scale psicometriche (HAM-D e A per la depressione, Young Mania Scale per la mania, PANSS per i sintomi positivi e negativi della schizofrenia, BPRS per la gravità della psicosi, e CGI e GAF per il livello di gravità generale e l'impairment funzionale). Per la valutazione delle caratteristiche temperamentalmente all'interno dello spettro dei disturbi dell'umore verrà utilizzata la scala TEMPS-I validata per l'Italia da Placidi et al (1998),). Dati clinici riguardanti aspetti rilevanti che possono essere sotto controllo genetico come l'età di insorgenza del primo episodio, la presenza di fasi di cicli rapidi, di impulsività/suicidalità, decorso kindling-like fin dall'esordio con precoce dissociazione dagli eventi esterni potranno essere valutate utilizzando la metodica del Life Charting di Post e Leverich tradotta in italiano da Perini et al, 2007. Dati clinici rilevanti quali abuso di sostanze e terapie farmacologiche attuali e pregresse e la loro durata verranno registrate.

Sul gruppo 1-a verrà effettuata la definizione neuropsicologica dei fenotipi I pazienti reclutati per la raccolta delle informazioni cliniche, demografiche e genetiche verranno studiati mediante al somministrazione di un batteria standard di test neuropsicologici (Digit-Span Backward& Forward, Memoria di Prosa Immediata e Differita, Trail Making test A e B, Digit Symbol, Stime Cognitive, figure Aggrovigliate, Disegno Spontaneo, Test Orologio e FABIT) atti ad valutare le principali funzioni cognitive delle aree della corteccia prefrontale ed orbitofrontale e dell'ippocampo, attenzione, funzioni esecutive, capacità di discriminazione e di coordinazione visuo-spaziale, abilità prassiche, di decision making e memoria.

Gruppo 1b (< 18 anni): trenta pazienti con diagnosi di disturbo Depressivo Maggiore Ricorrente (rMDD), disturbi dello Spettro Bipolare, disturbo Schizoaffettivo e dello Spettro Schizofrenico, verranno valutati, previo consenso informato, attraverso la seguente procedura diagnostica: Colloquio clinico con i familiari, colloquio clinico con il paziente.

Verrà somministrata l'Intervista strutturata diagnostica (K-SADS-P) I ai familiari del paziente ed al paziente stesso con particolare riferimento al "Sup-

plemento 1” dei Disturbi depressivi ed al “Supplemento 2” dei Disturbi Psicologici per la valutazione clinica delle diagnosi secondo il DSM-IV. Verrà inoltre somministrata ai familiari del paziente ed al paziente stesso la Scala diagnostica CBCL. I pazienti verranno valutati per la severità dei disturbi con le appropriate scale psicometriche (CDI per la depressione, Young Mania Scale per la mania, PANSS per i sintomi positivi e negativi della schizofrenia, BPRS per la gravità della psicosi, e CGI e GAF per il livello di gravità generale e l'impairment funzionale). Viste le diverse caratteristiche cognitive e neuropsicologiche del campione dell'età evolutiva (Gruppo 1b) rispetto a quello adulto (Gruppo 1a), al Gruppo 1b verrà effettuata la definizione neuropsicologica dei fenotipi attraverso la somministrazione di una batteria standard di test cognitivi e neuropsicologici tarati per l'età evolutiva. Nello specifico verrà applicato il seguente protocollo: valutazione cognitiva: WISC III; Attenzione: Software attenzione e concentrazione, CPT-II, prove attentive visiva ed attentiva BVN, test campanelle; Memoria: Test Corsi, span verbale avanti ed indietro, prove memoria TEMA; Capacità esecutive: WCST, Torre di Londra, BADS; Abilità visuo spaziali: VMI (Visual motor integration) o TVPS (Test of visual perception skills).

Un sottogruppo di pazienti dal GR 1 (70 pazienti adulti dell'UO di Conegliano e 30 pazienti in età evolutiva dell'IRCSS) effettuerà anche lo studio della volumetria cerebrale e spettroscopia in RMN per gli endofenotipi neurali (vedi sezione metodi)

Controlli: Duecento volontari veneti sani senza patologia psichiatrica verranno raccolti per l'analisi di linkage

Tutti i pazienti e i controlli che parteciperanno allo studio effettueranno infine sciacquo buccale per la raccolta di cellule epiteliali da cui si estrarrà il DNA.

- Gruppo 2. Valutazione clinica e neurocognitiva, raccolta ed analisi genetica con le stesse modalità procedurali già descritte per il Gruppo 1a ed 1b su dieci pazienti affetti da patologia genetica rara (S. di Prader Willi, S. di Angelman) con associazione di elementi psicopatologici e comportamentali che mostrano caratteristiche clinico/diagnostiche simili e comparabili ad un Disturbo Depressivo Maggiore Ricorrente (rMDD) o disturbi dello Spettro Bipolare o disturbo Schizoaffettivo e dello Spettro Schizofrenico

- Campione proveniente dai pedigree ad elevato loading di Chioggia

Gruppo 3: Settanta probandi e familiari dei 36 pedigree precedentemente studiati dalle famiglie reclutate per lo studio di linkage (16) (Vazza et al 2007) e di segregazione (36) (Perini et al submitted); attualmente i pazienti sono stati selezionati per uno studio Telethon di cui il Responsabile Scientifico è responsabile dell'unità di ricerca clinica. Il campione selezionato effettuerà la stessa batteria di test clinici e neuropsicologici del gruppo 1-a e effettuerà anche lo studio della volumetria cerebrale e spettroscopia in RMN per gli

endofenotipi neurali (vedi sezione metodi)

Metodi

Su 70 pazienti adulti del Gr1a provenienti dalle UO di Conegliano e i pazienti del gruppo 1b 30 in età evolutiva dall'IRCSS E MEDEA effettueranno, presso l'UO di Radiologia di Conegliano l'acquisizione RMN per la volumetria cerebrale, utilizzando una RMN PHILIPS modello ACHIEVA XR con Teslaggio 1,5. Presso l'Unità Operativa di Neuroradiologia di Rovigo verrà effettuata l'acquisizione utilizzando una RMN GE a 1,5 Tesla sui 70 soggetti del campione di Chioggia (Gr3).

Un dettagliato imaging cerebrale sarà ottenuto con tecniche di risonanza magnetica nucleare. Accanto alle sequenze standard senza mezzo di contrasto (T1 assiali e sagittali, DP/T2 e FLAIR assiali e T2 coronali), che comprendono l'area che va dal forame occipitale al vertice e dal piano frontale fino a quello occipitale e la regione temporale bilateralmente, per escludere anomalie neuroradiologiche, sarà acquisita una sequenza T1 pesata 3D volumetrica per ottenere una acquisizione del volume parenchimale secondo piani sagittali che potranno essere ricostruiti con ottima definizione secondo piani assiali e coronali.

In collaborazione con l'UO di Padova verrà effettuata l'elaborazione delle immagini in RMN cerebrale per il calcolo della volumetria e la valutazione dell'esame in spettroscopia.

Gli esami volumetrici acquisiti verranno trasferiti tramite un sistema di tipo client-server, ad una workstation centrale sita nell'Unità operativa di Padova per la rielaborazione delle immagini (ricostruzione secondo piani coronali), la delimitazione delle regioni di interesse (secondo modalità semiautomatica, facendo riferimento ad atlanti di neuroanatomia e in accordo con quanto stabilito dai protocolli nella più recente letteratura specialistica (Pruessner JC et al., 2000) quali volume cerebrale totale (VCT), ippocampo (H), amigdala (Am) corteccia subgenuale prefrontale (SGPFC), corteccia del cingolo anteriore (ACC), Corteccia Orbitofrontale (OFC), ed i successivi calcoli volumetrici (per sottrazione dei voxel di intensità indesiderata) mediante l'applicazione di un software dedicato, il DCMSuite, un sistema operativo costituito da vari moduli, che offrono la possibilità di visualizzare, elaborare, archiviare, inviare, stampare e refertare immagini digitali provenienti da sistemi che aderiscono allo standard DICOM.

L'acquisizione spettroscopica isotropica avverrà sia con singoli voxel cubici ippocampali delle dimensioni di 11x11x11 mm con analisi dello spettro multi-TR (per ottenere più metaboliti) o con multivoxel unici e bande di saturazione attigue. L'analisi morfologica e quantitativa degli spettri ottenuti avviene

in consolle accessoria View Forum PHILIPS con software dedicato Spectro View che in automatico segmenta e corregge la banda di base. Il calcolo di soppressione della banda spettrale dell'acqua viene proposto preliminarmente all'acquisizione stessa in maniera automatica.

I pazienti del gruppo 1 (a+b), gruppo 2 e i controlli che parteciperanno allo studio effettueranno infine sciacquo buccale per la raccolta di cellule epiteliali da cui si estrarrà il DNA per il genotyping, secondo la metodica già utilizzata presso l'IRCSS e Medea (Frigerio et al 2004). I campioni di DNA verranno processati secondo le disposizioni del Provvedimento del 22/2/2007 del Garante per la protezione dei dati personali, al fine di garantire l'anonimato e la possibilità di revoca del consenso in qualsiasi momento. Per il GWS verrà utilizzata la collaborazione scientifica, a titolo gratuito, con il servizio di genotyping messo a disposizione per la presente ricerca dal Prof Kelsoe John, Department of Psychiatry, University of California – San Diego, California. In allegato I vi è a lettera che specifica la disponibilità alla collaborazione. Verrà creato infine un data-base per la archiviazione ed elaborazione statistica dei dati genetici e di brain imaging e neuropsicologici.

Modalità e tempi di esecuzione

Lo studio comprenderà 3 fasi:

1) Fase clinica nei primi 12-24 mesi

Verranno reclutati i pazienti e i controlli dalle rispettive unità operative. I pazienti afferenti presso l'SPDC e i CSM delle UO di Conegliano e di Padova e quelli afferenti all'IRCSS di Conegliano e Pieve di Soligo verranno selezionati per lo studio genetico, neuropsicologico e di imaging, sulla base delle caratteristiche cliniche di appartenenza allo spettro rMD-BP e SZ. I pazienti appartenenti ai 36 pedigree della popolazione di Chioggia verranno selezionati soltanto per l'esecuzione dei test neuropsicologici e di imaging, poiché la genotipizzazione è stata già completata con i precedenti studi effettuati all'interno dello studio Ricerca finalizzata regionale 2003 e studio Telethon.

I pazienti o i genitori legali tutori dei minori riceveranno una completa informazione sulla natura e procedure dello studio, e verrà richiesto un consenso informato scritto secondo le GCP, nel rispetto della Dichiarazione di Helsinki, previa approvazione dello studio dai Comitati Etici Locali.

I pazienti verranno valutati durante le fasi di remissione e stabilità della malattia. Verranno esclusi pazienti che non possono essere sottoposti a RMN per motivi clinici.

2) Fase di elaborazione del brain imaging, dei dati cognitivi, e del genotyping a partire dalla fine del 1° anno

In questa fase si procederà alla elaborazione delle immagini volumetriche e in spettroscopia da parte delle UO coinvolte (Neuroradiologia di Conegliano, Rovigo e UO di Padova) per la definizione di endofenotipi neurali. Inoltre verranno esaminati in questa fase i dati neuropsicologici per la definizione degli endofenotipi cognitivi.

Per la genotipizzazione si procederà ad un genome-wide-scan utilizzando un set di 500 microsatelliti che danno una spacing di circa 7.5 CM, secondo la metodica utilizzata nello studio precedente (Vazza et al 2006). Al genotyping seguiranno le analisi statistiche per la valutazione del LOD score sia parametriche che non parametriche. Una volta definite le eventuali regioni in linkage, si effettuerà uno studio di 'positional cloning' utilizzando il linkage disequilibrium (LD). Questo metodo permette di localizzare i geni di suscettibilità identificando un'associazione non casuale, dovuta a LD, fra gli alleli che possono determinare la malattia e i markers genotipizzati.

Verranno infine come ultima fase correlati i dati di neuroimmagine, neuropsicologici con quelli dei Geni candidati sia di posizione che funzionali che emergono dall'indagine genetica.

Risultati prevedibili e possibili ricadute per il Servizio Sanitario regionale

I risultati che si prevedono sono

1. replica di GWS in studio precedente con conferma di linkage regione ch15q26 ed identificazione eventuali altre regioni in linkage
2. validazione di endofenotipi cognitivi e neurali nello spettro dei disturbi dell'umore e SZ
3. verifica della correlazione fra endofenotipi cognitivi e neurali con polimorfismi di geni candidati nello spettro dei disturbi dell'umore e SZ

Le ricadute per l'SS regionale sono possibili a vari livelli. Un primo livello riguarda la migliore definizione dei fenotipi diagnostici, temperamentali e di decorso. Questa, insieme all'utilizzo di fenotipi intermedi quantificabili, quali quelli morfologici e cognitivi porta ad una maggiore accuratezza diagnostica, ad una valutazione più accurata della severità, della diagnosi e della prognosi dei pazienti inseriti nello studio. Questo miglioramento diagnostico potrà avere inoltre, per il singolo paziente, un impatto sulla maggior appropriatezza delle cure e quindi sulla prognosi e sulla remissione di disturbi che sono gravati da un elevato carico di disabilità soprattutto nella fascia di età giovane adulta. Lo studio che include anche la fascia di età evolutiva potrà inoltre fornire elementi diagnostici e clinici rilevanti per la diagnosi precoce di forme che, insorgendo in età evolutiva sono spesso mal diagnosticate e mal inquadrare dal punto di vista terapeutico.

Una maggiore appropriatezza diagnostica permette una migliore personalizzazione delle cure con un notevole beneficio sulla qualità di vita per i pazienti e i familiari ma anche un risparmio in termini di riduzione del numero di ricadute e quindi di ricoveri che gravano sul SS regionale.

Il maggior beneficio sarà comunque in un'ottica più a lungo termine. Infatti dal punto di vista della ricerca scientifica i dati che possono venire da questo studio potranno essere di elevato interesse perché sono in linea con i profondi mutamenti della psichiatria moderna: infatti nelle future classificazioni del DSM-V i costrutti diagnostici dovranno tenere conto non soltanto delle categorie cliniche usuali, ma soprattutto della fisiopatologia e dell'eziologia (Bearden, et al, 2008). Una maggior conoscenza della fisiopatologia delle malattie psichiatriche complesse e la comprensione dell'interazione fra fattori genetici e ambiente può indirizzare la ricerca di nuovi approcci innovativi terapeutici sia biologici che non. Ad esempio l'identificazione di alterazioni a carico di geni che codificano per neurotrofine può indirizzare la ricerca di nuove terapie che utilizzino approcci innovativi (terapie biologiche non farmacologiche, stem cell ecc) in analogia ad altri filoni nelle malattie neuropsichiatriche.

Infine la ricerca prevede la creazione e il rafforzamento di una rete di collaborazione intra-regionale e interdisciplinare fra unità operative di psichiatria, di neuroradiologia e di neuropsichiatria infantile: questo aspetto, in linea con le indicazioni contenute nel Bando Regionale, è molto rilevante e favorirà lo scambio di conoscenze, competenze e la crescita di un nucleo di ricerca, composto per la maggior parte da clinici e ricercatori giovani che, sotto la guida e con la collaborazione anche di ricercatori affermati a livello internazionale, potrà agire da catalizzatore per una crescita clinica e scientifica a livello regionale.

COSTITUZIONE DI UN CENTRO REGIONALE DI RIFERIMENTO PER LA PREVENZIONE, LA DIAGNOSI E CURA DEI DISTURBI DELL'APPRENDIMENTO IN PARTICOLARE DEI DISTURBI SPECIFICI DELL'APPRENDIMENTO, DSA

DR. MASSIMO MOLteni

E-MAIL: MASSIMO.MOLTENI@BP.LNF.IT

Linea di Ricerca n. 3

Psicopatologia dello sviluppo, del linguaggio e dell'apprendimento

Periodo di svolgimento

05.10.2009 – 31.12.2011

Tipo di ricerca

Ricerche svolte con contributi non ministeriali

Polo scientifico

Bosisio Parini

Ente Proponente

ULSS n. 20 di Verona - Dr.ssa Maria Rosaria Cellino

Descrizione sintetica del progetto

La dislessia evolutiva (DE) è ereditabile e come per molti altri disturbi su base genetica, come ad esempio il morbo di Alzheimer o il diabete, diversi geni possono contribuire alla manifestazione del disturbo. Tecniche di biologia molecolare hanno permesso di identificare ad oggi quattro geni che conferiscono un rischio di sviluppare la DE, i.e. DYX1C1, KIAA0319, DCDC2 e ROBO1, aprendo la strada ad una migliore comprensione di questo eterogeneo disturbo e delle basi neurali del complesso processo di lettura. Le proteine codificate da questi geni, benchè diverse tra loro, sono funzionalmente correlate a meccanismi coinvolti nella migrazione neuronale e nello sviluppo assonale del sistema nervoso centrale e, quando sono alterate, come può succedere per un difetto trasmesso geneticamente, sono responsabili di anomalie microscopiche lungo i percorsi cortico-corticali e cortico-talamici, che interferiscono con le funzioni senso-motorie, percettive e cognitive dei processi di lettura.

Il gruppo di Verona si avvale della collaborazione di un'equipe di ricercatori italiani dell'Istituto Scientifico Eugenio Medea, a Bosisio Parini, Lecco, che negli ultimi anni ha svolto un'intensa attività di studio nel campo della genetica della DE, dedicando particolare attenzione alla comprensione del ruolo nella DE dei geni DYX1C1 e DCDC2, siti sul cromosoma 15 e 6 rispettivamente. Dai loro studi, pubblicati su riviste internazionali di riconosciuto livello, emerge in modo chiaro che nella popolazione italiana, esattamente come in

altre indagate negli USA, nel Regno Unito ed in Germania, i dislessici sono portatori di varianti genetiche localizzate nel DYX1C1 che influenzano alcune funzioni neuropsicologiche correlate al processo di lettura ed alla DE.

Il gruppo di Verona, che è interessato a creare un servizio clinico d'eccellenza, non può prescindere oggi dall'inclusione nel proprio armamentario diagnostico e terapeutico-riabilitativo degli strumenti forniti dalla genetica molecolare; in tale ottica appare imprescindibile l'inclusione di strumenti di screening, ormai a basso costo e ad elevata probabilità di beneficio in tempi brevi, dei geni che appaiono collegati alla DE in studi replicati in modo indipendente da gruppi di ricerca internazionali, compresi il gruppo italiano dell'Eugenio Medea.

In quest'ottica appare utile realizzare un database che preveda la raccolta concomitante dei dati clinici dei pazienti affetti da DE afferenti al Centro e dei dati genetici che ad oggi è possibile ottenere, con l'analisi dei geni DYX1C1, KIAA0319, DCDC2 e ROBO1.

In un'ottica di lungimiranza, il gruppo di Verona propone di integrare il database clinico-genetico con un servizio complementare di 'banking genetico' che permetta di conservare il materiale genetico dei pazienti con DE. La costituzione di un 'banking genetico' risponde alla necessità di garantire un counselling genetico per i pazienti, sempre aggiornato e fruibile, nel momento in cui nuovi geni verranno identificati come responsabili della DE.

CORRELATI NEURALI DELL'IMITAZIONE DI AZIONI INTRANSITIVE: DISSOCIAZIONE TRA LA COMPONENTE ANATOMICA E QUELLA SPAZIALE

DR.SSA BARBARA TOMASINO

E-MAIL: BTOMASINO@UD.LNF.IT

Linea di Ricerca n. 3

Psicopatologia dello sviluppo, del linguaggio e dell'apprendimento

Periodo di svolgimento

Anno 2009

Tipo di ricerca

Ricerche svolte con contributi non ministeriali

Polo scientifico

San Vito al Tagliamento e Pasian di Prato

Ente Proponente

SISSA - Scuola Internazionale Superiore di Studi Avanzati, Trieste

Ente Coordinatore

SISSA - Scuola Internazionale Superiore di Studi Avanzati, Trieste – Prof.ssa Raffaella Rumiati

Introduzione

Gli esseri umani hanno una particolare predisposizione ad imitare azioni. È stato suggerito che alla base del processo di imitazione vi siano meccanismi corticali comuni che codifichino sia la percezione di azioni che la loro esecuzione. Nel loro famoso studio, Rizzolatti e collaboratori hanno mostrato come nel cervello del macaco vi siano dei neuroni che operino in modo coerente con quanto predetto da questa teoria: infatti, neuroni dell'area F5 della corteccia premotoria del macaco si attivavano sia quando il macaco eseguiva un'azione verso un oggetto sia quando questi vedeva un altro macaco compiere la medesima azione (e.g., Gallese, Fadiga, Fogassi, & Rizzolatti, 1996; di Pellegrino, Fadiga, Fogassi, Gallese, & Rizzolatti, 1992; Rizzolatti, Fadiga, Gallese, & Fogassi, 1996). Queste cellule, chiamate *neuroni a specchio* (o *mirror neurons* – MN), si attivano solo quando l'azione vista/esequuta era volta ad interagire con un oggetto (azione transitiva), ma non quando questa non coinvolgeva alcun target (azione intransitiva) (Rizzolatti, Fogassi, & Gallese, 2001).

Molti studi hanno mostrato come anche nell'essere umano vi siano dei meccanismi comuni per la percezione e l'esecuzione di azioni: ad esempio, nei paradigmi di facilitazione visuomotoria l'esecuzione di una data azione risulta facilitata dalla percezione di una azione simile (e.g., Craighero, Fadi-

ga, Rizzolatti, & Umiltà, 1999; Craighero, Fadiga, Umiltà, & Rizzolatti, 1996; Edwards, Humphreys, & Castiello, 2003; Tucker & Ellis, 1998; Vogt, Taylor, & Hopkins, 2003). Tuttavia, mentre studi neurofisiologici sul macaco hanno trovato evidenza di una codifica unica per l'esecuzione ed esecuzione delle sole azioni transitive, studi psicofisici sull'uomo hanno trovato evidenza di una codifica unica anche per le azioni intransitive. Per esempio, Brass e collaboratori hanno mostrato a dei soggetti uno di due possibili stimoli visivi (due numeri) ed hanno chiesto loro di rispondere in modo selettivo ad essi muovendo l'indice o il medio (Brass, Bekkering, Wohlschläger, & Prinz, 2000). Oltre allo stimolo a cui rispondere, gli sperimentatori mostravano anche il video di una mano che muoveva il proprio indice/medio. I soggetti risultarono più veloci a muovere quel dito che avevano visto muoversi nel video, anche se questo era irrilevante ai fini del compito (cf, Brass, Bekkering, & Prinz, 2001; Stürmer, Aschersleben, & Prinz, 2000 – per simili risultati). Questo risultato mostra come nell'essere umano vi siano dei meccanismi comuni per la percezione e l'esecuzione di azioni intransitive, coerentemente con molti studi che hanno cercato, con l'ausilio di tecniche di neuroimmagine, di identificare i MN nell'uomo, e che hanno mostrato attivazioni della corteccia parietale inferiore, della corteccia premotoria ventrale e della pars opercularis del giro frontale inferiore, durante l'imitazione di movimenti delle dita (e.g., Iacoboni et al., 1999; Koski, Iacoboni, Dubeau, Woods, & Mazziotta, 2003; Koski et al., 2002).

Tuttavia, durante l'imitazione di questo tipo di azioni, la mano dell'imitatore e quella dell'imitato non eseguono un movimento che è simile soltanto da un punto di vista anatomico, ma anche da un punto di vista spaziale (Bertenthal, Longo, & Kosobud, 2006). Utilizzando il paradigma di Brass et al. (2000), Bertenthal et al. (2006) hanno dimostrato che l'effetto di facilitazione visuo-motoria scompariva se gli sperimentatori mostravano un video di una mano omologa a quella mossa dal soggetto (per es. se il soggetto rispondeva con le dita della mano destra, il video mostrava una mano destra), ovvero se ad una compatibilità anatomica – per esempio, se entrambe le mani muovevano gli indici – corrispondeva sempre una incompatibilità spaziale. Nel terzo esperimento del loro studio, Bertenthal e collaboratori (2006) hanno mostrato ai soggetti dei filmati di mani, sia destre che sinistre, che muovevano il dito indice o medio. I soggetti, in una condizione, dovevano con la loro mano destra imitare l'azione da un punto di vista anatomico (e.g., se vedevano muoversi l'indice, essi dovevano muovere l'indice della loro mano destra, indipendentemente dal fatto che la mano vista fosse destra o sinistra), mentre in una seconda condizione dovevano imitare l'azione da un punto di vista spaziale (e.g., se vedevano la mano muovere quel dito, tra l'indice ed il medio, posto sulla sinistra, i soggetti dovevano muovere quel dito, tra l'indice

ed il medio dalla loro mano destra, posto più a sinistra). Durante il compito spaziale, i soggetti erano circa 10 ms più veloci ad imitare un movimento che era compatibile anche da un punto di vista anatomico, mentre durante il compito anatomico, i soggetti erano circa 60 ms più veloci ad imitare un movimento che era anche compatibile da un punto di vista spaziale. Concludendo, due tipi di compatibilità sono alla base dell'effetto di facilitazione descritto da Brass et al. (2000). Questo lascia un interrogativo aperto su quale di questi sia alla base dell'attività di quelle regioni che, tramite paradigmi di imitazione di movimenti delle dita, sono state identificate come il corrispondente umano dei MN.

Obiettivi dello studio

In questo progetto intendiamo utilizzare la risonanza magnetica funzionale 3 T presso l'Azienda Ospedaliera Universitaria "Santa Maria della Misericordia" di Udine (UD) per distinguere le componenti neurali sottostanti alla compatibilità spaziale ed anatomica nell'imitazione di azioni intransitive impiegando un paradigma simile a quello realizzato da Bertenthal e collaboratori (2006).

Popolazione

20 volontari destrimani sani (dai 18 ai 35 anni d'età).

Protocollo

I soggetti sperimentali vedranno filmati raffiguranti una mano destra (50% delle volte) o sinistra che tamburella il dito indice (50% delle volte) o medio. I soggetti dovranno eseguire due compiti, uno per volta. Durante il compito Anatomico, essi dovranno tamburellare il dito della loro mano destra (50% delle volte) o sinistra che è anatomicamente compatibile con il movimento visto. Durante il compito Spaziale, essi dovranno tamburellare il dito della mano destra/sinistra che è spazialmente compatibile con il movimento visto. La mano mostrata dal video potrà essere anche omologa o non omologa a quella mossa (un caso di omologia lo si ha, ad esempio, se sia la mano mossa che quella mostrata dal video sono destre): in caso di mancata omologia la mano mossa e quella vista saranno compatibili sia da un punto di vista anatomico che spaziale, mentre in caso di omologia la mano mossa e quella vista potranno essere compatibili da un punto di vista spaziale, o anatomico, ma non da entrambi. Il disegno sperimentale sarà quindi un 2 x 2, con i fattori COMPITO (Anatomico vs. Spaziale) e OMOLOGIA (Omologo vs. Non omologo) e quattro condizioni: (i) AN: i soggetti eseguiranno il compito Anatomico, ma la mano mossa e quella raffigurata dal video saranno compatibili sia da un punto di vista anatomico che spaziale; (ii) AO: i soggetti eseguiranno

no il compito Anatomico, ma la mano mossa e quella raffigurata dal video saranno compatibili da un punto di vista anatomico, ma non spaziale; (iii) SN: i soggetti eseguiranno il compito Spaziale, ma la mano mossa e quella raffigurata dal video saranno compatibili sia da un punto di vista anatomico che spaziale; (ii) SO: i soggetti eseguiranno il compito Spaziale, ma la mano mossa e quella raffigurata dal video saranno compatibili da un punto di vista spaziale, ma non anatomico.

Le analisi chiave saranno negli effetti AN – AO, che testa gli incrementi di attività neurale associata alla compatibilità spaziale controllando per quella anatomica, e SN – SO, che testa gli incrementi di attività neurale associata alla compatibilità anatomica controllando per quella spaziale. In aggiunta, testeremo effetti di congiunzione $(AN - AH) \cap (SN - SH)$, per identificare regioni coinvolte in entrambe le compatibilità, e le interazioni $(AN - AH) - (SN - SH)$ e $(SN - SH) - (AN - AH)$, per testare regioni maggiormente coinvolte in un tipo di compatibilità che nell'altro.

Il disegno sperimentale sarà misto, con proprietà sia del disegno a blocchi che del disegno evento-relato. In ciascuna prova, il video durerà 600 ms, dei quali i primi 450 mostreranno una mano ferma, mentre i rimanenti 150 ms mostreranno il movimento proprio. Successivamente apparirà uno schermo bianco di durata variabile (dai 3400 ms ai 5600 ms ad intervalli di 600 ms). Ogni prova durerà in media 5000 ms. L'esperimento sarà diviso in due sessioni, il cui ordine sarà controbilanciato tra i vari soggetti: in una i volontari dovranno rispondere usando la mano destra, mentre nell'altra dovranno rispondere usando la mano sinistra. Ciascuna sessione sarà composta da quattro blocchi da 45 prove (e della durata di circa 4 minuti) ciascuno. In due blocchi, i soggetti dovranno eseguire il compito Anatomico, mentre nei rimanenti due dovranno eseguire il compito Spaziale. Per ciascun compito, 90 prove verranno suddivise nei due blocchi in modo casuale. Di queste, 72 prove saranno prettamente sperimentali [2 mani mostrate (destra vs. sinistra) * 2 dita mosse (indice vs. medio) * 18 ripetizioni] mentre 18 saranno eventi nulli, in cui uno schermo vuoto sarà mostrato al posto del video. In totale l'esperimento durerà circa 30 minuti.

IMITARE O NON IMITARE: MECCANISMI EMPATICI E REATTIVI ALLA BASE DEL RISPECCHIAMENTO DELLE AZIONI. UNO STUDIO DI RISONANZA MAGNETICA FUNZIONALE

DR.SSA BARBARA TOMASINO

E-MAIL: BTOMASINO@UD.LNF.IT

Linea di Ricerca n. 3

Psicopatologia dello sviluppo, del linguaggio e dell'apprendimento

Periodo di svolgimento

Anno 2009

Tipo di ricerca

Ricerche svolte con contributi non ministeriali

Polo scientifico

San Vito al Tagliamento e Pasian di Prato

Ente Proponente

SISSA - Scuola Internazionale Superiore di Studi Avanzati, Trieste

Ente Coordinatore

SISSA - Scuola Internazionale Superiore di Studi Avanzati, Trieste

Collaborazioni

Azienda Ospedaliera Universitaria "Santa Maria della Misericordia" di Udine

Introduzione

Quando si osserva un individuo con un'espressione facciale spaventata, normalmente tendiamo a empatizzare con lui (questo effetto è noto anche come "effetto camaleonte") e siamo pronti a esibire un comportamento simile al suo (imitazione). Invece, quando vediamo una persona con un'espressione arrabbiata, l'empatia lascia spazio alla reattività. Reagire significa mettere in atto un'azione per proteggere noi stessi dall'eventuale minaccia rappresentata dall'individuo arrabbiato. In questo caso ci aspettiamo che le tendenze imitative siano abolite. Ad oggi, non sono stati condotti esperimenti di fMRI in cui si siano esplorati i correlati neurali della relazione tra empatia e imitazione: da un lato, sono stati condotti studi che identificano i correlati neurali dell'empatia; dall'altro ne esistono altri che hanno esplorato i correlati neurali dell'imitazione.

Obiettivi dello studio

Lo scopo di questo studio quindi è di identificare i correlati neurali dei meccanismi empatici e reattivi associati alla presenza o all'assenza di risonanza motoria. Per rispondere a questo quesito condurremo uno studio fMRI uti-

lizzando un paradigma che è già stato usato in altri studi (Grecucci et al. in press, Grecucci et al., submitted, Rumiati et al. in prep.).

Popolazione

16 volontari destrimani (dai 18 ai 35 anni d'età), metà dei quali maschi.

Protocollo

Verranno mostrati volti spaventati, arrabbiati o con un'espressione neutra, seguiti dal video che mostra il dito indice della mano che esegue per metà delle volte un movimento verso il basso e verso l'alto nell'altra metà. Compito dei soggetti consiste eseguire, in un blocco, un movimento di verso il basso del dito indice e, nell'altro, un movimento verso l'alto. I soggetti inizieranno a rispondere insieme al movimento presentato visivamente (Brass et al. 2001). Il paradigma sarà un disegno evento-relato. Ogni prova verrà strutturata nel seguente modo: uno stimolo di un volto, preso da 84 espressioni facciali (28 spaventate, 28 neutre e 28 arrabbiate) del set di immagini NimSTIM verranno presentate per 500 ms, seguito da una schermata vuota che durerà 250 ms. In seguito apparirà il video del movimento della mano, che consisterà di 5 fotogrammi (il primo raffigurante il dito statico in posizione di partenza, le altre 4 raffiguranti il dito che si muove verso l'alto o verso il basso, per riprodurre i due movimenti), per un totale di 1105 ms. Ciascuna prova verrà seguita da una pausa che potrà variare da 3600 ms a 6400 ms, durante la quale i soggetti dovranno dare una risposta. Ciascuna prova durerà in media 6855 ms. Inseriremo anche dei catch trials di controllo che consistono in una mano ferma, in risposta ai quali i soggetti non dovranno eseguire alcun movimento. Nel complesso, i soggetti eseguiranno 200 trials (84 movimenti compatibili e 84 movimenti incompatibili più 32 trials di controllo). L'esperimento verrà diviso in due sessioni identiche di 100 trial ciascuna e della durata di circa 12 minuti. Il disegno sperimentale è un disegno 2 x 2 x 3 fattoriale con i fattori MAPPING (COMPATIBILE, INCOMPATIBILE) x MOVIMENTO (ALTO, BASSO) X EMOZIONE (ARRABBIATO, IMPAURITO, NEUTRO).

A livello comportamentale, ci aspettiamo i) l'effetto compatibilità e che, rispetto all'espressione neutra, ii) i soggetti siano più veloci a rispondere dopo aver visto un viso impaurito che dopo aver visto un viso arrabbiato. Nella condizione incompatibile - non imitativa non ci aspettiamo di trovare differenze, e nemmeno tra movimento eseguito verso l'alto e movimento eseguito verso il basso. Al livello neurale, all'effetto compatibilità (compatibile vs incompatibile) dovrebbero essere associate regioni solitamente implicate nell'imitazione (vedi Rumiati et al. 2005; Decety & Grezes 1999). Invece, il contrasto tra la condizione emotiva (faccia impaurita e faccia arrabbiata) vs facce neutra

attivare le classiche regioni associate all'elaborazione delle emozioni, come l'amigdala e la corteccia orbitofrontale. L'analisi chiave è l'interazione (emotivo compatibile – neutra compatibile) – (emotiva incompatibile – neutra incompatibile), in cui vengono testati aumenti significativi dell'attività neurale nel meccanismo empatico, controllando l'effetto imitativo ed emozionale a se stanti.

FRAZIONAMENTO DELLE FUNZIONI ESECUTIVE NEI LOBI FRONTALI: UN PROGETTO DI STUDIO CON RISONANZA MAGNETICA MULTIMODALE

DR. PAOLO BRAMBILLA

E-MAIL: PAOLO.BRAMBILLA@UNIUD.IT

Linea di Ricerca n. 3

Psicopatologia dello sviluppo, del linguaggio e dell'apprendimento

Tipo di ricerca

Ricerche svolte con contributi non ministeriali

Ente Proponente

SISSA - Scuola Internazionale Superiore di Studi Avanzati, Trieste

Ente Coordinatore

SISSA - Scuola Internazionale Superiore di Studi Avanzati, Trieste

Collaborazioni

Clinica Psichiatrica, Azienda Ospedaliera Universitaria "Santa Maria della Misericordia", Udine
DPMSC, Cattedra di Psichiatria, Centro Inter-Universitario di neuroscienze comportamentali, Università di Udine

Introduzione

La corteccia prefrontale é coinvolta in funzioni esecutive di alto livello, necessarie a controllare altri processi cognitivi e il comportamento. Benché inizialmente equiparate a un sistema supervisore unitario, differenze citoarchitettoniche, sinaptiche, e di connettività, suggeriscono che le diverse aree prefrontali contribuiscano in modo specializzato ai diversi aspetti del controllo cognitivo.

Nonostante la corteccia prefrontale rivesta un ruolo indubbio nel funzionamento cognitivo, non é tuttavia semplice articolare un modello che spieghi in modo esauriente l'organizzazione delle sue funzioni esecutive. Un potenziale problema nello studio della funzionalità prefrontale consiste nel sovra-specificare le funzioni cognitive sottostanti le attivazioni osservate in studi di neuroimmagine funzionale o i deficit riscontrati in pazienti con lesioni cerebrali soprattutto quando particolari funzioni sono interpretate all'interno dello scopo specifico del laboratorio che conduce la ricerca. Un problema opposto,

ma ugualmente rilevante, é che molti studi utilizzano compiti complessi non specificatamente disegnati per isolare particolari funzioni esecutive svolte da distinte regioni prefrontali.

Estesi studi neuropsicologici hanno mostrato come varie aree prefrontali siano coinvolte, indipendentemente dal compito, in funzioni esecutive specifiche quali: monitoraggio continuo di informazioni rilevanti (regioni prefrontali destre); task-setting, ossia stabilire i criteri e le strategie per svolgere un dato compito (regioni prefrontali sinistre); energizzazione di processi rilevanti ma poco attivati (regioni superiori mediali).

Tuttavia i meccanismi cerebrali specifici tramite cui le diverse aree prefrontali implementano tali funzioni non sono ancora stati investigati in dettaglio. É possibile che diverse aree prefrontali svolgano una determinata funzione in differenti contesti, probabilmente adattandosi in modo flessibile e rafforzando la propria connettività funzionale con network ogni volta diversi a seconda del tipo di compito.

Obiettivi dello studio

Il presente progetto si prefigge tre obiettivi principali che verranno sotto elencati.

Obiettivo 1. Testare l'ipotesi che il frazionamento di funzioni esecutive ottenuto con metodi neuropsicologici sia replicabile in soggetti normali con fMRI e sia indipendente dal dominio.

Una di tale funzioni, ad esempio, é il monitoraggio, per cui un ruolo critico viene svolto dalla corteccia dorsolaterale prefrontale (CDLPF) destra. Nel primo studio, contrasteremo diverse situazioni con eventi casuali, prevedibili, o con crescente probabilità condizionale per caratterizzare meglio le condizioni in cui il monitoraggio sia richiesto. Ci si può aspettare che un ambiente casuale, dove monitorare gli eventi non porterebbe nessun vantaggio, o un ambiente totalmente prevedibile, dove monitorare gli eventi diventa superfluo, non coinvolgeranno le operazioni della CDLPF destra. D'altro canto, monitorare situazioni in cui la probabilità di comparsa di un evento critico cambia in modo sistematico diventa vantaggioso per ottimizzare la prestazione. Tale condizione dovrebbe coinvolgere la CDLPF destra. Questo dovrebbe accadere indipendentemente dal dominio da monitorare, un'ipotesi che verrà testata in uno studio successivo dove, usando gli stessi stimoli, verrà chiesto ai soggetti di monitorarne aspetti diversi (ad es. durata, posizione spaziale, identità) in diversi blocchi di prove. Se i risultati mostreranno che la stessa area é coinvolta nel monitoraggio di informazione rilevante, qualunque sia il contesto o dominio a cui tale informazione appartiene, il passaggio successivo sarà quello di testare se tale area ha la flessibilità per implemen-

tare anche il monitoraggio di diversi domini in parallelo. Una previsione è che all'aumentare del numero di domini da monitorare simultaneamente, l'attività nella CDLPF, soprattutto di destra, aumenti di conseguenza.

Inoltre ci proponiamo di investigare negli stessi esperimenti anche altre funzioni prefrontali come il task-setting e l'energizzazione, capitalizzando sull'assunzione testabile che, data la loro natura, tali processi siano maggiormente richiesti in fasi diverse di esecuzione di un dato compito. Il task-setting (aree prefrontali sinistre) dovrebbe essere maggiormente richiesto nelle fasi iniziali di un compito, specialmente quando debba essere appresa una strategia ottimale, mentre l'energizzazione (aree prefrontali mediali superiori) dovrebbe essere necessaria sia all'inizio, quando bisogna attivare regole deboli perché nuove, che alla fine, quando le regole del compito sono deboli a causa di fatica o noia intervenienti.

Obiettivo 2. Investigare i cambiamenti della connettività funzionale tra aree prefrontali e altre regioni cerebrali a seconda del tipo di dominio rilevante per il compito.

Le funzioni cognitive della corteccia prefrontale dipendono dalle loro interazioni con altre regioni cerebrali. I neuroni prefrontali nella scimmia, per esempio, hanno un alto grado di flessibilità nell'adattarsi a rappresentare qualunque informazione sia rilevante in un dato momento, per poi inviare segnali compito-specifici a strutture posteriori coinvolte nei processi specifici richiesti da un dato compito. Tali risultati ben si conciliano con la proposta che sia il dinamico rapporto tra un'area cerebrale e altre aree anatomicamente connesse con essa (contesto neurale), piuttosto che la singola area, a mappare la relazione tra processi mentali e cervello. In questo progetto testeremo tale proposta in modo sistematico. Prendendo come esempio il caso del monitoraggio, testeremo l'ipotesi che la CDLPF orchestri l'attività e la connettività in altre regioni cerebrali che variano al variare delle richieste specifiche del compito. Se si richiede di monitorare informazione spaziale, per esempio, ci si aspetta una connettività funzionale maggiore con regioni coinvolte nella via visiva dorsale del 'dov'è, come la corteccia parietale di destra. Se il materiale da monitorare riguarda l'identità di un oggetto, come ad esempio il genere maschile o femminile di una faccia, invece, la CDLPF dovrebbe aumentare la connettività funzionale con l'area fusiforme specifica per l'elaborazione di facce.

Obiettivo 3. Testare l'ipotesi che alla base dei deficit esecutivi in sindromi psichiatriche e nell'invecchiamento vi siano anomalie nella connettività tra aree prefrontali e il resto del cervello.

È ragionevole aspettarsi che perturbazioni nella funzionalità del lobo prefrontale e delle reti neurali cui esso prende parte, siano alla base dei deficit di fun-

zioni esecutive osservati nell'invecchiamento o nelle sindromi psichiatriche come la depressione. In questo studio si testeranno anche soggetti anziani e pazienti con disturbi depressivi selettivamente in alcuni dei compiti proposti, con lo scopo di comprendere meglio i meccanismi neurali alla base dei loro deficit cognitivi e delle forme di compensazione eventualmente messe in atto. Uno dei sintomi della depressione è la mancanza di motivazione, che influenza negativamente funzioni esecutive. Lo studio di pazienti depressi, dunque, servirà a testare il ruolo della motivazione nelle funzioni esecutive di interesse.

Razionale per l'uso della Risonanza Magnetica multimodale:

La tecnica di fMRI che useremo in questo studio rappresenta un metodo elettivo per testare se una stessa area (ad esempio la CDLPF) sia coinvolta in una determinata funzione (monitoraggio) e per investigare gli specifici meccanismi neurali con cui essa esercita tale funzione. Gli studi di lesioni cerebrali, invece, non raggiungono solitamente lo stesso grado di risoluzione spaziale dell'fMRI, sia perché le lesioni dei soggetti coinvolti sono raramente circoscritte, che per la grande variabilità inter-individuale nella localizzazione della lesione. Inoltre, non è possibile studiare le dinamiche di connettività funzionale di estesi network cerebrali con metodi puramente neuropsicologici, mentre l'fMRI è particolarmente indicata per tale scopo.

Essendo la funzionalità della corteccia prefrontale (in particolare CDLPF) il focus del presente progetto, prevediamo anche la caratterizzazione biochimica di questa regione con RM spettroscopica, la quantificazione della concentrazione volumetrica di sostanza grigia e bianca mediante RM strutturale, ed infine l'investigazione della connettività nei network che sostengono le funzioni esecutive oggetto di studio mediante la Diffusion Tensor Imaging (DTI). Tali misure verranno poi correlate con i risultati fMRI e comportamentali nei test cognitivi per capire se alterazioni del milieu biochimico, della struttura o della connettività della corteccia prefrontale possano spiegare eventuali deficit cognitivi negli anziani o nei pazienti depressi. Lo straordinario valore euristico di un approccio con RM multimodale con un uso complementare delle varie tecniche disponibili comincia appena ad emergere nella letteratura sull'invecchiamento cognitivo, con promettenti studi pionieristici anche sulle sindromi psichiatriche.

Popolazione

Partecipanti giovani sani

Per ogni studio, verrà testato un campione di 20 individui adulti volontari tra i 18 e i 55 anni (metà dei quali femmine), previa acquisizione del consenso

informato scritto (vedi allegato). Il campione di 20 soggetti include 2 volontari per un'acquisizione pilota, 16 per lo studio base e 2 riserve. Come desunto dalla letteratura e suggerito da stime di potenza per studi di neuroimmagine, un campione di circa 15-20 soggetti rappresenta lo standard per gli studi di RM volti ad investigare le basi neurali dei processi cognitivi.

Saranno esclusi i soggetti con ipoviso non correggibile, con controindicazioni assolute all'esecuzione di una RM (ad es. claustrofobia, presenza di metalli, tatuaggi nel corpo), o donne in stato di gravidanza. I soggetti giovani, che fungeranno da controlli per gli anziani e i pazienti psichiatrici, non avranno storia personale per malattia neurologica o psichiatrica né di abuso/dipendenza di sostanze psicotrope.

A ciascun partecipante verrà chiesto il consenso informato (vedi allegato). Saranno inoltre raccolte informazioni sociodemografiche e psicopatologiche, utili ai fini del confronto con i pazienti psichiatrici (vedi sotto).

Partecipanti anziani sani

Per alcuni degli esperimenti, verrà testato anche un campione di 20 soggetti anziani volontari destrimani, di età compresa tra i 56 e gli 85 anni (metà dei quali femmine), previa acquisizione del consenso informato scritto. I criteri di esclusione comprendono, oltre a quelli validi per i soggetti giovani, anche la presenza di demenza senile (valutata con il test Mini-Mental State Examination).

Pazienti psichiatrici con sindrome depressiva

Per alcuni degli esperimenti verranno reclutati 40 pazienti con disturbo dell'umore, di cui 20 adulti di età compresa tra i 18 e i 55 anni e 20 anziani tra i 56 e gli 85 anni. I partecipanti sani (giovani e anziani) fungeranno da controlli per il gruppo di depressi. Codesta ricerca non è una sperimentazione clinica, ma uno studio osservazionale no-profit, privo di sponsorizzazioni o collaborazioni di ogni tipo con case farmaceutiche. Si lascerà la gestione clinica e terapeutica dei pazienti ai rispettivi curanti che avranno piena e completa autonomia di trattamento psicofarmacologico e psicoterapico come da normale pratica clinica.

Tutti i soggetti reclutati dovranno essere capaci di intendere e di volere. Il Centro InterUniversitario di Neuroscienze Comportamentali, presso la Clinica Psichiatrica dell'AOU di Udine, si occuperà del reclutamento dei pazienti psichiatrici, e della valutazione testistica dei pazienti.

Criteri di Inclusione: I pazienti dovranno avere diagnosi di depressione maggiore (DM) o disturbo bipolare (DB). Le diagnosi verranno confermate con valutazione diagnostica mediante il test standardizzato SCID I. Inoltre, la pre-

senza di concomitanti disturbi di personalità verrà individuata con la SCID II. Criteri di Esclusione: I pazienti non dovranno avere comorbidità psichiatriche in Asse I, ritardo mentale, abuso di alcol/sostanze nei 6 mesi precedenti lo studio, concomitanti patologie mediche maggiori. Le stesse controindicazioni alla RM dei controlli saranno applicate per questa casistica.

Per ciascun soggetto verranno raccolte, prima della fase di acquisizione MRI, informazioni sociodemografiche e psicopatologiche, secondo il seguente schema:

Strumento	Ambito
Scheda raccolta dati	
Structured Clinical Interview for DSM (SCID) I e II, e Temperament and Character Inventory (TCI)-125	Disturbi asse I e II
Global Assessment of Functioning Scale (GAF)	Funzionamento Globale
Oldfield Edinburgh Handedness Inventory	Uso preminente della mano
Hamilton Depression Rating Scale e BPRS	Depressione e psicopatologia generale
Bech-Rafaelsen Mania Scale	Mania
Barratt Impulsivity Scale (BIS)	Impulsività
Experience in Close Relationship (ECR)	Attaccamento
Intervista sui traumi infantili (ITI)	Traumi infantili
Paykel checklist for life adverse events	Eventi stressanti life time
Socio-economic Status (SES)	Status socio-economico
Test di intelligenza breve (TIB)	QI premorboso
Mini Mental State Examination	Demenza

Protocollo

Gli stimoli usati saranno di natura visiva o acustica, con valenza emotiva neutra. I soggetti vedranno gli stimoli visivi nello scanner tramite degli occhiali RM-compatibili (goggles) montati sulla bobina e le risposte manuali saranno eseguite premendo dei bottoni su una scatola RM-compatibile. I goggles consentono di correggere eventuali difetti visivi non corretti con lenti tramite un sistema di calibrazione. Gli stimoli acustici verranno presentati tramite delle cuffie MR-compatibili.

Si useranno diverse serie di stimoli: (i) Nella serie con crescente probabilità condizionale, una caratteristica dello stimolo (ad esempio la posizione spaziale) varierà in modo regolare (ad esempio da sinistra verso destra). Uno

stimolo deviante rispetto a tale serie regolare potrà essere presentato con la stessa probabilità a priori dopo ogni stimolo successivo al quarto. Di conseguenza, la probabilità condizionale (a posteriori) di comparsa di questo evento deviante aumenterà all'aumentare del numero di stimoli precedenti tale evento. In questa condizione, sarà vantaggioso controllare la probabilità condizionale di comparsa dello stimolo deviante per aumentare le aspettative (monitoraggio) e ottimizzare il comportamento (energizzazione), una volta che i soggetti abbiano acquisito tale strategia (task-setting). (ii) Nella serie prevedibile, un cambiamento in un dominio si verificherà in ogni prova, cosicché il monitoraggio continuo della probabilità di comparsa di uno stimolo con una caratteristica diversa rispetto ai precedenti non sarà vantaggioso, dato che questa probabilità sarà nota a priori nel 100% dei casi. (iii) Nella serie casuale, il cambiamento si verificherà con una probabilità del 50% in ogni prova. In questa situazione completamente casuale, semplicemente non ci sono aspettative da monitorare.

Le serie casuali e soprattutto quelle altamente prevedibili saranno usate come baseline di alto livello rispetto alla serie con crescente probabilità condizionale. In tal modo, benché la difficoltà sarà massima nella serie casuali e minima in quella altamente prevedibile, nessuna di queste due serie richiederà il monitoraggio della probabilità condizionale. In condizioni di controllo di basso livello, i soggetti dovranno giudicare la caratteristica dello stimolo attuale indipendentemente dal precedente. Per ogni serie, si manipolerà anche il livello di difficoltà del compito usando diverse gamme di variazioni relative tra stimoli successivi per ogni dominio usato.

In vari studi, i domini usati potranno essere 1, 2 o 3, per testare l'ipotesi che una stessa area prefrontale sia coinvolta in un dato processo (monitoraggio, energizzazione, task-setting) indipendentemente dal dominio usato.

I soggetti rimarranno dentro lo scanner per circa 1 ora. La sessione fMRI consisterà di 4 blocchi di prove. Ogni blocco avrà la durata di circa 8 minuti, alla fine dei quali verrà somministrata una breve pausa in cui si controllerà che il soggetto sia comodo e pronto per il blocco successivo. Ogni blocco sarà composto dalla concatenazione di vari miniblocchi, in ognuno dei quali si somministrerà una serie diversa. Tali miniblocchi si alterneranno in maniera pseudo-casuale con il vincolo che 2 miniblocchi successivi non potranno richiedere lo stesso tipo di serie. Ogni miniblocco conterrà un numero variabile di prove (ad es. da 6 a 10).

In ogni studio le immagini funzionali verranno acquisite separatamente per ogni blocco. Verranno inoltre acquisiti durante la stessa sessione sequenze strutturali, DTI e spettroscopiche. Per l'acquisizione delle sequenze, verrà usato il Magnete Achieva 3,0 Tesla (Philips Medical Systems, Andover, MA, USA). Esso opererà secondo le norme di sicurezza e nel rispetto dei limiti di

Specific Absorption Rate (SAR) imposti dalla legge, utilizzando una bobina specifica per l'imaging del cervello. Le sequenze adottate saranno in linea con protocolli standard desunti dalla letteratura 30,31.

Il presente studio adotta criteri di sicurezza e metodologie comuni ad altri esperimenti di RM. Nella fattispecie, verranno applicate come da routine le stesse norme di sicurezza valide per i test RM presso l'azienda ospedaliera M.S. della Misericordia di Udine. Lo studio sarà eseguito su soggetti volontari e non crea nessun problema etico aggiuntivo rispetto ad altri studi di questo tipo. Durante l'esame il soggetto volontario è monitorato costantemente attraverso un vetro e può comunicare in qualunque momento con gli operatori con un apposito microfono, previo azionamento di un pulsante postogli nella mano.

Pre-processamento: Le immagini funzionali saranno registrate entro i soggetti per correggerle per i movimenti del capo durante l'esperimento usando software standard AFNI 32 o SPM 26. Successivamente, la risonanza strutturale di ogni soggetto sarà coregistrata (normalizzazione spaziale) con un cervello canonico MRI e la trasformazione sarà applicata agli scan funzionali per trasferirli in un sistema di coordinate comuni 33. Un filtro Gaussiano isotropico di 6-8 mm verrà applicato a queste immagini per ridurre il rumore e i disallineamenti residui dell'immagine.

Analisi dati funzionali: per le analisi statistiche univariate useremo il modello generale lineare implementato in SPM 26,30. Le analisi saranno condotte con disegno sperimentale evento-correlato lento per rilevare l'attivazione sostenuta correlata a un certo compito in ogni miniblocco di prove (adatto a studiare la funzione di monitoraggio). Verranno anche utilizzate una serie di funzioni delta convolute con la risposta emodinamica canonica in modo da modellare risposte per ogni tipo di stimolo. Per ogni singolo soggetto saranno calcolati contrasti pesati per gli effetti principali e le interazioni tra i fattori di ogni esperimento. Per testare la generalizzabilità dei risultati, verrà effettuata un'analisi di secondo livello entro e tra i gruppi utilizzando i contrasti degli effetti principali ottenuti nelle analisi di primo livello. Una conjunction analysis verrà usata per isolare le aree che mostrano attivazione in più condizioni. Tale analisi, sarà ad esempio necessaria per testare se la medesima area nella CDLPF destra sia coinvolta nel monitoraggio di informazioni appartenenti a diversi domini (spazio, tempo e identità).

Da queste analisi otterremo i nodi di potenziali network che potranno poi essere usati come semi (seed) da cui partire per le analisi di connettività funzionale in SPM (psychophysiological interaction 21). Misure di funzionalità biochimica (spettroscopia MR), quantificazioni di sostanza grigia/bianca (MR strutturale) e misure di integrità dei tratti di sostanza bianca che connettono questa ed altre regioni (DTI) saranno anche usate come covariate di inte-

resse in analisi di regressione volte a testare se tali misure possono parzialmente spiegare la covarianza tra attivazioni cerebrali (fMRI) e condizioni sperimentali. Utilizzeremo anche analisi multivariate complementari tramite il software Partial Least Squares (PLS 34), che possiede maggiore sensibilità nel rilevare pattern coesivi di covarianza tra attivazione cerebrale distribuita da una parte, e gruppi, condizioni sperimentali, comportamento (accuratezza o velocità di risposta), o attività in una regione di interesse (seed) dall'altra. *Analisi dati strutturali, spettroscopici e diffusivi:* Verranno effettuate analisi strutturali volumetriche usando software semi-automatici, quali Brains2, NIH Image e MedX ed analisi di ricostruzione tridimensionale utilizzando il software Amira. Le sequenze TE STEAM verranno analizzate tramite il software LC Model. I metaboliti con affidabile possibilità di quantificazione saranno analizzati (NAA=N-acetil-aspartato, PCr+Cr=fosfocreatina+creatina, TMA=trimetilamina, INO=mio-inositolo, Glx=glutammato+glutammica) in modo assoluto e come rapporti con la creatina, come precedentemente mostrato dal nostro gruppo. I livelli assoluti dei metaboliti cerebrali saranno stimati in base alla concentrazione dei corrispettivi metaboliti all'interno di un fantoccio con una concentrazione metabolica conosciuta a priori. I dati di DTI saranno analizzati mediante Matlab in base a metodiche elaborate dal nostro laboratorio. Le regioni anatomiche cerebrali di interesse verranno individuate utilizzando metodiche standardizzate e atlanti per la misurazione del cervello secondo metodi in precedenza utilizzati dal nostro gruppo, con particolare interesse verso la CDLPF.

Rilevanza del progetto

Lo scopo primario del progetto proposto, ossia il frazionamento delle funzioni prefrontali, è di notevole rilevanza teoretica essendo i lobi frontali la sede di processi superiori che rendono flessibile ed efficace il funzionamento cognitivo e consentono di affrontare svariati compiti non solo nel laboratorio sperimentale ma anche nella vita quotidiana.

Il frazionamento funzionale della corteccia prefrontale è un obiettivo auspicabile anche perché tale regione è primariamente implicata nell'invecchiamento cerebrale e nell'eziopatogenesi di varie sindromi psichiatriche. Il successo di questo studio potrebbe avere implicazioni cliniche rilevanti per molte di tali sindromi.

Ad esempio, molti studi sulla depressione mostrano che l'attività della corteccia prefrontale cambia a seconda della risposta terapeutica e, nel caso della schizofrenia, l'attività in questa regione, insieme alla sua connettività con regioni posteriori, predice il successo terapeutico nella diminuzione di sintomi psicotici.

Testare le basi neurali di funzioni esecutive specifiche, come il monitoraggio, il task-setting e l'energizzazione, potrebbe dunque rivelarsi utile, a lungo termine, a sondare la funzionalità della corteccia prefrontale e delle reti neurali a cui essa partecipa in condizioni disabilitanti che spaziano dall'invecchiamento cerebrale alle sindromi psichiatriche, al fine di prognosticare e monitorare longitudinalmente la risposta a psicoterapie o psicofarmaci.

LA PRESA DI DECISIONI IN CONTESTI SOCIALI IN PAZIENTI AFFETTI DA DISTURBI PSICHIATRICI E NEUROLOGICI

DR. PAOLO BRAMBILLA

E-MAIL: PAOLO.BRAMBILLA@UNIUD.IT

Linea di Ricerca n. 3

Psicopatologia dello sviluppo, del linguaggio e dell'apprendimento

Tipo di ricerca

Ricerche svolte con contributi non ministeriali

Ente Proponente

IRCCS "Eugenio Medea"

Collaborazioni

Dipartimento di Scienze Cognitive e della Formazione, Facoltà di Scienze Cognitive, Università di Trento, Trento

Clinica Psichiatrica, Azienda Ospedaliera Universitaria "Santa Maria della Misericordia", Udine

DPMSC, Cattedra di Psichiatria, Centro Inter-Universitario di neuroscienze comportamentali, Università di Udine

Neurochirurgia, Azienda Ospedaliera Universitaria "Santa Maria della Misericordia", Udine

Riassunto del programma di ricerca

Neuroscienziati, psicologi ed economisti hanno recentemente iniziato a studiare congiuntamente come le emozioni e le strategie regolano il comportamento individuale e sociale degli esseri umani. Il campo della Neuroeconomia sta emergendo come l'ultima frontiera della scienza cognitiva in grado di gettare luce sulle modalità di interazione sociale attraverso lo studio dello scambio tra due o più persone in relazione tra loro.

Recentemente l'attenzione è stata spostata dalla normalità ai risvolti patologici, studiando queste classi di comportamenti in popolazioni cliniche di varia estrazione (Sanfey, in press).

Il presente studio integrerà concetti della teoria delle decisioni e dei giochi (von Neumann e Morgenstern, 1944) e identificherà tramite esperimenti comportamentali e tests computerizzati quali disturbi psichiatrici sono associati a deficit in questi processi.

Base di partenza e giustificazione teorica

Il presente studio si propone di indagare i comportamenti di scelta in ambito socio-economico in due diverse popolazioni cliniche affette dal Disturbo d'Ansia Generalizzato (GAD), dal morbo di Parkinson (PD) e da pazienti con glioma cerebrale in area insulare (GI). Lo studio di queste tre specifiche popolazioni è di particolare interesse in quanto entrambe caratterizzate da una disfunzione sul piano delle emozioni con valenza negativa. Da una parte, il primo gruppo (GAD) è caratterizzato da una iperattivazione emozionale, dall'altra, il secondo gruppo (PD) e il terzo (GI), da una ipoattivazione emozionale. Questi deficit sembrano essere associati ad una disfunzione di particolari strutture neurali, come l'amigdala (per i PD si veda la revisione di Kawamura e Kobayakawa, 2009; per i GAD si veda Bishop, 2007) o l'Insula (specifica per i GI).

Il particolare, per i GAD, distorsioni cognitive sistematiche (bias) sono da tempo riconosciute come caratteristiche specifiche dei disturbi psichiatrici (Beck, 2008) e sono il focus di intervento delle terapie cognitive (Whisman, Miller, Norman, & Keitner, 1991). Queste attribuzioni cognitive patologiche sono state a lungo studiate in popolazioni cliniche, tuttavia, i disturbi dei processi di decisione in contesti sociali sebbene fondamentali nella vita di tutti i giorni, sono state solo recentemente oggetto di ricerche preliminari. Tuttavia, mancano in letteratura studi sistematici dei deficit di decisioni in contesti sociali per questa classe di pazienti. La conoscenza di queste problematiche potrebbe gettar luce sulle scarse capacità di adattamento che questi pazienti hanno nei confronti delle persone con cui si relazionano spesso vero locus in cui la patologia si esprime.

Per quanto riguarda i pazienti PD, diversi deficit a carico del riconoscimento delle espressioni facciali e della reattività fisiologica a stimoli emotivi sono stati riportati in letteratura. Ad esempio, Kawamura e collaboratori (2005) hanno riportato una compromissione nel riconoscimento delle espressioni facciali e nelle emozioni altrui associata ad una probabile disfunzione dopaminergica del circuito mesocorticolimbico, in particolare dell'amigdala. Inoltre, questi pazienti mostrano una compromissione nella presa di decisione a causa dei sopra citati deficit emotivi, supportati dall'assenza di una adeguata risposta psicogalvanica (Kawamura e Kobayakawa, 2009).

Gli effetti neurocognitivi dei tumori cerebrali sono tuttora scarsamente conosciuti. Recentemente Campanella, Mondani, Skrap e Shallice (2009) in uno studio pionieristico hanno dimostrato che pazienti affetti da glioma possono essere proficuamente utilizzati a scopi di ricerca in quanto produrrebbero "lesioni" più circoscritte e meglio definite rispetto alle patologie di tipo vascolare. Lo studio degli effetti cognitivi ed emozionali dovuti a selettive com-

promissioni neurali potrebbe chiarire il ruolo di quelle strutture trovate negli studi di risonanza magnetica, la cui attivazione non può essere compresa in modo causale.

Se consideriamo il fatto che è stato dimostrato (Sanfey, 2007) come i processi di decisioni in contesti sociali si reggono su fattori emozionali, di ricompensa, di evitamento del rischio e complesse transazioni relazionali, appare evidente come lo studio di queste caratteristiche sia di vitale importanza nella comprensione più profonda dei deficit comportamentali e sociali dei pazienti psichiatrici e neurologici.

In particolare, questo studio si propone di utilizzare un gioco economico chiamato gioco dell'Ultimatum (UG). Esso è un gioco mutuato dall'economia sperimentale in cui due giocatori interagiscono al fine di decidere come dividere una somma di denaro che viene data loro. Il primo giocatore (chiamato "il proponente") sceglie come dividere la somma tra sé e l'altro giocatore. Il secondo giocatore (detto "il ricevente", nel presente caso il paziente) può accettare o rifiutare questa proposta. Se il secondo giocatore rifiuta, nessun giocatore riceve la somma prestabilita. Se il secondo giocatore accetta, il denaro è suddiviso in base alla proposta del primo giocatore. Il gioco è giocato una volta sola e in modo anonimo. In molte culture, le persone accettano le proposte fatte secondo una "equa" divisione (vale a dire, 50:50), mentre le offerte pari a meno del 30% sono spesso respinte (Sanfey et al., 2003)

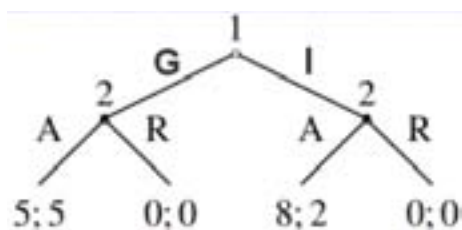


Figura 1. Albero decisionale nell'UG. A sinistra un'offerta equa (5:5) che può essere accettata o rifiutata (0:0). A destra un esempio di offerta inequa (8:2). Legenda: G=giocatore equo, I=giocatore inequo, A=accetto, R=rifiuto.

Il gioco dell'ultimatum è molto importante da una prospettiva sociologica e psicologica, in quanto illustra la volontà umana di non accettare e punire l'ingiustizia e la disuguaglianza sociale, rifiutando le offerte ineque (che portano ad una mancata retribuzione della somma concessa sia da parte del proponente che da parte del giocatore).

I ricercatori hanno individuato come ad influenzare le scelte in modo "non razionale" siano le emozioni negative derivanti dall'aver ricevuto una proposta inequa (Pillutla e Murningham, 1996). Studi neuroscientifici hanno ipotizzato

che l'Insula e l'amigdala sono due possibili candidati implicati in questa reazione emotiva (Sanfey, 2007). Tuttavia, i ruoli di queste regioni cerebrali nella relazione tra la risposta emotiva all'offerta iniqua e la scelta di rifiutare la somma di denaro non è del tutto chiaro. Infatti, questi studi sono stati condotti principalmente tramite risonanza magnetica funzionale, che oltre a mostrare le attivazioni di queste strutture non ci permette di capirne il ruolo causale sul comportamento.

La presa di decisioni nella patologia

Dopo svariate ricerche di tipo comportamentale e neuroscientifico, conosciamo bene gli aspetti normali di questo gioco, tuttavia, gli aspetti patologici di esso sono ancora per lo più oscuri. Uno studio recente di Sanfey e collaboratori (in stampa) ha dimostrato come in pazienti affetti da depressione i processi di decisione sociale abbiano un andamento differente rispetto a quello di un campione di soggetti senza problemi psichiatrici (Harley et al., in press). Se da una parte questi pazienti riportavano sentimenti più spiacevoli e fortemente negativi di fronte ad una proposta inequa rispetto ai controlli, è anche vero che erano più propensi ad accettarle maggiormente al contrario dei controlli. I pazienti depressi sembrerebbero quindi violare i principi di equità che regolano gli scambi umani e inibire le risposte di tipo punitivo nei confronti di giocatori scorretti. Comportamento auspicabile e applicato dai soggetti sani per regolare e aggiustare gli scambi sociali.

Obiettivi del presente studio

Un fattore molto importante nella presa di decisioni è senza dubbio la presenza di una disregolazione emozionale. Le tre classi di pazienti selezionate per questo studio risultano essere di particolare interesse in quanto entrambe caratterizzate da specifiche disfunzioni in questo ambito.

Relativamente ai GAD, nessuno studio ha indagato fino ad oggi il loro comportamento in compiti di decisioni socio-economiche. L'ansia potrebbe influenzare negativamente le transizioni sociali e gli scambi relazionali. Sappiamo infatti che spesso i soggetti affetti da ansia siano anche fobici delle situazioni sociali e evitanti il confronto con situazioni rischiose.

Per quanto concerne i PD, tre esperimenti di particolare interesse per il presente studio hanno riportato deficit nella presa di decisioni (Thiel et al., 2003; Perretta et al., 2005; Pagonabarraga, 2007). In essi gli autori hanno dimostrato che in un compito di scelta fra opzioni più o meno rischiose ("Iowa Gambling Task"), i pazienti riportavano guadagni minori rispetto ai controlli, dovuti al perseverare nello scegliere l'opzione più rischiosa, nonostante risultasse essere più svantaggiosa nel lungo termine. Mancano tuttavia, anche per

questo gruppo di pazienti, studi che ne abbiamo indagato il comportamento in contesti socio-economici.

Infine, per quanto riguarda i GI, lo studio del loro comportamento in questi compiti potrebbe chiarire il ruolo dell'Insula nella presa di decisioni. Essendo questa struttura attiva in tutti gli studi di risonanza magnetica nei compiti di decisioni socio-economiche (Sanfey, 2007), appare chiara l'importanza di questa classe di pazienti alla fine di comprendere le strutture neurali coinvolte in questo ambito.

Il presente studio si prefigge, quindi di studiare questi aspetti sociali della presa di decisioni in tre popolazioni di pazienti aventi: disturbo d'ansia generalizzato o morbo di Parkinson o tumore cerebrale dell'Insula. Riteniamo che lo studio di queste componenti possa portare ad una migliore comprensione dei deficit soggiacenti tali disturbi (credenze patogene e difficoltà nel prendere decisioni e difficoltà nel riconoscere gli aspetti rischiosi), del loro comportamento (evitamento o ricerca patologica del rischio) e delle basi neurali di questi processi. Una volta enucleati questi meccanismi, potranno portare ad interventi più mirati tesi ad alleviare la sofferenza di questi pazienti negli specifici ambiti problematici.

Metodi di indagine proposti

La metodologia che vorremmo applicare ai suddetti pazienti è di tipo comportamentale e testistico. I pazienti saranno posti di fronte ad un computer e giocheranno all'UG per circa 30 minuti. Come completamento dell'esperimento 3 questionari verranno somministrati per un totale di altri 20 minuti.

Descrizione delle procedure

Procedura per la gestione dei partecipanti

Reclutamento:

- I pazienti GAD verranno reclutati in base ai criteri diagnostici del DSM IV tramite le interviste strutturate SCID I e II. I pazienti PD tramite le scale UPDRS (Unified Parkinson's Disease rating scale; Fahn e Elton, 1987) e Hoehn e Yahr (Hoehn e Yahr, 1967). I pazienti GI verranno inclusi esclusivamente tramite il criterio di tipo clinico per la presenza di Glioma in zona temporo-frontale con coinvolgimento dell'Insula. La distinzione tra tumore benigno e maligno (basso ed alto grado) verrà presa in considerazione per ulteriori analisi. Dal punto di vista demografico tali pazienti dovranno essere di cittadinanza italiana, in equal modo distribuiti all'interno dei due sessi, compresi in una fascia d'età che va dai 30 ai 70 anni, e avere un'istruzione media di circa 8 anni. Ulteriori analisi post hoc verranno eseguite per indagare eventuali differenze di genere e di altri fattori demografici rilevanti.

- Informazione e raccolta del consenso: al loro arrivo, i pazienti vengono accettati ed informati sulle procedure dell'esperimento. Tutti i volontari interessati verranno invitati, già durante la fase di pre-screening, a prendere visione del modulo informativo relativo alla procedura sperimentale. Il volontario verrà quindi invitato a ponderare per tutto il tempo che ritenga necessario prima di rilasciare l'eventuale consenso a partecipare alla procedura sperimentale. Verrà infine raccolto il consenso, da fornirsi in maniera libera e informata, per la partecipazione allo studio ed al trattamento dei dati personali (legge sulla privacy).

- Raccolta anamnesi ed eventuale visita medica: i soggetti saranno esaminati da un medico della Clinica Psichiatrica dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Udine.

Controlli:

I controlli dovranno essere privi di storia personale o familiare per malattia psichiatrica e/o per abuso/dipendenza di sostanze/alcol, in base ad un breve questionario. Inoltre, essi non dovranno avere ritardo mentale, uso di sostanze psicoattive nei 6 mesi precedenti lo studio, patologie neurologiche (Parkinson, Demenze, Sindromi degenerative, Atassia, Sclerosi multipla, stroke, TIA, neoplasie, epilessia, storia di convulsioni o tremori) e/o mediche (diabete, aterosclerosi, ipertensione cronica e/o neoplasie).

Per ciascun paziente e controllo verranno raccolte informazioni psicopatologiche, secondo il seguente schema:

Strumento	Oggetto della valutazione
Hamilton Depression Rating Scale (HDRS)	Sintomi depressivi
Hamilton Anxiety Rating Scale (HARS)	Sintomi ansiosi
Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS)*	Psicopatologia generale
Global Assessment of Functioning (GAF)	Funzionamento globale
Barratt Impulsivity Scale (BIS 11)	Impulsività
Barratt-Hollingshead Simplified Measure of Social Status	Status socio-economico
Toronto Alexythymia Scale (TAS-20)*	Alessitimia
Edinburgh Inventory for Handedness	Lateraltà nell'uso della mano
Test intelligenza Breve*Mini Mental State Examination (MMSE)UPDRS°Hoehn e Yahr°	Stato cognitivo generaleValutazione dello stato cognitivoGravità dei sintomi parkinsonianiGravità dei sintomi parkinsoniani

*Test da somministrare esclusivamente ai pazienti GAD

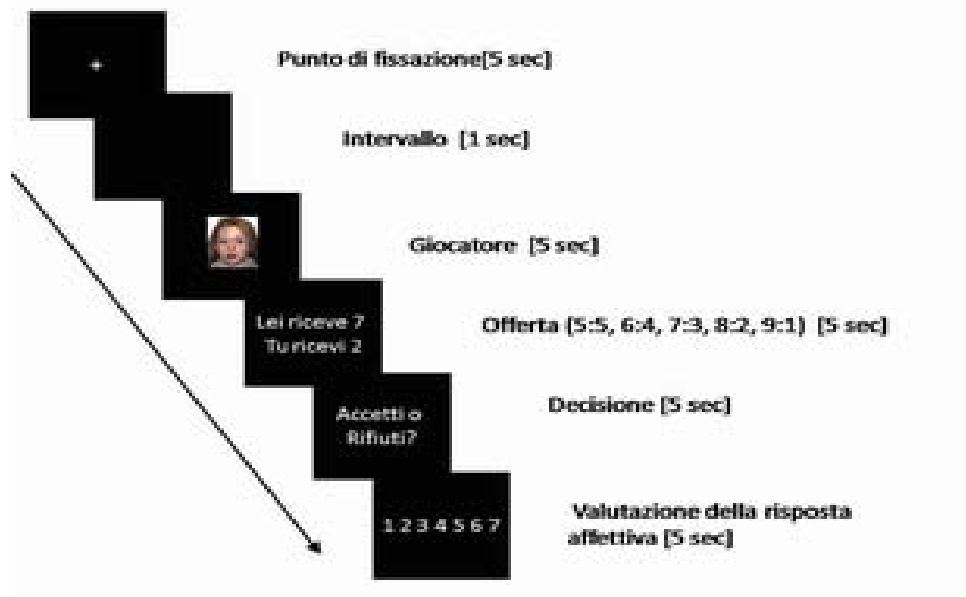
°Test da somministrare esclusivamente al campione dei PD.

N.B. I pazienti GI verranno sottoposti ad un assessment neuropsicologico dedicato, atto a valutare il funzionamento cognitivo specifico delle funzioni temporo-frontali.

- Spiegazione del compito e rassicurazione: uno sperimentatore descriverà nel dettaglio l'eventuale compito da svolgere. I soggetti verranno informati sulla durata dell'esperimento e sulle modalità per interrompere lo studio in qualunque momento se lo desiderano.
- Rimborso spese. Ai partecipanti verrà dato un rimborso spese pari a 10 euro, da ritenersi a carico del DISCoF.

Procedura sperimentale

I partecipanti verranno fatti accomodare in una stanza tranquilla e confortevole dove, dopo aver firmato il consenso informato e aver letto le istruzioni potranno iniziare il gioco dell'Ultimatum. Segue un esempio di partita. Dopo un punto di fissazione, il volto del l'avversario apparirà sullo schermo e a seguire l'offerta (5 livelli di equità dalla più inequa 9:1 alla più equa 5:5). I partecipanti dovranno accettare o rifiutare la proposta. Infine dovranno valutare secondo una scala Likert a 7 punti il grado di risposta emozionale aversiva in risposta alla ripartizione più o meno inequa. Questa valutazione ci permette di controllare eventuali differenze nella reattività emozionale dei pazienti affetti da DAG rispetto ai controlli.



Tests

Dopo aver completato con successo l'esperimento, ai partecipanti verranno somministrati tre questionari e un test:

1. Positive affectivity and negative affectivity scale (PANAS, Watson et al., 1988): per controllare i livelli di affettività positiva e negativa che correlano con il livello d'ansia.
2. Behavioral inhibition and behavioral activation scale (BIS/BAS): per controllare la tendenza all'evitamento o alla ricerca del rischio
3. Emotional regulation questionnaire (ERQ): per valutare la loro capacità di controllo delle proprie reazioni emotive spiacevoli tipiche del ricevere offerte ineque.
4. Facial expression recognition test e Valence/arousal test (FERT-VAT): per valutare il riconoscimento delle espressioni facciali e la comprensione di immagini emotive.

STUDIO E DEFINIZIONE DI STRUMENTI PER L'OTTIMIZZAZIONE E LA MESSA IN RETE DI INTERVENTI INTEGRATI OSPEDALE / TERRITORIO PER UTENTI IN ETÀ EVOLUTIVA AFFETTI DA "MALATTIA RARA"

ING. DAMIANO RIVOLTA

E-MAIL: DAMIANO.RIVOLTA@BP.LNF.IT

Linea di Ricerca n. 8

Organizzazione dei Servizi Sanitari

Periodo di svolgimento

11.01.2010 – 10.01.2012

Tipo di ricerca

Ricerche svolte con contributi non ministeriali

Polo scientifico

Bosisio Parini

Ente Proponente

Call per la Ricerca Indipendente – Area Malattie Rare - Regione Lombardia

Ente Coordinatore

Azienda Ospedaliera "San Carlo Borromeo"

Descrizione delle conoscenze disponibili e altre ricerche in corso nell'area d'intervento interessata

Nel campo delle malattie rare sono stati attivati in questi anni numerosi studi e ricerche. La maggioranza di questi sono diretti alla ricerca delle cause, delle modalità diagnostiche e delle terapie. In numero invece sensibilmente minore sono gli studi per valutare i bisogni e l'analisi dei percorsi terapeutici-riabilitativi-assistenziali più appropriati per la presa in carico globale dei pazienti nonché la loro effettiva realizzazione. Tuttavia proprio questi costituiscono un aspetto molto rilevante nel percorso di vita di questi pazienti.

Su questo argomento segnaliamo i seguenti lavori:

- Rapporto malattie rare 2008, (a cura di Cittadinanzattiva).
- Accessibility to and quality of healthcare and social services.

Quest'ultima in particolare è una ricerca sostenuta dalla Commissione Europea all'interno del NEPHIRD: Network of Public Health Institution of Rare Diseases; vede coinvolti 4 paesi: Italia, Spagna, Francia, Inghilterra; a livello italiano il progetto è stato seguito direttamente dall'ISS.

Entrambe i lavori sono stati condotti coinvolgendo nella ricerca i pazienti e le loro famiglie ed associazioni da loro promosse.

In entrambe i lavori si sottolinea come la più rilevante difficoltà nella gestione della malattia, in termini di ricaduta sulla qualità della vita, sia la mancanza

di coordinamento e di passaggio di informazioni tra i vari attori della rete sanitaria e sociale: il medico di riferimento (MMG – PLS), i centri specialistici (per diagnosi e terapia e per la riabilitazione), i reparti di pediatria ed i pronto soccorsi ospedalieri (per la gestione delle urgenze/criticità), i servizi territoriali e le cure al domicilio (per la continuità assistenziale), gli ambiti sociali (scuola e lavoro).

In particolare risulta critica la gestione della fase di de-ospedalizzazione dopo la nascita o dopo l'evento critico che ha generato o peggiorato la disabilità del bambino. Sia per la tipologia di evoluzione della malattia (cronicità), sia per la specificità dei pazienti, spesso affetti dalla malattia dalla nascita o dalla primissima età, il contesto più adeguato alla loro cura è quello della famiglia e della loro casa, ma proprio lì ed in particolare per quanto riguarda i servizi di presa in carico domiciliare viene rilevata una criticità: una presa in carico spesso limitata a singoli aspetti/bisogni (somministrazione terapie, addestramento) oltre che una grande disparità nella modalità di erogazione e nelle risorse professionali ed economiche disponibili.

Per quanto riguarda il percorso in emergenza segnaliamo altri articoli citati in bibliografia in cui si

evidenzia la necessità che all'arrivo del sistema di emergenza 118 e/o in PS di un bambino con bisogni speciali si conoscano i suoi bisogni particolari nella fase acuta attraverso una sua scheda ad hoc o perché già noto in ospedale.

Nuove conoscenze prevedibili attraverso il progetto ed impatto previsto sul SSR

Il progetto si propone di studiare e definire un percorso sperimentale condiviso su pazienti affetti da "patologie rare" che si manifestano fin da subito con una grave compromissione neuropsichica (deficit motori, sensoriali, delle capacità di respirazione, alimentazione, comunicazione) tale da richiedere una presa in carico complessa e plurispecialistica. Il protocollo potrebbe essere applicabile anche a pazienti affetti da altre patologie neurologiche come la paralisi cerebrale infantile che presentino analogha disabilità e necessità di fare ricorso per periodi più o meno lunghi a competenze assistenziali multidisciplinari.

La complessità assistenziale dei pazienti individuati rende obbligatoria la previsione di un modello di integrazione tra i vari servizi, specialmente nella fase iniziale di manifestazione della patologia.

Il progetto percorso sperimentale condiviso si svilupperà sul territorio di competenza dell'AO san Carlo di Milano e territorio limitrofo, al fine di acquisire conoscenze relative a:

- servizi potenzialmente integrabili in una rete di offerta di servizi domiciliari rivolti ad utenti in età evolutiva affetti da patologie rare con gravi disabilità identificando le risorse professionali ed organizzative necessarie e relativi costi;
- punti critici della rete e dei possibili processi di integrazione;
- indicatori utili a valutare la fattibilità dei percorsi proposti, la loro adeguatezza in rapporto alle necessità cliniche, organizzative e di costo e di realizzare e sperimentare;
- modelli organizzativi e strumenti di possibile integrazione dei servizi di assistenza domiciliare e dei servizi di medicina di base (PLS/MMG) con il coinvolgimento di: ospedali e sistema di emergenza 118 per il pronto intervento e i ricoveri ordinari, centri specializzati per la diagnosi e la cura, centri specialistici di riabilitazione e servizi scolastici e dei servizi sociali;
- percorsi di Empowerment e di abilitazione dei care-giver, con particolare riferimento alle famiglie ed ai servizi scolastici.

Il SSR potrà beneficiare delle conoscenze sviluppate dal progetto attraverso la definizione e la sperimentazione di un nuovo percorso di presa in carico integrata delle persone per precise categorie cliniche di bambini affetti da patologie rare. Se l'esperienza dimostrerà che il percorso è ritenuto fattibile e valido, si proporrà di affiancarlo ai modelli innovativi in rete già in atto a livello regionale (Deliberazione N° VIII/ 010072 del 7/8/2009: Ulteriori determinazioni in merito alle nuove reti sanitarie. Allegato 1) ed eventualmente di estenderlo ad altri minori con patologie complesse degenerative o/e irreversibili.

Metodologia applicata

Lo studio si propone di utilizzare la metodologia cosiddetta del "Managed Care" e "Case Management", che consenta di ricomporre la frammentazione dei bisogni e dei servizi per poter rispondere in maniera globale ed integrata alle necessità dei pazienti e delle loro famiglie.

Il Case Management è un processo che si basa sulla collaborazione di professionisti afferenti a diverse aree e che consente la valutazione, la pianificazione, l'implementazione ed il coordinamento, il monitoraggio e la selezione dei servizi che possono soddisfare i bisogni della persona / famiglia.

In uno scenario definibile di "cure palliative pediatriche" riferite a malattie rare, dove d'un lato ci troviamo ad affrontare una clinica complessa, che evolve in un quadro di cronicità spesso caratterizzata da disabilità e da fragilità sociale, dall'altro riscontriamo un contesto sanitario e sociale frammentato, occorre individuare una figura di case manager che sia in grado sia di raccordare e mettere in rete i servizi sia di garantire, attraverso strumenti condivisi e validati, percorsi globali certi e specifici che consentano al paziente ed alla sua famiglia di sentirsi realmente sostenuto e preso in carico, e d'altro

canto consentano al servizio sanitario di evitare sovrapposizioni e sprechi. Il modello organizzativo ipotizzato, da perfezionare lungo lo sviluppo del progetto, si ispira a quello

previsto nei modelli delle Nuove Reti Sanitarie (vedi Allegato 1). In particolare il servizio va inteso

nell'ambito dei "modelli innovativi di servizi per la gestione domiciliare che si affianca, integrandola, all'attività del Medico di Medicina Generale/Pediatra di Libera Scelta il quale potrà avvalersi di questo percorso quale supporto consulenziale" e rimane il responsabile del paziente.

L'Ospedale (pediatria, pronto soccorso, OBI, terapia intensiva pediatrica, servizi, ...) è il punto di coordinamento della assistenza globale del paziente e deve individuare un medico nell'ambito dell'equipe ospedaliera che costituisca il referente del paziente e della sua famiglia, in seguito denominato: case manager clinico. Il case manager clinico valuta l'idoneità del Servizio di assistenza integrata al paziente propone alla famiglia e al pediatra di libera scelta l'inserimento nel progetto. Tiene i rapporti per ciò che compete la gestione clinica, con il centro di riferimento specialistico, i centri di riabilitazione da una parte e con i pediatri di famiglia e il referente dei servizi di assistenza domiciliare come in seguito specificato.

Il Servizio di emergenza 118 si fa carico di un intervento precoce territoriale e di un percorso privilegiato che tenga conto delle indicazioni fornite dalla rete. Il Centro di riferimento specialistico ha il compito di evidenziare correttamente la patologia ed inserire il paziente nel "Registro Malattie Rare", oltre che impostare correttamente la terapia e la riabilitazione, in stretta correlazione con il case manager clinico.

L'Ente erogatore dell'assistenza integrata a domicilio, identifica come referente unico la figura di un tutor/case manager organizzativo-assistenziale (IP o fisioterapista o altra figura se indicato) che tramite le visite domiciliare e i contatti diretti con il paziente e la famiglia interagisce con essa, con altri eventuali care givers, con il pediatra di libera scelta, l'equipe ospedaliera ed i centri di riferimento clinici e riabilitativi. Gli interventi domiciliari del tutor e/o di figure professionali indicate nel singolo caso sono mediamente ipotizzabili in 3 accessi settimanali con variabilità legate alle esigenze individuali e temporali del singolo paziente.

Deve essere garantito una stretta collaborazione tra il Pediatra di libera scelta, il case manager clinico ed il case manager organizzativo-assistenziale.

Questo progetto di assistenza integrata quindi non sostituisce gli interventi ambulatoriali o residenziali o di assistenza domiciliare necessari ma li integra e ottimizza il percorso intrapreso nell'ambito domiciliare. La durata della presa in carico del servizio domiciliare è di un periodo di circa sei mesi rinnovabili. Alla fine del periodo i responsabili del percorso (case manager

clinico ed case manager organizzativo-assistenziale) devono, se necessario, riformulare il progetto assistenziale secondo le nuove esigenze del paziente. La famiglia ed il pediatra di libera scelta possono scegliere se e come continuare nel rapporto assistenziale.

Vanno identificati i percorsi di comunicazione ed integrazione e gli strumenti adeguati. E' opportuno valutare se e quali strumenti di telemedicina possono entrare organicamente nel progetto assistenziale, coerentemente con i bisogni e le necessità della patologia.

Nel corso del progetto verrà valutato l'impatto e l'utilizzo della tecnologia CRS-SISS per garantire una corretta circolazione delle informazioni tra gli attori, con l'eventuale aggiunta di nuove informazioni utili alla gestione del caso (quali, ad esempio, modalità di comportamento in caso di urgenza, peculiarità cliniche del soggetto ecc.).

Vista la tipologia dei pazienti, un altro elemento da considerare è la necessità di integrazione sociale, cioè la loro possibilità di sviluppare una vita "normale", potendo frequentare gli ambiti propri dell'età: scuola, ambienti ricreativi, sport, ... Per questo un altro principio metodologico utilizzata nel progetto è quella del "Empowerment": rafforzamento delle autonomie dell'utente, della famiglia e del contesto di comunità prossima nella gestione dei bisogni e nel miglioramento della qualità di vita.

Nella raccolta dei dati utili ad individuare gli elementi di criticità del sistema, considerando che normalmente chi si fa carico oggi in Italia dei pazienti deospedalizzati è per la grande maggioranza la famiglia, sarà fondamentale coinvolgere i familiari dei pazienti ed avvalersi della collaborazione delle associazioni di genitori presenti sul territorio al fine di ottenere le necessarie rilevazioni dei bisogni reali.

In maniera schematica possiamo riassumere gli elementi qualificanti del modello organizzativo:

Le patologie rare che saranno considerate in questo studio sono:

malattie neurologiche coinvolgenti il sistema nervoso centrale (quadri malformativi quali ad esempio Lissencefalia cod.RN0050; Sindromi Microcefaliche cod.RN0020; Oloprosencefalia cod.RN0060; Sindrome di West cod.RF00140); e patologie neurologiche coinvolgenti il sistema nervoso periferico (malattie neuromuscolari quali ad esempio SMA cod.RFG050; Miopatie congenite ereditarie cod.RFG070) e patologie primitive del muscolo, malattie metaboliche congenite e patologie sindromiche.

Il modello organizzativo di integrazione ospedale – territorio viene attivato per 6 mesi, eventualmente rinnovabili e prevede:

- L'individuazione di un medico ospedaliero con funzione di case manager clinico, punto di riferimento per il paziente e la famiglia, il PLS, i centri specialistici clinici e riabilitativi;

- L'individuazione di un infermiere/riabilitatore con funzione di case manager organizzativo-assistenziale, che attraverso il rapporto col paziente negli accessi domiciliari costituisca il punto di riferimento della famiglia e si ponga come facilitatore nella comunicazione tra i vari nodi della rete sanitaria;

- Accessi domiciliari dell'infermiere, del riabilitatore, del medico o di altre figure sanitarie, secondo un progetto individualizzato e funzionale al percorso di integrazione;

- L'accesso facilitato al sistema di emergenza 118, al PS o alle cure ospedaliere o intensive in caso di necessità;

- La gestione dei dati clinici in formato elettronico eventualmente disponibili su sistema CRSSISS e consultabili dal PLS/MMG, Ospedale, Centri specialistici ed Ente erogatore cure domiciliari,

- La formazione/abilitazione dei care-givers alla gestione ordinaria.

Modalità di assistenza Frequenza prevista

Accessi domiciliari case manager assistenziale Mediamente almeno 1 volta la settimana

Accessi domiciliari di eventuali altre figure sanitarie Mediamente almeno 2 volta la settimana

Controllo ospedaliero Secondo progetto individualizzato

Controllo centro specialistico Secondo progetto individualizzato

Gli attori coinvolti

Il modello organizzativo prevede il coinvolgimento, oltre che del paziente e della famiglia/care-givers, di:

- PLS/MMG;

- Ospedale/Unità PS pediatrico;

- Centro clinico e/o riabilitativo specialistico;

- Ente erogatore di cure domiciliari;

- SUEMM 118;

- ASL di riferimento del paziente;

Il PLS/MMG rimane responsabile per il paziente.

L'Ospedale attraverso il case-manager clinico è punto di riferimento anche per il follow-up clinico globale e le urgenze.

Il Centro Specialistico di riferimento è responsabile per l'inquadramento clinico specialistico e del piano riabilitativo.

L'Ente erogatore dei servizi domiciliari si fa carico dell'organizzazione e della gestione domiciliare

complementare alle prestazioni offerte dai servizi di assistenza domiciliare

territoriali. Lo stesso accoglie i dati clinici ed organizzativi inerenti il progetto e quelli per la costruzione degli indicatori di sintesi della ricerca. Il SUEMM 118 interviene nelle emergenze domiciliari e sul territorio.

L'ASL di riferimento del paziente verrà coinvolta in relazione alle esigenze del paziente in particolare con le sue strutture e servizi domiciliari.

I criteri di arruolamento

Criteri di inclusione generali:

- Età inferiore ai 18 anni;
- Residenza o domicilio sanitario sul territorio di Milano e dei comuni limitrofi di competenza della A.O. San Carlo;
- Presenza di un familiare o care-giver in grado di fornire assistenza nelle 24 ore;
- Collocazione abitativa idonea alle cure domiciliari.

Criteri di inclusione specifici:

- Malattia rara;
- Disabilità grave, tale da richiedere cure e riabilitazione;
- Consenso informato dei genitori/tutori alla presa in carico domiciliare e del PLS.

Criteri di esclusione

- Pazienti che partecipano ad altri protocolli sperimentali finanziati.

Percorso di ammissione

L'attivazione del servizio integrato Ospedale – Territorio è proposta ai genitori/tutori del paziente dall'Ospedale San Carlo sulla base dell'analisi dei requisiti di inclusione.

Il genitore/tutore firma un consenso informato ed accetta di seguire il percorso di cure integrate. Il PLS/MMG deve essere informato e dare il consenso.

Work package

WP 1 Attivazione del Comitato Scientifico che nomina un Gruppo di coordinamento del progetto.

Approfondimento delle ipotesi progettuali e definizione completa dei WP.

WP 2 Mappatura e analisi dei bisogni e dei servizi attualmente presenti sul territorio di competenza del progetto.

Stesura definitiva del percorso finalizzata all'avvio della fase sperimentale.

Valutazione della possibilità dell'utilizzo di strumenti di telemedicina e loro

inserimento nel percorso.

WP 3 Perfezionamento dei modelli organizzativi e degli strumenti di possibile integrazione dei servizi, compatibili con la rete CRS-SISS, con il coinvolgimento dei servizi di medicina di base (PLS/MMG), degli ospedali e dei centri specializzati per la diagnosi ed il pronto intervento, dei centri specialistici di riabilitazione, dei servizi di cure domiciliari.

Evidenziazione delle principali criticità attualmente presenti nel percorso assistenziale.

WP 4 Studio di percorsi formativi/informativi per l'Empowerment e l'Abilitazione degli attori della rete ed i care giver istituzionali ed informali (famiglia).

WP 5 Inizio della sperimentazione: individuazione ed arruolamento di 20/30 pazienti per la sperimentazione del modello organizzativo e degli strumenti individuati, applicazione dei protocolli e rilevazione dei costi.

WP 6 Verifica ed analisi dei dati raccolti relativamente all'applicazione del modello organizzativo e degli strumenti, dei processi e dei costi e dei benefici ottenuti.

Risultati principali e secondari attesi

Primari

- Miglioramento della qualità di vita del minore e dei suoi familiari
- Integrazione degli interventi sul paziente
- Attivazione di percorsi innovativi: dai servizi per il welfare (welfare State) alla welfare di comunità
- Conoscenza reale dei bisogni e dei servizi offerti dal territorio
- Ottimizzazione delle risorse della rete dei servizi, migliorando l'appropriatezza nell'uso delle risorse ed evitando sovrapposizioni e ridondanze.
- Raccolta di dati ed individuazione di indicatori utili alla programmazione delle risorse necessarie (professionali ed economiche)

Secondari

- Minor ricorso alla struttura ospedaliera/specialistica
- Possibilità di inserimento delle strutture erogatrici di cure domiciliari nella rete CRS-SISS
- Facilitazione dei percorsi di socializzazione e di normalizzazione della vita del paziente
- Ottimizzazione dei costi globali di cura ed assistenza: minor ricorso ad interventi in pronto soccorso e ricoveri ripetuti/prolungati.

Novità della ricerca/progetto proposti e trasferibilità dei risultati

La ricerca si propone di progettare ed applicare metodologie e strumenti di comunicazione e di supporto alla rete dei servizi così da consentire il “case management” dei pazienti, cioè un sistema globale di presa in carico che lo accompagni nel decorso della malattia/vita e di perfezionare percorsi di empowerment e abilitazione in un ambito ad alta complessità quale la cura di utenti in età pediatrica affetti da “malattia rara”, così da passare da una cura fatta dai servizi specialistici in maniera frammentata ad una cura e presa in carico coordinata e centrata realmente sulle esigenze del paziente e della sua famiglia con il coinvolgimento e la valorizzazione delle risorse della comunità fatta dalla “comunità curante”.

La valutazione e la validazione dello strumento diventa fondamentale per garantire la trasferibilità dei risultati da un ambito limitato ad un territorio (Milano) a tutta la regione. L'integrazione dello strumento con la rete CRS-SISS garantisce la compatibilità con il SSR e quindi la trasferibilità dei risultati.

Prodotti intermedi e finali attesi e modalità di utilizzo

Output intermedi:

Mappa dei bisogni e dei servizi offerti nel territorio del progetto

- da utilizzare per la messa a punto degli strumenti di integrazione

Studio di fattibilità per l'inserimento degli Enti Erogatori di Cure Domiciliari nella rete CRS-SISS

- da utilizzare per la messa a punto degli strumenti di integrazione

Output finali:

Attivazione / integrazione di percorsi di cura e ottimizzazione dell'uso delle risorse

Creazione di strumenti per l'integrazione dei servizi a supporto delle patologie rare

Raccolta dati circa le risorse professionali ed economiche necessarie

Definizione di percorsi di empowerment per i care givers

Formulazione di Questionari di soddisfazione per gli utenti e gli operatori

Indicatori di risultato intermedi e finali

Indicatori di partecipazione dei vari attori: numero di accessi domiciliari, accessi al P.S e al 118, ricoveri, valutazioni ambulatoriali, prestazioni ambulatoriali diagnostico, terapeutiche e fisioterapiche, visite ambulatoriali e domiciliari del pediatra di libera scelta.

Obiettivi posti e ottenuti dal care giver gestionale rispetto alle criticità rilevate.

Risultato dei questionari alla famiglia relativi alla rilevazione dei bisogni sod-

disfatti rispetto a quelli

inizialmente percepiti

Risultato dei questionari di soddisfazione di utenti ed operatori circa il servizio prestato

Collegamento con il PSSR

Il Piano Socio Sanitario della Regione Lombardia richiama in molte delle sue parti la necessità di un approccio integrato alla persona attraverso lo sviluppo di reti dei servizi in grado di consentire e di garantire la continuità assistenziale necessaria al paziente con la massima attenzione alla sostenibilità dei sistemi.

Recentemente, proprio nel campo della diagnosi e cura delle malattie rare, ha ricostituito (con DDG 4078 del 27/04/2009) il gruppo di lavoro “Malattie Rare” con funzioni di coordinamento operativo e di condivisione delle strategie comuni da mettere in atto per le malattie rare.

In particolare tale gruppo si muove in accordo a tre linee operative:

- Reti assistenziali

- PDT

- Registro malattie rare

Il contributo che il presente progetto si propone di dare allo sviluppo del PSSR è riferito puntualmente alla prima e seconda linea operativa, sperimentando un modello di rete assistenziale potenzialmente estendibile ad altre patologie invalidanti dell'età evolutiva nonché prevedendo la definizione condivisa di un preciso percorso di cure.

PARS&C: OPTIMISATION OF PSEUDOELASTIC ALLOYS FOR REHABILITATION SPLINTS & THEIR CUSTOMISATION ACCORDING TO THE CLINICAL CONDITIONS OF INDIVIDUAL PATIENT

DR.SSA SANDRA STRAZZER

E-MAIL: SANDRA.STRAZZER@BP.LNF.IT

Linea di Ricerca n. 2

Riabilitazione Neuromotoria e Neuropsicologia Funzionale

Periodo di svolgimento

03.05.2010 – 02.05.2012

Polo scientifico

Bosisio Parini

Tipo di ricerca

Ricerche svolte con contributi non ministeriali

Ente Proponente

Bando Chiuso 2009 - Fondazione Cariplo

Ente Coordinatore

CNR di Lecco – Ing. Simone Pittaccio

Abstract

The rehabilitation of patients affected by neuromuscular impairment requires the development of new approaches, in which exploiting the functional properties of advanced materials does not become a mere scientific exercise, but is strictly linked to the possibility of creating adaptable interfaces and individualised therapeutic schemes to address the very special conditions of each patient.

The conclusions of the multicentre HINT@Lecco Project, sponsored in the years 2004-2007 by the Cariplo Foundation, suggest that pseudoelastic materials can have a role in favouring the attainment of better outcomes and in supporting the management of stroke survivors. Background evidence and preliminary results suggest that the prosecution of these studies must be based on the recruitment of larger cohorts of subjects and the formulation of appropriate prescription guidelines.

It is now paramount to take that leap forward towards the customisation of such novel approach, so that the potentialities of an extremely promising biomedical material can be put to actual work in providing dynamic and physiologically-sustainable devices that can be adjusted to encompass both the clinical individuality of the single patients and the therapeutic aims of their physicians.

The way to achieve that result is a multidisciplinary one. It requires varying ex-

pertise, the conjugation of different points of view, a deep attention to matters of materials science and a solid understanding of rehabilitation medicine. Furthermore, practical skills in the production of pseudoelastic materials, in the construction of orthoses and in the development of biomechanical models are indispensable. The necessity of a hands-on approach also imposes that patients are involved and therapeutic decisions are made, calling for the participation of a specialised clinical institution. Accordingly, this proposal is jointly presented by CNR-IENI at Lecco and Istituto Medea, ensuring that the technical knowledge of the materials, the bioengineering capabilities and the clinical awareness and facilities, are all readily available.

The present project aims at designing rational paradigms for preparing pseudoelastic materials and optimising them in relation to the requirements of rehabilitation medicine. It also proposes to design and build prototypes of customised orthoses and therapeutic schemes based on those functional materials.

The project activities will therefore include tasks specifically devoted to the choice and characterisation of materials. Selected pseudoelastic alloys will be systematically classified in connection to the main parameters of interest for orthosis design. In parallel, in order to expand preliminary clinical validation, suitable patients affected by motor impairment will be recruited. Target impairments will be spasticity, muscle contractures, dystonia or pathological co-contraction. These are common symptoms of, among others, hemiplegics, post-traumatics, and paediatric patients with cerebral palsy. Naming only these pathologies is sufficient to draw attention on the relevance of this study, as correlated to the sheer number of people that could benefit from its conclusions.

The expected results of this study are a series of pseudoelastic devices, customised to meet the anatomical and functional requirements of each patient. The concept of customised orthosis must be broadened to encompass the functional material, the physical orthosis-patient interface, and the design of a patient- and device-specific therapy. So, a collateral outcome will be the validation of a mathematical model able to support clinical decision-making in connection to the use of unconventional braces such as the pseudoelastic ones. Statistical figures of performance will be derived from the observation of improving patients' conditions under the effects of such a customised approach.

The present project therefore proposes a very synergistic protocol in which materials science questions and results are inextricably connected with the medical motivations of research. The roles of each partner in the project will be highly specific, but the multifocal objective of this proposal will certainly give way to the possibility of developing co-ordinated methodologies and

training young investigators with integrated viewpoints.

The proposed plan will also have future implications in that it will provide ideas, schemes and prototype devices able to be transferred to private enterprises for industrial development. In fact, as the production of metal alloys, their processing and commercialisation are already deeply rooted in the economic system of Lombardy, new applications for advanced grades of pseudoelastic materials could drive new ventures in this field. The presence on the territory of renowned physical rehabilitation centres with innovative therapeutic programs could also generate a demand for new devices of proven efficacy, especially for the treatment of very widespread impairments investing all sectors of the population. The importance of customised products both in psychological and practical terms is increasingly perceived by the market as fundamental, so that simple procedures by which industrial operators could implement not only anatomically but also functionally bespoke production could create new business opportunities in the biomedical field.

IL BAMBINO E LA LORO “NICCHIA EVOLUTIVA”: UN’ESPLORAZIONE DELLE PERCEZIONI GENITORIALI DEL TEMPERAMENTO DEI FIGLI

DR. ROSARIO MONTIROSSO

E-MAIL: ROSARIO.MONTIROSSO@BP.LNF.IT

Linea di Ricerca n. 1

Neuropatologia

Periodo di riferimento

Anno 2010

Tipo di ricerca

Ricerche svolte con contributi non ministeriali

Polo scientifico

Bosisio Parini

Ente Proponente

IRCCS “Eugenio Medea”

Riassunto

L’obiettivo primario di questo studio è di valutare le percezioni genitoriali del temperamento dei loro figli, esaminandole nel contesto delle (1) teorie etniche genitoriali (incluse credenze, valori e atteggiamenti) che riguardano i tratti di personalità e lo sviluppo socio-emotivo, così come (2) negli aspetti di routine quotidiana del bambino, nello specifico nelle interazioni di gioco tra genitori e figli. Il temperamento è largamente considerato come esito di differenze individuali nelle reazioni, emozioni, attività e capacità di regolare questi ambiti di reattività (es., comportamento ed emozioni). Sebbene gli strumenti auto-riferiti dai genitori siano i più comunemente usati nello studio del temperamento infantile, pochi studi hanno esplorato i fattori che contribuiscono a determinare le percezioni genitoriali, in aggiunta alla reattività e alla regolazione infantile. Esamineremo tali fattori determinanti nel contesto della nicchia evolutiva ecologica, focalizzandoci sulle teorie etniche genitoriali e sulle attività quotidiane, esaminando nello specifico credenze relative ai tratti di personalità infantili, allo sviluppo e alle interazioni di gioco.

Disegno/Procedure

Ai genitori di bambini (maschi e femmine) e ai loro figli, tra i 18 e i 36 mesi d’età, verrà richiesto di partecipare. È stato selezionato questo range d’età perché appare appropriato per il questionario sul temperamento utilizzato in questo studio, e rappresenta un importante periodo evolutivo in relazione al funzionamento socio-emozionale.

Ai genitori verrà chiesto di rispondere all’Early Childhood Behavior Questionnaire (ECBQ); Putnam, Gartstein & Rothbart, 2006), se il figlio ha tra i 18 e

i 36 mesi d'età e non è affetto da un disturbo neuroevolutivo e/o medico che incide sullo sviluppo socio-emozionale e/o sulla capacità del bambino di partecipare all'attività di gioco, caratteristica richiesta per la ricerca. Verrà utilizzato un breve questionario demografico per raccogliere le variabili del contesto familiare, come età, educazione, etnia, ecc. Questi materiali verranno spediti, assieme alle buste pre-indirizzate/stampate, ai genitori che parteciperanno allo studio prima della visita domiciliare, stimando 30 minuti di tempo per completarli. La visita includerà un'intervista con domande aperte-chiuse relative ai tratti/attributi infantili percepiti come positivi e ammirevoli, così come i motivi di tali selezioni, e una simile serie di domande concernenti maggiormente le caratteristiche difficili/impegnative mostrate dai bambini. I genitori verranno videoregistrati mentre si impegnano in una tipica attività di gioco con i loro figli.

Così, ogni genitore partecipante risponderà a uno dei questionari sul temperamento assieme a un sondaggio demografico, che richiede 30-45 minuti di tempo. In aggiunta, il genitore prenderà parte a un'intervista semi-strutturata, contenente domande aperte-chiuse relative agli attributi infantili, che dura circa 20 minuti. Ai genitori e ai bambini verrà chiesto inoltre di partecipare a una tipica attività di gioco, che verrà osservata e registrata per 10 minuti.

VALUTAZIONE QUANTITATIVA COMPARATIVA TRA DIVERSI SISTEMI DI ALLINEAMENTO DEL PIEDE IN PAZIENTI CON PARALISI CEREBRALE INFANTILE

DR.SSA ANNA CARLA TURCONI

E-MAIL: ANNACARLA.TURCONI@BP.LNF.IT

Linea di Ricerca n. 2

Riabilitazione Neuromotoria e
Neuropsicologia Funzionale

Periodo di svolgimento

Anno 2010

Tipo di ricerca

Ricerche svolte con contributi non ministeriali

Polo scientifico

Bosisio Parini

Ente Proponente

IRCCS "Eugenio Medea"

Introduzione

Le ortesi del piede sono in genere utilizzate per il trattamento di problematiche del piede, caviglia e altri problemi legati al mal allineamento, sia in soggetti asintomatici sia in soggetti patologici, come pazienti con Paralisi Cerebrale Infantile (PCI).

Sebbene sia stata ampiamente dimostrata l'efficacia dell'uso delle ortesi per il piede per risolvere o migliorare questo tipo di problematiche, l'evidenza scientifica riguardo l'effetto di tali sistemi da un punto di vista biomeccanico è ancora controversa. Studi presenti in letteratura che hanno valutato l'effetto delle ortesi per il piede sul cammino da un punto di vista cinematico hanno mostrato risultati non omogenei. Inoltre, spesso risulta difficile effettuare il confronto tra i risultati degli studi condotti in quanto non viene utilizzata una metodologia comune e il numero dei partecipanti è ridotto; da segnalare anche che tali studi sono condotti su soggetti asintomatici.

Risulta essere invece di notevole interesse clinico la quantificazione degli effetti delle ortesi per il piede, quali i sistemi di allineamento del piede, in soggetti patologici, come bambini con PCI, che presentano un'alta percentuale di problematiche ortopediche che richiedono la prescrizione di tali sistemi. Inoltre risulta cruciale l'identificazione del sistema di allineamento ideale da un punto di vista biomeccanico sulla base delle caratteristiche del paziente.

Obiettivi

Alla luce di queste considerazioni, il progetto che si propone di effettuare è la

valutazione in termini di mantenimento della postura eretta e della strategia deambulatoria, mediante analisi 3D quantitativa integrata multifattoriale del cammino, o Gait Analysis (GA) (cinematica, dinamica e ripresa video), in soggetti con PCI, mettendo a confronto diverse tipologie di sistemi di allineamento del piede.

In particolare il progetto prevede le seguenti fasi:

- studio di fattibilità della valutazione, definizione del set-up sperimentale per prove di postura e di cammino, in termini di posizionamento dei markers sul soggetto e sul complesso tutore/scarpa, e modalità di svolgimento delle prove;
- definizione dei criteri di inclusione ed esclusione dei pazienti;
- acquisizione delle prove sperimentali sui pazienti reclutati per il progetto. Elaborazione, identificazione di parametri significativi ed analisi statistica dei dati ottenuti dalle prove sperimentali al fine di caratterizzare quantitativamente i diversi sistemi di allineamento del piede. Considerazioni conclusive sull'effetto biomeccanico prodotto dai diversi sistemi di allineamento. Sintesi dei risultati biomeccanici e stesura report conclusivo;
- discussione dei risultati dei test biomeccanici con l'equipe riabilitativa ed integrazione con i risultati delle valutazioni cliniche;
- stesura di considerazioni conclusive relative agli aspetti riabilitativi.

Materiali e Metodi

Strumentazione

La strumentazione utilizzata per effettuare le acquisizioni nel presente progetto sarà la seguente:

- un sistema optoelettronico a 8 telecamere ($f=100$ Hz, ELITE2002, BTS, Italia) a marker passivi, per rilevare la cinematica del movimento (traiettorie 3D, posizione, velocità e accelerazione dei vari segmenti corporei e delle relative articolazioni);
- due piattaforme di forza (Kistler, CH), per rilevare lo scambio di forza al terreno e ottenere informazioni relative alla dinamica del movimento (forze, momenti e potenze)
- un sistema di ripresa video con due videocamere (VideoController, BTS, Italia), sincronizzato con il sistema optoelettronico per effettuare la ripresa video del movimento sul piano frontale e sagittale.

Tale strumentazione è presente presso il Laboratorio di Analisi del Movimento dell'IRCCS "E. Medea" di Bosisio Parini (LC), Laboratorio presso il quale verranno svolte tutte le acquisizioni.

Soggetti

Verranno valutati 20 pazienti di età compresa tra i 5 e i 17 anni affetti da Paralisi Cerebrale Infantile (diplegia). Tali pazienti verranno selezionati presso l'IRCCS "E. Medea" di Bosisio Parini (LC) dall'equipe medica.

Set-up Sperimentale

Tutti i soggetti verranno sottoposti a prove di postura e di Gait Analysis (analisi quantitativa, 3D, multifattoriale e integrata del cammino). In particolare le acquisizioni verranno condotte seguendo il seguente set-up sperimentale:

Posizionamento dei markers: per le prove di GA verrà utilizzato il protocollo Davis (Davis, 1991), protocollo maggiormente utilizzato e riconosciuto a livello internazionale in ambito clinico. Tale protocollo prevede la rilevazione di alcuni parametri antropometrici del soggetto (altezza, peso, lunghezza della gamba del soggetto, distanza tra i condili femorali o diametro del ginocchio, distanza tra i malleoli o diametro della caviglia, distanza tra le spine iliache anteriori e spessore del bacino). Al soggetto vengono apposti sulla cute degli elementi di materiale catarifrangente (o marker) sui seguenti punti di repere:

- i) acromion e settima vertebra cervicale (C7)
- ii) creste iliache anteriori (ASIS) e osso sacro
- iii) grande trocantere, epicondilo femorale laterale e un marker posizionato su di una barra posta circa a metà coscia
- iv) testa della fibula, malleolo e un marker posto su di una barra posizionata circa a metà tibia
- v) quinto metatarso e tallone (quest'ultimo solo nella prova di standing).

Modalità di svolgimento della prova: Si prevede di acquisire per ciascun soggetto le seguenti prove:

- prove di postura (30 secondi; 3 prove)
- prove di cammino (almeno 7 prove di cammino complete di cinematica e di dinamica).

In particolare per ciascun soggetto verranno acquisite 4 sessioni, ciascuna per ogni sistema di allineamento (sessione 1: con scarpe senza sistema di allineamento; sessioni 2-3-4: con scarpe e 3 diversi sistemi di allineamento). Durante le prove di cammino al soggetto verrà richiesto di camminare a velocità naturale, partendo da un punto, fissato di volta in volta, che gli consenta di appoggiare un solo piede su ciascuna piattaforma di forza.

Tutte le acquisizioni verranno condotte dallo stesso operatore con esperienza, al fine di garantire la riproducibilità delle acquisizioni e di evitare l'introduzione di errori dovuti a operatori differenti.

Analisi dei dati: i dati ottenuti verranno opportunamente elaborati al fine di ottenere per ciascuna prova un report in cui vengono rappresentate le seguenti

informazioni:

- parametri spazio temporali: velocità di cammino, cadenza, durata della fase di appoggio e della fase di volo, lunghezza e larghezza del passo, ecc.;
- dati di cinematica: tracciati di ab-adduzione, flesso-estensione e intra-extrarotazione delle principali articolazioni (anca, ginocchio caviglia e bacino);
- dati di dinamica: momenti e potenze alle articolazioni di anca, ginocchio e caviglia

A partire da suddetti dati, verranno individuati e calcolati per ciascun soggetto nelle diverse sessioni opportuni parametri puntuali e sintetici atti a caratterizzare quantitativamente i diversi sistemi di allineamento.

Il confronto tra i valori dei parametri indici ottenuti per le diverse sessioni verrà condotta mediante opportuna analisi statistica.

Risultati attesi

Nel presente progetto ci si propone di effettuare un'analisi quantitativa e comparativa tra diversi sistemi di allineamento del piede mediante prove posturali e di cammino. A partire da tale confronto ci si propone di identificare e definire il sistema di allineamento ideale da un punto di vista biomeccanico sulla base delle caratteristiche del paziente. Tali informazioni risulterebbero cruciali per la progettazione di ortesi "ad hoc" per i pazienti con PCI.

VALUTAZIONE QUANTITATIVA COMPARATIVA TRA DIVERSE CINTURE DI POSIZIONAMENTO IN PAZIENTI AFFETTI DA PARALISI CEREBRALE INFANTILE POSTURATI SU SISTEMI DI SEDUTA

DR.SSA ANNA CARLA TURCONI

E-MAIL: ANNACARLA.TURCONI@BP.LNF.IT

Linea di Ricerca n. 2

Riabilitazione Neuromotoria e
Neuropsicologia Funzionale

Periodo di riferimento

Anno 2010

Polo scientifico

Bosisio Parini

Tipo di ricerca

Ricerche svolte con contributi non ministeriali

Ente Proponente

IRCCS "Eugenio Medea"

Introduzione

Una corretta postura, oltre a favorire una migliore qualità della vita, evita l'insorgere di più o meno gravi problemi articolari, di decubito, di respirazione, di digestione e così via. Attualmente il mercato degli ausili offre vari prodotti utili ad agire in modo mirato al mantenimento di una corretta postura seduta. Non si tratta di problemi che interessano solo persone affette da patologie stabilizzate (es. tetraplegici da trauma), ma anche quelle colpite da affezioni ingravescenti o evolutive (sclerosi multipla, paralisi cerebrale infantile ecc.). In tutti i casi sono da effettuare controlli e verifiche per garantire un pronto adeguamento degli ausili utilizzati.

È facilmente intuibile quanto sia importante che gli ausili utilizzati, dalla carrozzina al "sistema postura", garantiscano il maggior grado di personalizzazione possibile per poterli adeguare al massimo alle esigenze degli utenti.

Gli elementi che solitamente costituiscono un sistema posturale sono il sistema di seduta (passeggino, carrozzina, sedia ecc.), il sedile (telo, cuscino ecc.), lo schienale (telo, schienale posturale, ecc.). Ognuno di questi elementi ricopre una importanza fondamentale per il raggiungimento di una situazione di postura corretta.

Anche le cinture di posizionamento, pur non facendo parte del sistema di postura, in certe occasioni, abbinati al cuscino ed allo schienale possono contribuire o essere determinanti per consentire un posizionamento corretto. Poiché le tipologie di cinture di posizionamento abbinabili ad uno stesso sistema di postura sono diverse tra loro, si dovrà procedere ad una attenta e precisa valutazione rispetto sia ai materiali da utilizzare che agli scopi per cui

viene adottata una cintura di posizionamento.

Per soddisfare i requisiti di sicurezza e per migliorare il confort e quindi la qualità di vita di pazienti che trascorrono gran parte della giornata posturati sui sistemi di seduta, c'è l'esigenza quindi di valutare quale tipologia di cintura possa essere ottimale per limitare la destabilizzazione del paziente.

In letteratura non sono presenti degli studi che abbiano effettuato una comparazione quantitativa tra l'effetto di diverse tipologie di cintura di posizionamento sul mantenimento della postura su sistema di seduta.

Obiettivi

Alla luce delle precedenti considerazioni, lo scopo del presente progetto è la valutazione del mantenimento della postura su seggiolone/carrozzina in pazienti con Paralisi Cerebrale Infantile (PCI), mediante il confronto tra diverse tipologie di cintura di posizionamento mediante dati quantitativi relativamente alla strategia cinematica e alla distribuzione delle pressioni sul seggiolone/carrozzina.

In particolare il progetto prevede le seguenti fasi

- studio di fattibilità della valutazione e definizione del set-up sperimentale, in termini di posizionamento dei markers sul soggetto, regolazione del seggiolone/carrozzina, posizione del soggetto sul seggiolone/carrozzina, modalità di svolgimento della prova;
- applicazione del set-up sperimentale su soggetti reclutati per lo studio
- elaborazione ed analisi dei dati ottenuti dalle prove sperimentali con identificazione parametri significativi atti a caratterizzare le diverse tipologie di cintura;
- discussione dati clinico-strumentali con équipe riabilitativa;
- stesura di report conclusivo.

Materiali e Metodi

Strumentazione

La strumentazione utilizzata per effettuare le acquisizioni nel presente progetto sarà la seguente:

- un sistema optoelettronico a 8 telecamere ($f=100$ Hz, ELITE2002, BTS, Italia) a marker passivi, per rilevare la cinematica del movimento (traiettorie 3D, posizione, velocità e accelerazione dei vari segmenti corporei e delle relative articolazioni);
- un sistema di ripresa video con due videocamere (VideoController, , BTS, Italia), sincronizzato con il sistema optoelettronico per effettuare la ripresa video del movimento sul piano frontale e sagittale;

- un sistema di rilevamento delle pressioni (TEKSCAN system), per valutare la distribuzione delle pressioni sullo schienale del seggiolone/carrozzina. Il sistema optoelettronico e il sistema di ripresa video utilizzati sono presenti presso il Laboratorio di Analisi del Movimento dell'IRCCS "E. Medea" di Bosisio Parini (LC), Laboratorio presso il quale verranno svolte tutte le acquisizioni; il sistema di baropodometria optoelettronico verrà invece messo a disposizione dall'azienda Fumagalli.

Soggetti

Verranno valutati 10 pazienti di età compresa tra i 5 e i 15 anni affetti da Paralisi Cerebrale Infantile – tetraparesi spastica o spastico/distonica. Tali pazienti verranno selezionati presso l'IRCCS "E. Medea" di Bosisio Parini (LC) dall'équipe medica.

Set-up Sperimentale

Le acquisizioni verranno condotte seguendo il seguente set-up sperimentale: *Posizionamento dei marker*: poiché l'interesse è focalizzato sul movimento globale dei diversi segmenti corporei, si è considerato un modello biomeccanico semplificato del corpo umano a sei segmenti (piede, gamba, coscia, tronco, arti superiori e testa); di conseguenza, è stato utilizzato un protocollo di posizionamento dei marker che evidenzia tali segmenti.

È stato quindi scelto di posizionare i marker sui seguenti punti di repere anatomici:

- 3 marker sulla testa, al fine di definire la posizione del capo, per definire un segmento rigido solidale con la testa;
- 1 marker sull'acromion destro, 1 marker sull'acromion sinistro e 1 marker sullo sterno, al fine di definire un segmento rigido solidale con le spalle;
- 1 marker sull'epicondilo laterale del gomito destro 1 marker sull'epicondilo laterale del gomito sinistro, per definire con il marker sull'acromion un segmento rappresentativo dell'avambraccio;
- 1 marker sul polso destro e 1 marker sul polso sinistro, per definire un segmento rappresentativo del braccio;
- 1 marker sull'ASIS destro e 1 marker sull'ASIS sinistro, per definire la posizione del bacino;
- 1 marker sul ginocchio destro e 1 marker sul ginocchio sinistro, al fine di definire un segmento rappresentativo della coscia;
- 1 marker sul malleolo esterno destro e 1 marker sul malleolo esterno sinistro, per definire un segmento rappresentativo della gamba;
- 1 marker sul 5° metatarso destro 1 marker sul 5° metatarso sinistro, per

definire un segmento rappresentativo del piede.

Sono posizionati anche 6 marker sul seggiolone/carrozzina (4 sulla seduta e 2 sullo schienale) al fine di definire la posizione del seggiolone/carrozzina rispetto al soggetto. Si ipotizza che la seduta sia rigida e solidale con il terreno.

Regolazione del seggiolone/carrozzina: l'ausilio è fornito dall'azienda Fumagalli e la taglia viene stabilita sulla base delle grandezze antropometriche del soggetto in esame; la regolazione dello schienale è definito e personalizzato sulla base delle caratteristiche del soggetto; lo schienale del seggiolone/carrozzina sono muniti di sensori per la rilevazione delle pressioni, per definire la distribuzione della pressione durante l'acquisizione.

Posizione del soggetto sul seggiolone/carrozzina: il soggetto è posizionato sul seggiolone/carrozzina in una posizione per lui naturale, con i piedi appoggiati sulle pedane e braccia appoggiate sui braccioli.

Modalità di svolgimento della prova: ciascun soggetto sarà valutato in diverse sessioni, pari alle tipologie di cintura del seggiolone/carrozzina.

Le prove durante ciascuna sessione verranno svolte secondo la seguente modalità:

1. il soggetto è fatto sedere sul seggiolone/carrozzina in una posizione per lui confortevole;
2. Viene effettuata un'acquisizione statica in tale posizione della durata di 60 secondi;
3. Al paziente, spinto da un operatore, viene fatto percorrere un percorso predefinito all'interno del laboratorio
4. Viene effettuata un'acquisizione statica della durata di 60 secondi

Tutte le acquisizioni verranno condotte dallo stesso operatore con esperienza, al fine di garantire la riproducibilità delle acquisizioni e di evitare l'introduzione di errori dovuti a operatori differenti.

Analisi dei dati: dai dati ottenuti relativi alla cinematica (traiettorie, angoli, velocità, accelerazioni,...) e alla distribuzione di pressione verranno individuati e calcolati per ciascun soggetto opportuni parametri atti a caratterizzare quantitativamente le diverse strategie posturali.

Il confronto tra i valori dei parametri indici ottenuti per le diverse condizioni verrà condotta mediante opportuna analisi statistica.

Risultati attesi

Nel presente progetto ci si propone di effettuare un'analisi quantitativa e comparativa tra diverse tipologie di cinture di posizionamento. A partire da tale confronto ci si propone di identificare e definire il sistema di posizionamento ideale da un punto di vista biomeccanico che porti una maggiore stabilità del

paziente sul seggiolone/carrozzina e un minor scivolamento sulla seduta che necessiti il riassetto del paziente da parte di un operatore.

CYBERPSICOLOGIA E AUTISMO: ANALISI DELL'ATTIVITÀ DI NAVIGAZIONE IN AMBIENTI DI REALTÀ VIRTUALE, PRIMA E DOPO INTERVENTI RIABILITATIVI

DR. PAOLO BRAMBILLA

E-MAIL: PAOLO.BRAMBILLA@UNIUD.IT

Linea di Ricerca n. 3

Psicopatologia dello sviluppo, del linguaggio e dell'apprendimento

Polo scientifico

San Vito al Tagliamento e Pasian di Prato

Tipo di ricerca

Ricerche svolte con contributi non ministeriali

Ente Proponente

IRCCS "Eugenio Medea"

Collaborazioni

Dipartimento Filosofia, Facoltà Scienze della Formazione, Università di Udine
Clinica Psichiatrica, Azienda Ospedaliera Universitaria "Santa Maria della Misericordia", Udine

Dipartimento di Matematica e di Scienza Informatiche, Università di Udine
DPMSC, Cattedra di Psichiatria, Centro Inter-Universitario di neuroscienze comportamentali, Università di Udine

Base di partenza e giustificazione teorica

Il presente studio si propone di indagare i comportamenti di esplorazione ambientale in programmi di navigazione a tre dimensioni (ambienti virtuali 3D). Nello specifico, vogliamo verificare la capacità dei soggetti con autismo di muoversi nello spazio, di percepire lo spazio interpersonale, di utilizzare le strategie di esplorazione spaziale.

All'interno dei processi diagnostici e riabilitativi, l'utilizzo della Realtà Virtuale (VR) si sta sempre maggiormente diffondendo. L'aspetto interessante delle applicazioni VR risiede nell'essere capaci di suscitare esperienze, le quali possono essere molto simili a quelle che gli esseri umani hanno del mondo o di aggiungere al mondo naturale simulazioni di contesti altrimenti non esperibili al di fuori della realtà virtuale. Per esempio, nel contesto clinico, maggiormente il paziente si sente coinvolto più efficace sarà la terapia; si parla di fattore presenza riferendosi al livello di immersione provato del soggetto, al "senso di essere là", "sentirsi parte di un mondo che esiste fuori dal sé". La VR e le tecnologie avanzate sono state utilizzate con successo in una varietà

di terapie, che includono il trattamento dei disturbi d'ansia, il trattamento dei disturbi alimentari e dei disturbi di dimorfismo corporeo, la valutazione e la riabilitazione neuropsicologica, la distrazione durante esperienze mediche dolorose o non piacevoli. Il vantaggio nell'utilizzo della VR, si trova nel fatto che spesso i pazienti hanno problemi con le metodologie maggiormente utilizzate nelle forme tradizionali di terapia e riabilitazione come le tecniche immaginative, per la difficoltà di crearsi le immagini mentali, e con la sperimentazione in vivo della situazione ansiogena, per l'ansia che anticipa e si associa ad essa. Le applicazioni con la VR possono quindi essere considerate come un 'setting' speciale, sicuro, dove il paziente può esplorare e interagire con l'ambiente senza sentirsi minacciato. Come nota Botella nessuna paura del paziente può "realmente" verificarsi e quindi tale tecnica diventa il passaggio intermedio tra il terapeuta e il mondo esterno, reale.

Autismo e VR: stato dell'arte

Un campo in cui recentemente l'utilizzo dei programmi di simulazione VR si sta affermando è nella diagnosi e riabilitazione dei disturbi dello spettro autistico, area per la quale pensiamo di poter proporre un valido ed innovativo progetto di applicazione della realtà virtuale.

L'autismo è un grave disturbo dello sviluppo caratterizzato da un deficit delle interazioni sociali, del linguaggio e della cognizione, la cui origine non è ancora ben conosciuta. Il primo ad occuparsi di questi bambini fu Leo Kanner (1943) che così li descrisse: "hanno un ritiro da qualsiasi contatto umano, mutismo o linguaggio non funzionale, un desiderio ossessivo di mantenere lo stesso ambiente".

Il disturbo autistico fa parte dei disturbi generalizzati dello sviluppo (DSM-IV, ICD10) e comporta un alterazione del processo di crescita, di chi ne è colpito, fondamentalmente in tre aree:

- interazione sociale reciproca (difficoltà a stare in modo adeguato in mezzo ad altri bambini e spesso mancanza di interesse nel farlo; scarso o assente contatto oculare; preferenza nello stare solo e usare gli altri come "aiuti meccanici"; eccessiva irritabilità, difficoltà ad imitare gli altri; non comprensione delle regole sociali)
- comunicazione verbale e non verbale (ritardo o assenza del linguaggio verbale e assenza di intenzionalità nel comunicare con gli altri; grave alterazione nell'iniziare, sostenere una conversazione; linguaggio ripetitivo e stereotipato o atipico)
- modelli di comportamento e interessi ristretti e circoscritti (attaccamento inappropriato ad oggetti inanimati, movimenti ossessivi, stereotipati con gli oggetti; rigida ripetizione di abitudini e rituali).

Come Murray ha indicato, vi sono buone ragioni per considerare l'insegnamento assistito dal computer adatto allo stile di apprendimento delle persone con Autismo. Infatti dove lo sviluppo tipico procede attraverso la mediazione sociale, queste vie intuitive naturali non sono a disposizione dei bambini con autismo. Un computer può fornire segnali espliciti e ripetere lo stimolo senza distorsioni, cosa molto difficile nella realtà quotidiana. Allo stesso tempo vi sono prove, che se anche l'apprendimento tramite l'uso del computer è risultato migliore e più veloce rispetto ai sistemi tradizionali di insegnamento, non è stata dimostrata nessuna migliore generalizzazione di queste abilità nelle situazioni reali.

La realtà virtuale sembra essere una soluzione alla questione della generalizzazione, nel senso che essa contiene alcune complessità del mondo reale, ma controllate in contesto artificiale.

Le tecniche di VR sono state utilizzate per l'identificazione e la riabilitazione dei deficit connessi alle capacità sociali dei bambini autistici. Infatti se solitamente i bambini preferiscono osservare e interagire con persone, piuttosto che con oggetti inanimati, questo non accade per i bambini con autismo. Klin e al. hanno trovato, usando la tecnologia dei movimenti oculari, differenze percettive tra il gruppo di bambini con autismo e il gruppo di controllo. Invece di guardare la faccia nella sua interezza si focalizzano su piccoli dettagli e, diversamente dal gruppo di controllo, fissano meno gli occhi delle persone e danno attenzione a bocca, corpo e oggetti esterni. Per migliorare il contatto oculare e permettere quindi il miglioramento delle capacità di comunicazione non verbale e comprensione delle emozioni, sono stati creati programmi al computer che hanno dato dei buoni risultati, come 'FACE' che propone sullo schermo un androide capace di interagire con l'ambiente esterno, interpretare e esprimere emozioni attraverso la comunicazione non verbale. Tanaka e colleghi hanno sviluppato 'Let's Face It', un tipo di gioco utile a sviluppare la capacità di distinguere tra le facce e gli oggetti e riconoscere le espressioni facciali.

Diversi studi hanno inoltre trovato che gli autistici hanno deficit nel capire gli stati mentali altrui e immaginare le altre persone come agenti mentali. Alcuni studi hanno mostrato che gli individui, in particolare quelli con alto funzionamento autistico possono imparare a rapportarsi nelle situazioni sociali, se vengono addestrati ai possibili scenari che possono incontrare. Ci sono molti studi e approcci terapeutici basati sul riconoscimento delle emozioni e sullo sviluppo delle abilità sociali; lo scopo è che i bambini con autismo imparino ad interpretare i significati e le intenzioni delle persone per saperli poi riconoscere nella vita quotidiana. La realtà virtuale diventa quindi un valido aiuto per permettere ai partecipanti di sperimentare comportamenti nuovi in situazioni controllate e che possono essere ripetute, promuovendo la si-

mulazione mentale di eventi sociali; infatti le tecniche tradizionali usate per migliorare le abilità sociali dei bambini autistici (comportamentali o cognitive basate sull'approccio della Teoria della Mente) portano a miglioramenti in singole abilità, connesse alla situazione specifica di apprendimento, che non vengono però generalizzate ad altri contesti. Le tecniche di realtà virtuale che permettono la ripetizione dei compiti e la modificazione dell'ambiente, con la possibilità di proporre anche compiti diversificati e di crescente difficoltà, con la conseguente differenziazione delle strategie utilizzate, permettono di accrescere il processo di generalizzazione. Infatti Person et al. riportano risultati positivi ottenuti con le simulazioni di ambienti virtuali che riproducevano l'azione del bere il caffè al bar e di prendere il bus proponendo nello stesso ambiente virtuale situazioni differenti per complessità. Gli stessi autori hanno trovato che la maggior parte dei ragazzi affetti da autismo di 13-18 anni interagiscono con ambienti virtuali al pari del gruppo di controllo; alcuni ragazzi autistici però hanno fatto percorsi errati (sbattendo contro le altre persone o attraversandole). Ciò non è spiegabile da una disfunzione esecutiva o da difficoltà motorie, ma potrebbe essere spiegato da una mancanza della conoscenza dello spazio personale.

Disegno dello studio

Obiettivi dello studio

Nella ricerca che proponiamo e che viene di seguito illustrata verranno utilizzati programmi di navigazione in ambienti virtuali tridimensionali (ambienti virtuali 3D) sviluppati dal gruppo del Professor Chittaro del Dipartimento di Matematica e Informatica dell'Università di Udine (Human Computer Interaction Lab, <http://hclab.uniud.it/index.html>), all'interno di un percorso (ri)abilitativo per bambini affetti da autismo in carico presso l'associazione la Nostra Famiglia di Pesian di Prato.

Gli obiettivi dello studio sono:

1. utilizzare programmi di realtà virtuale in 3D in bambini affetti da Sindrome Autistica al fine di studiare come essi si rapportino a tali ambienti e se questi possano rappresentare un mezzo innovativo per stimolare le loro potenzialità esplorative e socializzanti;
2. applicare l'intervento di realtà virtuale prima e dopo riabilitazione allo scopo di evidenziare i possibili miglioramenti delle capacità di esplorazione e socializzazione di questi bambini.

Soggetti

I bambini con autismo saranno reclutati presso l'Associazione la Nostra Famiglia di Pesian di Prato.

Ci saranno due gruppi sperimentali di bambini con autismo di differenti età: un gruppo (N=8) di 7-10 anni e un gruppo (N=8) di 10-14 anni.

Essi saranno valutati con scale ADOS e CARS (alcune informazioni sulle scale seguono in Appendice).

Due gruppi di controllo comparabili per età e sesso al gruppo sperimentale saranno reclutati e valutati con la stessa metodica di realtà virtuale, che verrà di seguito illustrata. I bambini del gruppo di controllo dovranno essere privi di storia personale o familiare per patologia psichiatrica, non dovranno avere ritardo mentale, patologie neurologiche o assumere farmaci con effetti noti sul sistema nervoso.

I soggetti e i genitori degli stessi verranno informati sulle procedure dell'esperimento. Verrà raccolto il consenso dei genitori, da fornirsi in maniera libera e informata, per la partecipazione allo studio e il trattamento dei dati personali (legge sulla privacy).

Metodologia dello studio

Sia ai gruppi sperimentali che ai rispettivi controlli verrà proposto, prima della navigazione nell'ambiente virtuale, un approfondimento testistico dei domini cognitivi dell'attenzione e dell'esplorazione visuospatiale con il test "La figura di Rey" e parte della Nepsy II, in particolare proponendo i sub-test inerenti il dominio cognitivo di "Attenzione e funzioni esecutive" e il dominio inerente le "Funzioni Visuospatiali" (alcune informazioni sulle scale seguono in Appendice).

La navigazione in ambiente virtuale 3D e la prestazione ai test neuropsicologici ("La figura di Rey" e parte della Nepsy II) verranno effettuate per i bambini con autismo al baseline (T0, prima della riabilitazione) e dopo 6 mesi di riabilitazione (T1).

Per i soggetti di controllo la somministrazione avverrà solo al T0.

Metodologia di Realtà Virtuale

Gli ambienti virtuali, utilizzati nel presente lavoro, consistono nella riproduzione di Villa Manin e del paese di Venzone. Questi programmi di realtà virtuale permettono la navigazione dell'utilizzatore lungo le vie e le piazze della città. L'ambiente virtuale di Villa Manin sarà utilizzato come prova libera per acquisire dimestichezza con la navigazione, per una durata complessiva di due minuti.

Verrà poi proposta la navigazione nel paese Venzone 3D. In una prima fase della sessione sperimentale, della durata massima di 10 minuti, ad ogni bambino verrà chiesto di muoversi liberamente. Successivamente, l'ambiente Venzone 3D sarà implementato con oggetti che il bambino dovrà cercare (5 pappagalli uguali tra di loro, disposti in varie parti dell'ambiente virtuale).

Questo compito (Venzone 3D Game) verrà proposto al fine di analizzare la capacità di risolvere un esercizio, una sorta di "caccia al tesoro". Verranno quindi valutati, oltre i pattern di navigazione libera, anche le capacità di portare a termine un compito e muoversi nello spazio con tale motivazione.

La prestazione nelle due versioni di Venzone inoltre, grazie al supporto di una Webcam, verrà registrata; in particolare si avrà una registrazione video della schermata del computer, al fine di avere anche una visualizzazione dei movimenti sullo schermo. In nessun caso e modo verrà registrato il bambino stesso o parte di esso. La Webcam sarà centrata solamente ed unicamente sullo schermo del computer.

I pattern di navigazione degli utilizzatori verranno analizzati grazie ad uno strumento di visualizzazione Vu-Flow (Visualisation of Users'Flow) elaborato dal gruppo di ricerca del professor Chittaro (19) per l'analisi dei movimenti e della navigazione nella suddetta realtà virtuale. Il programma può essere utilizzato per tutti gli ambienti di realtà virtuale allo scopo di analizzare i pattern di navigazione di entità che si muovono come gli utilizzatori, i veicoli o personaggi virtuali nell'ambiente 3D.

A livello generale lo strumento 'Vu-Flow' può essere utilizzato sia in applicazioni on line a multi-utilizzatori, sia per utilizzatori singoli e permette il confronto dei dati di differenti sessioni temporali. Esso permette di vedere se utilizzatori o gruppi di utilizzatori hanno simili pattern di navigazione, di vedere quali aree sono maggiormente attraversate, quali sono i punti di maggior interesse e quindi quanto certe aree di interesse sono tipicamente attraversate. Il programma permette poi la visualizzazione dei dati analizzati su mappe 2D attraverso delle linee che riproducono i movimenti; vi sono due tipi possibili di visualizzazione dei dati:

- le visualizzazioni non aggregate: che servono ad evidenziare i pattern di navigazione di singole entità in movimento per permettere confronti tra utilizzatori diversi
- le visualizzazioni aggregate che vengono utilizzate qualora ci siano tracciati molto complessi o lunghi sulla mappa 2D dell'utilizzatore o dei diversi utilizzatori. Vi sono 5 possibili visualizzazioni aggregate: tempo speso (le aree nelle quali le entità passano la maggior o minor parte del tempo), aree attraversate (le aree più o meno percorse; un'area è molto percorsa se diverse entità vi passano o se la stessa entità vi passa molte volte); i punti visti (le aree o gli oggetti più o meno visti); le congestioni (le zone di più intenso traffico); il flusso (il flusso, la direzione di movimento delle entità).

Operatori coinvolti

La ricerca sarà svolta in collaborazione con gli operatori dell'équipe per i

Disturbi dello Spettro Autistico dell'Associazione la Nostra Famiglia di Pesian di Prato a cui sarà richiesta solamente la collaborazione nella selezione dei bambini e la facilitazione dei contatti con le famiglie. Non sarà tuttavia loro richiesto nessun tipo di prestazione che vada a sovrapporsi al loro lavoro clinico (tempo/uomo uguale a zero). Infatti, la somministrazione e lo scoring dei test neuropsicologici e le prove di navigazione in ambiente virtuale saranno effettuate dalla dott.ssa Fornasari e/o da collaboratori del gruppo coordinato dal Dr. Brambilla. La valutazione delle metodiche di realtà virtuale verrà effettuata dalla Human Interaction Lab diretta dal Prof. Chittaro.