

Scheda di presentazione del progetto P13-01

"Attivazione di borsa di studio per un medico specialista in Neurologia finalizzata alla ricerca di indicatori prognostici in forme di Sclerosi Multipla all'esordio"

<i>Indice generale</i>	<i>pag.</i>
1. Struttura proponente	2
2. Responsabile del progetto	2
3. Titolo del progetto	2
4. Descrizione del progetto	2
4.1 Background	2
4.2 Obiettivi del progetto	4
4.3 Materiali e metodi	4
4.4 Bibliografia	6
5. Criteri ed indicatori per la verifica del raggiungimento degli obiettivi	7
6. Aspetti organizzativi	7
6.1 Stato di avanzamento	7
6.2 Fasi e tempi di realizzazione stimati	7
6.3 Articolazioni organizzative interessate	7
6.4 Collaborazioni con altre Strutture Aziendali o altri soggetti esterni.....	7
6.5 Trasferibilità dei risultati previsti dal Progetto	7
7. Risorse da destinare al Progetto	7
7.1 Professionali	7
7.2 Strumentazione	7
7.3 Finanziamento richiesto	7
7.4 Contropartita per lo sponsor	7

1. Struttura proponente

USSD Neuroimmunologia per il trattamento della Sclerosi Multipla

2. Responsabile del progetto

Dr.ssa Maria Rosa Rottoli

Specialista neurologo responsabile del " Centro per la diagnosi e il trattamento della sclerosi multipla"

Tel. 035 269411 // Passante: 21578

Mail: mrrot@hotmail.com

Mrottoli@ospedaliriuniti.bergamo.it

3. Titolo del Progetto

Ruolo prognostico del deterioramento cognitivo nelle forme di Sclerosi Multipla all'esordio e valutazione della sua progressione

4.1 Descrizione del Progetto

4.1 BACKGROUND

La sclerosi multipla (SM), la più frequente malattia demielinizzante del SNC e prima causa di invalidità nel giovane adulto, si caratterizza per un decorso cronico ed una variabile modalità di presentazione di sintomi e segni clinici, che riflette la distribuzione delle aree di demielinizzazione nel SNC. Storicamente, è stata data molta enfasi ai sintomi somatici della SM, mentre solo negli ultimi anni è stata riconosciuta l'importanza di indagare e trattare i sintomi cognitivi [1], presenti in frequenza variabile dal 40% al 60% dei casi [2] [3]. Una compromissione cognitiva è stata riscontrata in tutti gli stadi di malattia, sebbene tenda ad essere più frequente e grave nello stadio secondariamente progressivo (SP) [4]. In recenti lavori, è stato estesamente documentato come deficit

cognitivi siano tuttavia osservabili anche in una percentuale di soggetti soddisfacenti i criteri per SM “benigna” (definita da una EDSS ≤ 3 dopo almeno 15 anni di malattia) e per sindrome clinicamente isolata (CIS) (definita episodio monofasico di demielinizzazione acuta, monofocale o multifocale) [5] [6] [7] [8]. La presenza di deficit cognitivi potrebbe addirittura costituire fattore predittivo di una prognosi più sfavorevole o di una conversione di una CIS ad SM clinicamente definita [8]. Da qui l'importanza di indagare e caratterizzare i deficit cognitivi sin dall'esordio. Il profilo neuropsicologico tipico consiste in una compromissione dell'attenzione sostenuta, della velocità di processazione delle informazioni, del ragionamento concettuale, della percezione visuospatiale e della memoria sia a lungo termine, specie la memoria episodica, che di lavoro, mentre la memoria semantica ed implicita risultano relativamente preservate [1] [4] [9]. Tali alterazioni sembrano sottese da multipli fattori, quali la deafferentazione sensoriale, la presenza di sintomi quali depressione e fatica, la disconnessione di aree associative (cortico-corticali e cortico-talamiche) indotta dalle lesioni, l'interessamento della sostanza bianca e grigia e gli effetti diretti dei prodotti dell'infiammazione [10][11]. La gravità della compromissione cognitiva non sembra d'altronde correlare linearmente né con il carico lesionale della sostanza bianca [2] [12] né con il grado di atrofia cerebrale globale [13] [14], bensì, come dimostrato da studi più recenti utilizzando particolari metodiche di risonanza magnetica (Double Inversion Recovery- DIR), dall'interessamento delle aree corticali ed, in particolare, dal carico di lesioni corticali (CL) [15][16] [17][18] [19]. Aspetto di rilevante importanza è il possibile effetto dei trattamenti “modificatori di malattia”, approvati per la sclerosi multipla, sulla cognitività, postulato sulla base della riconosciuta azione neuroprotettiva degli stessi [20][21]. A tutt'oggi, tale aspetto non è stato tuttavia ancora adeguatamente studiato [22]. Da considerare, infine, l'impatto dei deficit cognitivi a livello del funzionamento personale, occupazionale e sociale e sulla qualità di vita globalmente intesa [23] [24].

4.2 OBIETTIVI DEL PROGETTO

Scopo del presente progetto è di:

1. Caratterizzare il profilo neuropsicologico di soggetti affetti da CIS o SM clinicamente definita di primo riscontro e monitorarne l'evoluzione nel tempo, prevedendo un follow-up clinico-neuropsicologico rispettivamente ad 1 anno e 2 anni dalla diagnosi
2. Valutare la correlazione del quadro neuropsicologico con altri sintomi di malattia (disabilità, fatica, ansia, depressione, disturbi del sonno) e l'impatto sulle funzioni di vita quotidiana e sulla qualità di vita alla baseline ed in corso del follow-up, vagliando l'ipotesi di un ruolo predittore sfavorevole di una compromissione cognitiva all'esordio sull'andamento della malattia
3. Valutare l'effetto dei trattamenti immunomodulanti prescritti secondo la normale pratica clinica (interferone beta, copolimero, natalizumab), sull'evoluzione dei sintomi cognitivi in sottopopolazioni di pazienti selezionati
4. Individuare soggetti con compromissione in almeno 3 funzioni, candidabili ad intervento di riabilitazione cognitiva

4.3 MATERIALI E METODI

Popolazione in studio:

- ❖ soggetti che afferiranno dal Novembre 2011 al Novembre 2012 al Centro Sclerosi Multipla per sospetta malattia demielinizzante, con requisiti clinici e strumentali

soddisfacenti i criteri per Sindrome Clinicamente Isolata (CIS) e Sclerosi Multipla definita (SM) [25] (n° pazienti stimati: 40).

Materiali:

- ❖ valutazione neuropsicologica multidimensionale, comprensiva di test che esaminano cognitività globale [Mini Mental State Examination, MMSE (Folstein, 1975); Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests in Multiple Sclerosis, BRB-NT (Rao, 1990)], linguaggio [Fluenza Verbale Fonologica e Semantica (Benton, 1983)], memoria di lavoro [Digit Span forward, Digit Span backward (Wechsler, 1945, 1955, 1981, 1987), Test di Corsi (De Renzi, 1975)] e con interferenza [Esame Neuropsicologico Breve], memoria a lungo termine verbale [Racconto di Babcock, Test di Rivermead (1993)] e non verbale [Figura di Rey, rievocazione differita (Osterrieth, 1944)], funzione attentiva [Matrici Attentive (Spinnler, Tognoni, 1987), Trial Making Test parte A e parte B (Reitan, 1958), Test di Stroop (Golden, 1978; Venturini, 1983)], ragionamento astratto [Matrici Progressive di Raven (Bingham, 1966)], abilità visuo-spaziali [Figura di Rey, copia (Osterrieth, 1944)], capacità di programmazione [Torre di Londra (Shallice, 1982)] e di pianificazione ed astrazione [Clock Drawn (Sunderland, 1989)], flessibilità cognitiva [Wisconsin Card Sorting Test, WCST (Berg, 1948)].
- ❖ valutazione dei sintomi psicocomportamentali, quali ansia [Hamilton Anxiety Rating Scale (Hamilton, 1967)], depressione [Beck Depression Inventory, (Beck, 1961)] e disturbi del sonno [Pittsburg Sleep Quality Index (Buysse, 1989)], e di sintomi somatici, come fatica [The Fatigue Severity Scale (Krupp, 1989)] e cefalea [questionario MIDAS]

- ❖ valutazione dell'impatto funzionale, misurato come qualità di vita globale [Multiple Sclerosis Quality of life 54, MSQOL-54, 1999]
- ❖ valutazione della disabilità [Expanded Disability Status Scale, EDSS (Kurtzke, 1983), Ambulation Index di Hauser (1983), Nine Hole PEG Test (Mathiowetz, 1985)]

Metodi:

- ❖ applicazione del protocollo sperimentale suddetto rispettivamente alla baseline e dopo un follow-up di uno e due anni
- ❖ esclusione di soggetti con gravi deficit neurosensoriali e/o motori all'esordio

4.4 Bibliografia

- [1] Amato MP, Zipoli V, Portaccio E (2008). Cognitive changes in multiple sclerosis. *Expert Rev Neurother* 8:1585-1596.
- [2] Amato MP, Zipoli V, Portaccio E (2006). Multiple sclerosis-related cognitive changes: a review of cross-sectional and longitudinal studies. *J Neurol Sci* 245 (1-2): 41-46.
- [3] Chiaravallotti ND, De Luca J (2008). Cognitive Impairment in multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 7(12):1139-1151.
- [4] Rao SM, Leo GJ, Bernardin L et al. (1991). Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. Frequency, pattern and prediction. *Neurology* 41:685-691.
- [5] Achiron A, Barak Y (2003). Cognitive impairment in probable multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 74:443-446.
- [6] Zipoli V, Goretti B, Hakiki B et al. (2010). Cognitive impairment in early-onset multiple sclerosis. Pattern, predictors, and impact on everyday life in a 4-years follow-up. *Arch Neurol* 52:168-172.
- [7] Amato MP, Zipoli V, Goretti B et al. (2006). Benign multiple sclerosis: cognitive, psychological and social aspects in a clinical cohort. *J Neurol* 253:1054-1059.
- [8] Glanz B, Holland C, Gauthier S et al. (2007). Cognitive dysfunction in patients with clinically isolated syndrome or newly diagnosed multiple sclerosis. *Mult Scler* 13:1004-1010.
- [9] Hamalainen P, Ruutianen J (1998). Cognitive decline in multiple sclerosis. *Int Msj* 6:51-57.
- [10] Falutano M (2010). Neuropsychological assessment: experimental and clinical research. *Neurol Sci* 31(Suppl 2):S223-S226.

- [11] Comi G (2010). Effects of disease modifying treatment on cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Neurol Sci* 31(Suppl 2):S261-S264.
- [12] Rovaris M, Comi G, Filippi M (2006). MRI markers of destructive pathology in multiple sclerosis-related cognitive dysfunction. *J Neurol Sci* 245(1-2):111-116.
- [13] Zivadinov R, Sepcic J, Nasuelli D et al. (2001). A longitudinal study of brain atrophy and cognitive disturbances in the early phase of relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 70(6):773-780.
- [14] Sanchez MP, Nieto A, Barroso J, Martin V, Hernandez MA (2008). Brain atrophy as a marker of cognitive impairment in mildly disabling relapsing-remitting multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 15(10):1091-1099.
- [15] Calabrese M, De Stefano N, Atzori M et al. (2007). Detection of cortical inflammatory lesions by double inversion recovery magnetic resonance imaging in patients with multiple sclerosis. *Arch Neurol* 64(10):1416-1422.
- [16] Calabrese M, Filippi M, Rovaris M et al. (2008). Morphology and evolution of cortical lesions in multiple sclerosis: a longitudinal MRI study. *Neuroimage* 42(4):1324-1328.
- [17] Calabrese M, Rocca MA, Atzori M et al. (2009). Cortical lesions in primary progressive multiple sclerosis: a 2-year longitudinal MR study. *Neurology* 72:1330-1336.
- [18] Calabrese M, Agosta F, Rinaldi F, et al. (2009). Cortical lesions and atrophy associated with cognitive impairment in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Arch Neurol* 66(9):1144-1150.
- [19] Roosendall SD, Moraal B, Pouwels PJ et al. (2009). Accumulation of cortical lesions in MS: relation with cognitive impairment. *Mult Scler* 15(6):708-714.
- [20] Comi G, Colombo B, Martinelli V (2000). Prognosis-modifying therapy in multiple sclerosis. *Neurol Sci* 21:S893-S896.
- [21] Rudick RA (1999). Disease-modifying therapy in multiple sclerosis and future directions for multiple sclerosis therapeutics. *Arch Neurol* 56:1079-1084.
- [22] Comi G (2010). Effects of disease modifying treatments on cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Neurol Sci* 31(Suppl 2):S261-S264.
- [23] Rao SM, Leo GJ, Ellington L, Nauertz T, Bernardin L, Unverzagt F (1991). Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. Impact on employment and social functioning. *Neurology* 41(5):692-696.
- [24] Amato MP, Ponziani G, Rossi F et al. (2001). Quality of life in multiple sclerosis: the impact of depression, fatigue and disability. *Mult Scler* 7:340-344.
- [25] Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M et al. (2011). Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol* 69:292-302.

5. Criteri ed indicatori per la verifica del raggiungimento degli obiettivi

Rapporti quadrimestrali e valutazione del raggiungimento degli obiettivi.

6. Aspetti organizzativi

6.1 Stato di avanzamento

Progettato.

6.2 Fasi e tempi di realizzazione stimati

1 anno rinnovabile.

6.3 Articolazioni organizzative interessate

N. r.

6.4 Collaborazione con altre Strutture Aziendali o altri soggetti esterni

Collaborazione con il servizio di Psicologia clinica di questo ospedale.

6.5 Trasferibilità dei risultati previsti dal Progetto

N.r.

7. Risorse da destinare al progetto

7.1 Professionali

Medico neurologo borsista esperto in disturbi cognitivi.

7.2 Strumentazione

Nessun supporto strumentale aggiuntivo richiesto. Test neuropsicologici già in uso.

7.3 Finanziamento richiesto

30000 Euro/anno rinnovabili.

7.4 Contropartita per lo sponsor

Non prevista.