

Relazione Avanzamento del Progetto di Ricerca I anno Dottorato in Plasticità Neurosensoriale XXXIII Ciclo – Coordinatore Prof. M. Barbara

Dottorando

Gerardo Salerno

“SVILUPPO E VALIDAZIONE DI UN PROFILO METABOLOMICO VOLTO AD AFFIANCARE / SOSTITUIRE LE VALUTAZIONI STRUMENTALI DELL’EFFICACIA DELL’ESERCIZIO FISICO AEROBICO CONTROLLATO IN SOGGETTI CON DIABETE E NEUROPATIA PERIFERICA”

Introduzione

Il diabete mellito di tipo II (DMT2) è caratterizzato da una inadeguata risposta dei tessuti target alla secrezione di insulina da parte delle cellule Beta del Pancreas (insulino resistenza) e/o un’alterata secrezione dell’insulina stessa. La neuropatia periferica diabetica (NPD) sensitivo motoria è una complicanza presente in circa il 36% di tutta la popolazione diabetica italiana. La NPD ha una causa o concausa vascolare (microangiopatie dei vasa nervorum) che è dimostrato essere scatenata da vari meccanismi biochimici aventi come caratteristica comune l’eccesso di glucosio: attivazione della via dei polioli, aumento della formazione di diacilglicerolo, attivazione della via dell’esossamina e formazione di proteine glicate. Inoltre, l’iperglicemia cronica, è in grado di determinare fenomeni di stress ossidativo e nitrosativo con produzione di radicali liberi dell’ossigeno (ROS) e dell’azoto (RNS) e contemporanea riduzione della catalasi e della glutadione perossidasi, documentate a livello del midollo spinale, nei vasa nervorum, nei gangli delle radici dorsali ed alterazioni del flusso ematico nervoso associate ad una ridotta velocità di conduzione nervosa (NCV). A livello metabolico/infiammatorio, l’eccesso di chinurenine prodotte in caso di iperglicemia cronica, può contribuire ad alimentare il processo flogistico in sede neurale e stimolare ulteriormente il danno vascolare-nervoso a livello del sistema nervoso periferico (SNP). Nei pazienti con neuropatia associata a DMT2, un esercizio aerobico controllato e moderato, sembra avere buoni risultati sul controllo del dolore e sul mantenimento dei parametri di monitoraggio del diabete stesso.

Stato di avanzamento del progetto

Nel primo anno di dottorato, abbiamo focalizzato la nostra attenzione all’arruolamento dei pazienti e la messa a punto di una prima parte di test diagnostici necessari alla valutazione dell’assetto metabolomico dei soggetti considerati definendo un primo gruppo di controllo (CON), costituito da soggetti con DMT2 associato a NPD sedentari che effettueranno esclusivamente monitoraggio e cure standard della patologia diabetica primaria ed un secondo gruppo di pazienti (EXE), costituito da soggetti con DMT2 e NPD che svolgerà una modesta attività aerobica controllata. Sempre nel corso del primo anno ci siamo concentrati sulla standardizzazione dei test utili alla valutazione dello stress ossidativo, ed in particolare d-ROMS test, BAP test, glutadione perossidasi, glutadione reduttasi, superossido dismutasi ed antiossidanti totali.

In questo secondo anno ci siamo occupati di proseguire l’arruolamento dei pazienti in modo tale da popolare i due gruppi oggetti dello studio. Abbiamo inoltre effettuato una valutazione preliminare di alcuni degli analiti oggetto del progetto alla baseline confrontando tra loro 20 soggetti del gruppo CON vs 20 soggetti del gruppo EXE. Sono state confrontate variabili per definire le caratteristiche basali dei due gruppi tra cui età, altezza, durata della malattia diabetica, peso, BMI (indice di massa corporea), percentuale di massa grassa, pressione

sistolica abitudini al fumo e consumo alcolico utilizzando verifica della distribuzione delle variabili (D'Agostino normality test) ed applicando per saggiare la differenza di ogni variabile tra i due gruppi, il test non parametrico di Mann-Whitney ed il test di Fisher. Tra i due gruppi non sono state rilevate differenze statisticamente significative permettendo di concludere che per queste variabili testate il gruppo CON ed EXE sono tra loro confrontabili.

Con lo stesso principio abbiamo confrontato basalmente alcune variabili di tipo ematico quali emoglobina glicosilata, glicemia, Insulina, c-peptide, trigliceridi, colesterolo totale, creatinina, gamma-gt, proteina c reattiva, emoglobina eleucociti ed anche in questo caso gli analiti ematici confrontati non hanno registrato variazioni statisticamente significative tra i due gruppi permettendo di asserire che anche dal punto di vista prettamente ematico le due popolazioni sono tra loro confrontabili.

Continuando l'analisi basale, abbiamo testato variabili metabolico-muscolari quali sedentarietà, moto basale, Mets, VO2 max, Forza muscolare braccia e forza muscolare gambe non rilevando anche in questo caso variazioni statisticamente significative tra i due gruppi di studio.

A questo punto, siamo passati a valutare le differenze tra il livello di specie reattive ossidanti(d-roms test) e la barriera antiossidante tra il totale dei pazienti che abbiamo finora arruolato(gruppo EXE e gruppo CON) ed un gruppo di soggetti sani metchati per sesso ed età. Per quanto riguarda le specie reattive ossidanti, il gruppo di pazienti con DMT2 presenta valori più elevati rispetto ai controlli($p<0.0001$) così come la barriera antiossidante risulta significativamente compromessa nel gruppo dei pazienti con diabete rispetto ai controlli ($p<0.0001$). La valutazione dell'alterazione così marcata dello stress ossidativo nei pazienti con DMT2, farebbe presupporre, unita alla valutazione delle altre variabili analizzate, che ci siano dei possibili danni di tipo neurale da studiare e caratterizzare nel gruppo di pazienti diabetici.

Pubblicazioni (fine 2018-2019)

1)Urinary and exhaled biomarkers of exercise-induced bronchoconstriction in atopic asthmatic children.

Barreto M, Capi M, Lionetto L, Caiazzo I, **Salerno G**, Cardelli P, Simmaco M, Villa MP.
Pediatr Pulmonol.

2019 Sep;54(9):1447-1456. doi: 10.1002/ppul.24419. Epub 2019 Jun 19. PMID: 31218848

2) Prognostic value of high-sensitive cardiac troponin I in asymptomatic chronic hemodialysis patients.

Maresca B, Manzione A, Moioli A, **Salerno G**, Cardelli P, Punzo G, Barberi S, Menè P.

J Nephrol. 2019 Apr 24. doi: 10.1007/s40620-019-00610-5. [Epub ahead of print] PMID: 31020624

3) Chronic heart failure is characterized by altered mitochondrial function and structure in circulating leucocytes.

Coluccia R, Raffa S, Ranieri D, Micaloni A, Valente S, **Salerno G**, Scrofani C, Testa M, Gallo G, Pagannone E, Torrisi MR, Volpe M, Rubattu S.

Oncotarget. 2018 Oct 12;9(80):35028-35040. doi: 10.18632/oncotarget.26164. eCollection 2018 Oct 12.
PMID: 30416677

4) Pharmacogenetic considerations for migraine therapies.

Capi M, Gentile G, Lionetto L, **Salerno G**, Cipolla F, Curto M, Borro M, Martelletti P.

Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2018 Nov;14(11):1161-1167. doi: 10.1080/17425255.2018.1541452. Epub 2018 Nov 1. Review.

PMID: 30362834

5) Different ST2 Serum Concentrations in Asymptomatic and Symptomatic Carotid Artery Stenosis.

Taurino M, Dito R, **Salerno G**, De Giusti M, Cirombella R, Ficarelli R, Rizzo L, Del Porto F. Ann Vasc Surg. 2019 Apr;56:240-245. doi: 10.1016/j.avsg.2018.07.059. Epub 2018 Oct 17.

PMID: 30339898

DOTTORANDO

Gerardo Salerno

DOCENTE TUTOR

Prof. M. Simmaco

ATTIVITA' DI RICERCA:

Da Novembre 2017 tutt'oggi collaboro con la stesura di diversi protocolli di ricerca tra cui:

- 1) Ruolo della Galectina-3 in campo ginecologico;
- 2) Applicazioni del recettore solubile di IL-33 nelle patologie cardiache;
- 3) Trattamento e diagnostica avanzata del diabete;
- 4) Valutazione e standardizzazione del profilo relativo alla valutazione dello stress ossidativo;
- 5) Impatto dello stress ossidativo nelle reazioni cellulari e metaboliche

ATTIVITA' DI INSEGNAMENTO:

Da Novembre 2017 a tutt'oggi:

Tutoraggio degli studenti della laurea in Tecniche di Laboratorio Biomedico; supporto e collaborazione nella stesura relativa alle indagini di laboratorio delle tesi degli studenti dei corsi di Biotecnologie Mediche, Biologia sanitaria e corsi di Specializzazione in Patologia Clinica.

SEMINARI:

- 10 Maggio 2019 Data Management and Integration for Personalized Medical Treatment
- 18 giugno 2019 Innovative Sensing Strategies in Biomedicine
- 4 Luglio 2019 Modernizing Clinical Trials
- Da novembre 2018 ad Ottobre 2019 incontri per valutazione controllo di qualità interno ed esterno nel laboratorio di didattica e ricerca;
- Da novembre 2018 ad Ottobre 2019 incontri per la valutazione statistica nella ricerca biomedica;
- Da novembre 2018 ad Ottobre 2019 incontri per il corretto impiego delle tecniche di campionamento ed analisi dei dati nella ricerca biomedica

DOTT.SSA Benincasa Anna Teresa

iscritta al xxxIv ciclo dottorato in plasticità neurosensoriale

I anno 2018/2019

Progetto : IPOACUSIA E DEMENZA con tutor prof.ssa Monini; E Covelli

arruolati dal 1 novembre 2018 al 30 settembre 2019 17 pazienti affetti da demenza iniziale inviati dai neurologi alla nostra osservazione per essere sottoposti tramite esami strumentali a test diagnostici per diagnosi di deficit uditivi o vestibolari. A 5 pazienti è stata consigliata protesizzazione acustica , di durata di 120 gg,. Tutti i pazienti sia quelli ai quali è stata proposta terapia riabilitativa sia a quelli a cui non non lo è stato proposto verranno sottoposti a follow up dopo 12 mesi dal primo controllo

-Pubblicazioni scientifiche:

1) [VIDEO HEAD IMPULSE TEST IN LABYRINTHINE FISTULA DUE TO MIDDLE EAR CHOLESTEATOMA.](#)

COVELLI E, TALAMONTI R, BENINCASA AT, FILIPPI C, MARRONE V, TARENTINI S, MONINI S, BARBARA M. INT ADV OTOL. 2019 AUG;15(2):283-288. DOI: 10.5152/IAO.2019.5678.

2) [EARLY ASSESSMENT OF VESTIBULAR FUNCTION AFTER UNILATERAL COCHLEAR IMPLANT SURGERY.](#)

BARBARA M, TALAMONTI R, BENINCASA AT, TARENTINI S, FILIPPI C, COVELLI E, MONINI S. AUDIOL NEUROOTOL. 2019 SEP 10:1-10. DOI: 10.1159/000502252.

-Esperienze all' estero

Observership dal 6 al 31 Maggio 2019

presso L'European Institute for OtorhinoLaryngology, GZA Hospital, Wilrijk, Antwerp,

Come cultore della materia, docente nel tirocinio professionalizzante del corso di "Organi di Senso", V anno , II semestre del corso di Laurea Magistrale di Medicina e Psicologia e nel corso di Laurea Medicina e Chirurgia F del corso "diseases of the sensory organs "per le discipline MED 32 e MED 33 nell'anno accademico 2018/2019.

CORSI E CONGRESSI

- 1) Opportunità di finanziamento alla ricerca e alla mobilità internazionale “ 20 Febbraio 2019 Roma “La Sapienza “
- 2) Disseminazione e valutazione dei risultati della ricerca:il Catalogo Iris come strumento e supporto dell’ accesso aperto ai prodotti della ricerca e base dati di riferimento per le procedure di valutazione21 Febbraio 2019 Roma” La sapienza”
- 3) Corso di Vestibologia Pratica” dalla teoria alla pratica” Roma 1 Marzo 2019
- 4) Gli Impianti Cocleari nel Trattamento della Sordità :Esperienze delle scuole Romane; Policlinico Umberto I; Roma 2 Marzo 2019
- 5) Workshop “Network Medicine” Giovedì 11 Aprile 2019 Aula A edificio Anatomia Umana Roma
- 6) Workshop Innovative Sensing Strategies in Biomedicine Martedì 18 Giugno 2019 Aula A -edificio di Anatomia Umana Roma .
- 7) IV Congresso Nazionale Cenacolo Italiano di Audiovestibologia “i dubbi e L’incertezza” Chieti 5/7 settembre 2019.

Attività assistenziale

Dal Giugno 2019 attività assistenziale presso L ‘ambulatorio ORL dell’ Ospedale Sant Andrea.

RENDICONTAZIONE DELL'ATTIVITA' SCIENTIFICA SVOLTA

Anno: 1° dal 1° Novembre 2018 al 1° Novembre 2019
Dottorato di ricerca in Plasticità Neurosensoriale numero identificativo 29523
Direttore prof. M. Barbara
Dipartimento di Salute Mentale e Organi di Senso NESMOS
UOD Oftalmologia (prof. GL. Scuderi)
Tutor: prof S. Abdolrahimzadeh
Dottoranda: Chiara Ciancimino

STUDI SCIENTIFICI IN CORSO:

- 1) **Utilizzo della tomografia a coerenza ottica- angiografia nella valutazione del complesso delle cellule ganglionari e vascolarizzazione maculare in pazienti diabetici: occhio dominante vs occhio adelfo. Dati Preliminari.**

1. MATERIALI E METODI

1.1 SOGGETTI RECLUTATI

Tra dicembre 2018 e settembre 2019 sono stati reclutati 69 pazienti affetti da diabete mellito, seguiti dall'ambulatorio di diabetologia dell'ospedale Sant'Andrea. Quest'analisi preliminare è stata svolta su approssimativamente il 50% dei pazienti che infine verranno arruolati.

La numerosità campionarie è stata valutata considerando una deviazione standard di spessore di RNFL di 10.6 (ricavata dallo studio di Salvi *et al.* 2016) con un livello di significatività del 5% e una potenza dell'80% la numerosità campionaria raggiungerebbe le 118 unità. Considerando un drop-out del 20% di pazienti durante il corso dello studio il campione finale dovrebbe essere di 142 pazienti.

Tutti i pazienti reclutati sono stati sottoposti a visita oculistica completa e 4 di essi sono stati esclusi a causa di altre patologie retiniche concomitanti.

Criteri di inclusione:

- età maggiore di 18 anni
- diagnosi di diabete, senza segni di retinopatia diabetica o con una retinopatia diabetica non proliferante, fino al grado moderato, secondo la classificazione EDTRS
- capacità di comprendere il protocollo e fornire il consenso informato a partecipare allo studio

Criteri di esclusione:

- Migliore acuità visiva corretta $<7/10$
- Anomalie della visione binoculare (strabismo, ambliopia, ecc.).
- opacità dei mezzi diottrici tale da impedire la corretta fissazione
- difetto refrattivo sferico $>\pm 6D$
- difetto refrattivo cilindrico $>\pm 3D$
- diagnosi di glaucoma o altre cause di neurotticopatia

I partecipanti hanno preso visione e firmato il consenso informato.

1.2 TEST DI DOMINANZA E LATERALITA'

1.2.1 DOMINANZA OCULARE D'AVVISTAMENTO:

è stato utilizzato il test "hole-in-a-Card" (Dolman Method) mediante l'utilizzo del cartoncino con un foro al centro. Il soggetto, tenendo il cartoncino con le mani sul lato più corto e braccia distese in avanti all'altezza delle spalle, osserva con entrambi gli occhi aperti attraverso il foro un punto indicato sul muro posizionato davanti ad esso alla distanza di 3 metri. Mediante l'utilizzo di un occlusore si chiudono alternativamente i due occhi e quello con cui il soggetto ha puntato realmente l'obiettivo è quello dominante [33];

1.2.2 DOMINANZA OCULARE VISIVA:

corrisponde all'occhio con migliore acuità visiva; l'esame del visus è stato effettuato con l'ottotipo posto alla distanza di 3 metri dal paziente e la misurazione è stata espressa in unità di misura decimale.

1.2.3 TEST DELLA LATERALITA' MANUALE:

ai pazienti è stato domandato quale mano utilizzano per effettuare varie attività quotidiane, come scrivere, mangiare, lavarsi i denti, prendere oggetti e, inoltre, è stato chiesto al paziente di indicarci con la mano una mira di riferimento.

1.3 PARAMETRI OCT

Tutti i partecipanti sono stati sottoposti a un esame OCT. Entrambi gli occhi sono stati esaminati mediante Spectral Domain(SD)-OCT (AngioVue, Optovue, Fremont, CA; USA) dopo dilatazione pupillare, al fine della valutazione del CRT (central retinal thickness), del GCC e dell'RNFL.

Lo spessore centrale retinico (CRT) è stato misurato attraverso il modulo Retina Map, che prevede l'acquisizione di 7 linee di scansioni orizzontali. Tali scansioni offrono la possibilità di avere una panoramica dettagliata di aree maculari parafoveale e perifoveale, ed un'immagine dedicata al centro

della fovea. Le scansioni di default hanno una lunghezza di 6 mm, ma possono arrivare fino a 12 mm. La schermata di esame offre inoltre una mappa di spessori medi, lungo il tipo colorimetrico. Lo spessore del complesso delle cellule ganglionari (GCC) è definito come la distanza tra la membrana limitante interna e il limite esterno dello strato plessiforme interno. È stato calcolato su un'area maculare di 7x7 mm a 1 mm temporalmente alla fovea.

Lo spessore dello strato delle fibre nervose (RNFL) peripapillari è stato calcolato dalle immagini di 6 scansioni circolari e 12 longitudinali lungo un diametro di 3.45 mm intorno al disco ottico.

Ogni occhio è stato suddiviso in due settori, superiore e inferiore, e ognuno di essi in un settore nasale e uno temporale così da ottenere quattro quadranti.

L'RNFL peripapillare e il GCC sono stati espressi come spessore medio (in μm) di entrambi i settori (AvgRNFL; AvgGCC).

L'SD-OCT ha permesso inoltre l'analisi di due indici di volume:

- la Perdita Focale di Volume (FLV, focal loss volume), che è stata calcolata come somma totale della perdita di volume del complesso delle cellule ganglionari statisticamente significativo diviso per l'area valutata del GCC;
- la Perdita Globale di Volume (GLV, global loss volume), che è stata calcolata come la somma delle deviazioni negative nell'intera area.

A tutti i pazienti sono state anche eseguite una scansione angio-OCT delle dimensioni di 3x3mm e 6x6mm. Ad oggi questi dati non sono ancora stati estrapolati e la statistica preliminare è stata svolta utilizzando solamente i dati degli spessori delle fibre nervose RNFL peripapillare e GCC e della perdita di volume focale e globale.

1.4 STADIAZIONE DELLA RETINOPATIA DIABETICA

La Retinopatia diabetica è stata valutata mediante lo studio del fondo oculare e attraverso una fotografia ottenuta con il Digital Retinography System (centerVue EKN INC., CA, USA).

I pazienti sono stati classificati secondo l'ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study) che distingue:

- Retinopatia diabetica non proliferante:
 - o Molto lieve: solo microaneurismi
 - o Lieve: uno o più tra microaneurismi, emorragie retiniche, essudati duri, essudati cotonosi, fino al livello moderato
 - o Moderata: emorragie retiniche gravi (più di 20 per quadrante) in uno-tre quadranti o anomalie microvascolari intraretiniche (IRMA); toruosità venose significative in non più di un quadrante; spesso presenti essudati cotonosi

- Grave: uno o più tra gravi emorragie in tutti e quattro i quadranti, tortuosità venose significative in due o più quadranti, IRMA moderate in uno più quadranti
- Molto grave: due o più criteri della retinopatia diabetica non proliferante grave
- Retinopatia Diabetica Proliferante:
 - Lieve/Moderata: nevasi sul disco ottico o altrove, ma di estensione non sufficiente per essere classificati ad alto rischio
 - Ad alto rischio: nevasi sul disco ottico di estensione maggiore di 1/3 dell'area del disco, tutti i tipi di nevasi del disco associati ad emovitreo, nevasi altrove di estensione maggiore di 1/2 dell'area del disco con emovitreo
 - Retinopatia diabetica avanzata: caratterizzata da distacco retinico trazionale, importante e persistente emovitreo e glaucoma neovascolare.

1.5 ANALISI STATISTICA

Abbiamo valutato 65 pazienti, di cui 26 femmine (40%) e 39 maschi (69%) e di anni 59,4 (\pm 15,1). Di questi 10 sono affetti da Diabete di tipo 1 (15,4%) e 55 da diabete di tipo 2 (84,6%). Tutti i pazienti sono in terapia per il diabete: 28 di essi in terapia orale (43,1%) e i 37 restanti in terapia insulinica (56,9%).

L'emoglobina glicata media rilevata è di 7,7 % (\pm 1,4).

Durante la visita oculistica effettuata abbiamo rilevato che 60 pazienti (92,3%) non sono affetti da retinopatia diabetica, 5 invece ne sono affetti (7,7%) e sono stati classificati secondo la stadiazione EDTRS: uno molto lieve (1,5%), 2 lieve (3,1%) e 2 moderata (3,1%)

Variabili	Totale Pazienti (n=65)
Età, anni medi (\pm SD)	59,4 (\pm 15,1)
Uomini, n (%)	39 (60)
Donne, n (%)	26 (40)
HbA1c %, media (\pm SD)	7,7 (\pm 1,4)
Diabete	
Tipo 1, n (%)	10 (15,4)
Tipo 2, n (%)	55 (84,6)
Terapia diabetica:	
Orale, n (%)	28 (43,1)
Insulina, n (%)	37 (56,9)
Retinopatia Diabetica, n (%)	
No RD	60 (92,3)
RDNP	5 (7,7)
molto lieve	1 (1,54)
lieve	2 (3,08)
moderata	2 (3,08)
avanzata	0
RDP	0
Comorbidità:	
Iperensione, n (%)	28 (43)
Ipercolesterolemia, n (%)	31 (38%)
Miglior acuità visiva	
OD, media (\pm SD)	9,5 (\pm 0,95)
OS, media (\pm SD)	9,5 (\pm 0,88)
SD= Standard deviation, HbA1c= emoglobina glicata RD= retinopatia diabetica RDNP= retinopatia diabetica non proliferante RDP= retinopatia diabetica proliferante	

I dati sono espressi come media \pm DS, per variabili continue; numeri di caso e percentuali, per variabili categoriali. Le differenze nei valori OCT (CRT, RNFL, GCC, GLV e FLV) nei pazienti diabetici senza retinopatia diabetica o con retinopatia diabetica non proliferante fino allo stadio moderato sono state valutate mediante il T Student Test.

I pazienti sono stati quindi stratificati secondo l'età, il genere, occhio dominante e non dominante, presenza e assenza di retinopatia diabetica, comorbidità, emoglobina glicata, tipo di terapia somministrata. I valori OCT sono stati comparati mediante il T Student Test.

Un valore p inferiore a 0,05 è stato considerato statisticamente significativo.

2. RISULTATI

Il nostro studio ha permesso di dimostrare che:

- La media dello spessore retinico centrale nell'occhio dominante e non dominante è pressoché simile. Si è notato però che nel gruppo di età compresa tra 40 e 70 anni il CRT è nettamente superiore a quello dei pazienti maggiori di 70 anni ($p=0,05$), in accordo con i naturali processi di invecchiamento della retina.
Inoltre, abbiamo notato che i pazienti con retinopatia diabetica hanno un CRT significativamente più elevato dei pazienti senza retinopatia diabetica, sia nell'occhio dominante ($p=0,03$), che nel non dominante ($p=0,0009$).
- Nell'intero campione si è evidenziato uno spessore medio pRNFL maggiore nell'occhio dominante che nell'occhio non dominante ($p=0,005$).

Inoltre, si è visto che con l'avanzare dell'età il tessuto nervoso retinico tende a diminuire di spessore. In particolare, nel gruppo dei pazienti maggiori di 70 anni lo spessore pRNFL degli occhi non dominanti è significativamente ridotto, rispetto agli occhi dominanti ($p=0,002$).

Nell'occhio dominante si può notare anche laddove il diabete è meno controllato, infatti l'occhio non dominante ha uno spessore pRNFL inferiore rispetto all'occhio dominante, sia nei pazienti con emoglobina glicata $\geq 7,5\%$ ($p=0,01$), sia nei pazienti in terapia insulinica ($p=0,02$).

I nostri risultati hanno dimostrato che lo spessore pRNFL non è correlato con la presenza di retinopatia diabetica, ma risulta ridotto laddove il controllo glicemico non è ottimale e la terapia orale non è sufficiente. La variazione dello spessore pRNFL è quindi maggiormente influenzata dallo stato metabolico generale, piuttosto che dalla presenza di segni oftalmologici di retinopatia diabetica, sempre tenendo in considerazione il numero campionario ristretto dei pazienti con la retinopatia diabetica, dati che possono cambiare a termine dello studio. Questo danno neurodegenerativo risulta essere più evidente e precoce nell'occhio non dominante.

- Non abbiamo evidenziato una differenza statisticamente significativa nello spessore medio del GCC tra occhio dominante e non dominante. Mentre dividendo i gruppi per fascia di età si evince che nel gruppo di età inferiore ai 40 anni, al contrario degli altri risultati ottenuti, lo spessore dell'occhio dominante risulta essere minore che nell'occhio non dominante con $p=0,04$. Con l'avanzare dell'età si nota che gli spessori GCC tendono a diminuire

progressivamente. In particolare, nell'occhio non dominante vi è una differenza significativa tra i pazienti di età inferiore a 40 anni e quelli di età compresa tra 40 e 70 anni ($p=0,04$). Inoltre, nel gruppo di età maggiore di 70 anni, vi è una differenza significativa tra il dominante e il non dominante ($p=0,006$).

Nei pazienti con migliore controllo glicemico si evidenzia che l'occhio dominante è protetto dall'assottigliamento maggiormente che nel non dominante. In particolare, con una $p=0,01$ nei pazienti con emoglobina glicata $<7,5\%$ e con una $p=0,05$ nei pazienti in terapia orale. Anche in questo caso, i nostri risultati indicano che lo spessore GCC è correlato più al controllo glicemico, che alla progressione della retinopatia diabetica.

- La perdita di volume focale e globale per il campione intero è risultata simile nell'occhio dominante e non dominante.

Abbiamo inoltre rilevato una perdita di volume focale (FLV) maggiore nell'occhio non dominante che in quello dominante sia nei pazienti in terapia orale, che in terapia insulinica, ma nei pazienti in terapia orale la differenza risulta essere significativa con $p=0,04$.

La perdita di volume globale (GLV) aumenta progressivamente con l'aumentare dell'età. In particolare, l'occhio dominante risulta avere una differenza significativa tra il gruppo di pazienti minori di 40 anni e quelli di età compresa tra 40 e 70 anni ($p=0,05$), mentre l'occhio non dominante ha un valore di $p=0,03$.

Tra il gruppo tra 40 e 70 e il gruppo over 70, l'occhio non dominante risulta avere una progressiva perdita di volume globale con valore $p=0,03$.

Nel gruppo di pazienti di età maggiore di 70 anni, troviamo una GLV maggiore nell'occhio non dominante rispetto all'occhio dominante con $p=0,01$.

Possiamo quindi concludere che la perdita di volume focale e globale è correlata principalmente all'età del paziente, in linea con i processi neurodegenerativi associati all'invecchiamento.

Parametri	n	Occhio dominante (media ± SD)	Occhio non dominante (media ± SD)	P
<u>Central Retinal Thickness</u>				
Campione Intero	65	260,0 ± 22,7	260,4 ± 24,6	0,45
Age				
<40	10	255,7 ± 21,5	255,4 ± 22,7	0,41
40-70	37	267,0 ± 23,6	268,9 ± 27,2	0,49
>70	18	256,6 ± 28,7	256,1 ± 27,8	0,40
			40-70 vs >70 p= 0,05	
HbA1c				
<7,5	34	261,1 ± 21,6	264,6 ± 27,2	0,11
≥7,5	31	263 ± 28,6	261,7 ± 27,5	0,11
Terapia				
Orale	27	258,7 ± 21,2	258,9 ± 23,1	0,44
Insulina	38	265,0 ± 27,4	266,4 ± 29,6	0,30
Retinopatia Diabetica				
No RD	60	260,6 ± 23,3	260,3 ± 24,0	0,37
RD	5	283,0 ± 38,1	298,8 ± 40,0	0,22
		No RD vs RD p= 0,03	No RD vs RD p= 0,0009	
<u>Spessore pr RNFL</u>				
Campione Intero	65	95,6 ± 8,9	94,3 ± 11,9	0,05
Age				
<40	10	100,3 ± 5,6	100,1 ± 5,0	0,39
40-70	37	95,2 ± 9,3	95,3 ± 12,1	0,49
>70	18	93,9 ± 9,3	88,9 ± 9,6	0,002
		<40 vs 40-70 p= 0,05	40-70 vs >70 p= 0,04	
HbA1c				
<7,5	34	95,5 ± 8,9	94,6 ± 13,7	0,27
≥7,5	31	95,8 ± 9,1	93,9 ± 9,6	0,01
Terapia				
Orale	27	95,3 ± 7,5	92,7 ± 7,5	0,02
Insulina	38	95,9 ± 9,9	95,3 ± 12,9	0,31
Retinopatia Diabetica				
No RD	60	95,6 ± 8,7	94,2 ± 11,7	0,07
RD	5	96,4 ± 12,2	94,8 ± 15,2	0,42
<u>Spessore GCC</u>				
Campione Intero	65	94,1 ± 8,0	93,5 ± 9,0	0,14
Age				
<40	10	97,3 ± 4,5	99,8 ± 6,9	0,04
40-70	37	94,7 ± 8,6	94,2 ± 8,3	0,29
>70	18	91,4 ± 7,5	88,9 ± 9,6	0,006
			<40 vs 40-70 p= 0,04	

HbA1c				
<7,5	34	94,6 ± 7,7	93,1 ± 9,3	0,01
≥7,5	31	93,6 ± 8,3	94,0 ± 8,9	0,33
Terapia				
Orale	27	94,0 ± 6,6	92,7 ± 7,5	0,05
Insulina	38	94,2 ± 8,9	94,1 ± 10,1	0,43
Retinopatia Diabetica				
No RD	60	94,0 ± 7,8	93,3 ± 8,9	0,13
RD	5	95,6 ± 10,6	95,8 ± 11,7	0,33

Parametri	n	Occhio dominante (media ± SD)	Occhio non dominante (media ± SD)	P
<u>FLV</u>				
Campione Intero	65	1,5 ± 3,0	1,3 ± 1,9	0,22
Age				
<40	10	0,4 ± 0,7	0,7 ± 1,0	0,26
40-70	37	1,5 ± 2,2	1,2 ± 1,5	0,18
>70	18	1,9 ± 4,8	1,7 ± 3,0	0,38
HbA1c				
<7,5	34	1,3 ± 1,6	1,1 ± 1,3	0,27
≥7,5	31	1,6 ± 4,0	1,4 ± 2,5	0,30
Terapia				
Orale	27	0,8 ± 1,0	1,0 ± 1,1	0,04
Insulina	38	1,9 ± 3,8	1,4 ± 2,4	0,13
Retinopatia Diabetica				
No RD	60	1,5 ± 3,1	1,3 ± 2,0	0,22
RD	5	1,3 ± 1,7	1,2 ± 1,1	0,47
<u>GLV</u>				
Campione Intero	65	4,3 ± 5,6	4,6 ± 5,2	0,27
Age				
<40	10	1,6 ± 1,5	1,7 ± 1,2	0,36
40-70	37	4,4 ± 5,0	4,1 ± 3,7	0,41
>70	18	5,9 ± 7,5	7,1 ± 7,9	0,014
		<40 vs 40-70 p= 0,05	<40 vs 40-70 p= 0,03 40-70 vs >70 p= 0,03	
HbA1c				
<7,5	34	3,9 ± 3,4	4,5 ± 4,1	0,07
≥7,5	31	4,8 ± 7,3	4,7 ± 6,3	6,3
Terapia				
Orale	27	3,7 ± 3,5	1,0 ± 1,1	0,15
Insulina	38	4,8 ± 6,6	4,9 ± 6,0	0,42
Retinopatia Diabetica				
No RD	60	4,4 ± 5,7	4,6 ± 5,3	0,36
RD	5	3,7 ± 4,0	5,1 ± 4,9	0,09

2) Alterazione della densità vascolare maculare, valutata mediante Spectral-domain Optic Coherence Tomography angiography, dopo l'ingestione di cioccolato fondente

1. SCOPO DELLO STUDIO

Valutare in maniera oggettiva se l'assunzione di cioccolato fondente ha degli effetti benefici riscontrabili sulla densità vascolare maculare.

2. OBIETTIVI DELLO STUDIO

Valutare con l'Angio-OCT, se dopo l'assunzione di cioccolato fondente, vi è un aumento densità vascolare maculare totale.

3. CALCOLO DELLA NUMERIOSITA' CAMPIONARIA

Il sample size per questo studio è stato stimato ipotizzando che la densità vascolare totale maculare (whole macular vessel density) dopo l'assunzione di cioccolato fondente aumentasse del 10% rispetto a quella dopo l'assunzione della cioccolata bianca. Considerando una media di densità vascolare totale maculare del 46.89 ed una deviazione standard ($\sigma=3.92$) ricavata dalla studio di C. Lommatzsch et al (2018) [22] con un livello di significatività del 5% e una potenza dell'80% la numerosità campionaria raggiungerebbe le 26 unità, ossia 13 pazienti che mangiano la cioccolata fondente e successivamente ad una settimana di distanza quella bianca.

4. CRITERI DI INCLUSIONE

Sono stati arruolati 13 pazienti con i seguenti criteri di inclusione:

- Età compresa tra i 20 ed i 30 anni
- Capacità di comprendere il protocollo e di fornire il consenso informato allo studio

5. CRITERI DI ESCLUSIONE

Sono stati esclusi dall'arruolamento pazienti con le seguenti caratteristiche:

- Miglior acuità visiva corretta $<10/10$
- Errore refrattivo $> \pm 3D$ di equivalente sferico
- Tono >18 mmHg
- Patologie ed interventi oculari
- Patologie sistemiche
- Intolleranze o allergie al latte e/o cioccolata

6. PROCEDURA AMBULATORIALE

13 pazienti, sono stati selezionati su base volontaria tra lo staff e gli studenti dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria Sant'Andrea e solo dopo aver firmato il consenso informato sono stati sottoposti ai seguenti test preliminari, per valutare l'eleggibilità degli stessi allo studio:

- **Anamnesi generale:**
raccolta dettagliata delle informazioni generali e familiari del paziente.
- **Anamnesi farmacologica:**
farmaci in uso o di uso recente.
- **Anamnesi oftalmologica:**
raccolta dettagliata delle informazioni oculari del paziente.
- **Misurazione della migliore acuità visiva corretta (BCVA) e non corretta:**
l'acuità visiva verrà misurata sia da lontano che da vicino, un occhio alla volta, in una stanza normalmente illuminata e utilizzando le tavole a progressione logaritmica ETDRS.
- **Esame obiettivo del segmento anteriore:**
effettuata tramite biomicroscopia alla lampada a fessura.
- **Esame obiettivo del fondo oculare:**
l'esame verrà eseguito alla lampada a fessure con lenti ad alto potere diottrico (90D).
- **Misurazione della pressione oculare:**
le misurazioni verranno effettuate con un tonometro a rimbalzo (icare tipo TA02).
- **Angio-OCT:**
L'angio-OCT utilizzato sarà l'Optovue RTVue XR Avanti, versione software 2016.2.0.35, che utilizza un algoritmo denominato Split Spectrum Amplitude Decorrelation Angiography (SSADA) che permette di evidenziare la densità vascolare maculare. Verranno effettuate le seguenti scansioni, assicurandosi che il paziente sia a diggiuno da almeno 3 ore:
 - a. Retina map
 - b. Angio- OCT maculare
 - i. 3mm x 3mm
 - ii. 6mm x 6mm
 - iii. 8mm x 8mm

I pazienti eleggibili arruolati e hanno mangiato in 10 minuti: **100g di cioccolato fondente 85%** -
 Ingredienti: Massa di cacao (Ecuador) 26,5%, Zucchero, Burro di cacao, Emulsionante: lecitina di SOIA, Aroma vaniglia naturale.

Valori Nutrizionali	Per 100g
Energia	2498kJ 603kcal
Grassi	48.4g
Di cui saturi	29g
Carboidrati	24.2g
Di cui zuccheri	14,4g
Proteine	11.4g
Sale	0.082g

Dopo 1 ora, 2 ore e 3 ore dall'ingestione della cioccolata, sono stati effettuati nuovamente i seguenti esami:

- **Angio-OCT:**

L'angio-OCT utilizzato sarà l'Optovue RTVue XR Avanti, versione software 2016.2.0.35, che utilizza un algoritmo denominato Split Spectrum Amplitude Decorrelation Angiography (SSADA) che permette di evidenziare la densità vascolare maculare. Verranno effettuate le seguenti scansioni:

a. Angio- OCT maculare

i. 3mm x 3mm

ii. 6mm x 6mm

iii. 8mm x 8mm

Ad una settimana di distanza il paziente ha fatto ritorno nuovamente all'ambulatorio a digiuno da almeno 3 ore per effettuare la stessa procedura fatta precedentemente ma questa volta mangiando in 10 minuti: **100g di cioccolata bianca**- Ingredienti: Zucchero, burro di cacao, latte scremato in polvere, siero di latte in polvere, grasso del latte, emulsionanti (lecitine di soia, E476), aromi.

Valori Nutrizionali	Per 100g
Energia	2384kJ 571kcal
Grassi	35.3g
Di cui saturi	21.1g
Carboidrati	58.3g
Di cui zuccheri	58.3g
Proteine	5.1g
Sale	0.23g

Studi multicentrici

- Study coordinator nello studio EAGLE della Novartis CRTH258AIT01: evidenze dell'uso degli antiVEGF nella pratica clinica- studio di coorte retrospettivo su dati secondari in Italia.
- Study investigator nello studio AURIGA della Bayer : Global non-interventional study; An observational study program to investigate the effectiveness of intravitreal aflibercept in diabetic macular edema and/or macular edema secondary to retinal vein occlusion in a real world setting. Study no° 19157.

Partecipazione a Congressi

- AIMO (Associazione Italiana Medici Oculisti) 10° Congresso Nazionale, 3-4 Ottobre 2019
- Modernizing Clinical Trials, 4 Luglio 2019
- Innovative Sensing Strategies in Biomedicine, 18 Giugno 2019
- Social Network Analytics to support diagnosis, 29 Maggio 2019
- Data management and integration for personalised medical treatment, 10 Maggio 2019
- Retina 2019, 22-23 Marzo 2019
- Disseminazione e valutazione dei risultati della Ricerca. Il catalogo IRIS come strumento a supporto dell'accesso aperto ai prodotti della ricerca e base dati di riferimento per le procedure di valutazione, 21 Febbraio 2019
- Opportunità di finanziamento alla ricerca e alla mobilità internazionale, 20 febbraio 2019

Roma, 12/10/19

Chiara Ciancimino, MD.

Attività Dottorato in Plasticità Neurosensoriale XXXIV CICLO da Ottobre 2018 ad Ottobre 2019

Dottoranda Lavinia De Chiara. Tutor Gloria Angeletti

Presentazioni orali in occasione di Simposi per Congressi Nazionali e Internazionali

- 48° Congresso Nazionale SIP - Società Italiana di Psichiatria. Salute Mentale nel Terzo Millennio. Obiettivo Guarigione: Ricerca, Innovazione, Cambiamenti e Limiti -Torino 15 Ottobre 2018
- 1. Titolo Simposio: Salute mentale perinatale nel III millennio, obiettivo prevenzione
Titolo Relazione: ***Stati misti nel periodo perinatale. Un nuovo strumento di valutazione.*** Lavinia De Chiara e Alexia Koukopoulos
- 2. Titolo Simposio: Vittimologia e salute mentale. Esiste un nesso tra il trauma e la malattia mentale? Aspetti clinici e forensi
Titolo Relazione: ***Trauma e conseguenze psicopatologiche.***
Gloria Angeletti e Lavinia De Chiara
- Misure di prevenzione e cura del disturbo affettivo perinatale: un approccio multidisciplinare. ASL Roma 1, Dipartimento per la Salute della Donna e di Fisiopatologia della Riproduzione, Dipartimento di Salute Mentale Con il patrocinio del Ministero della Salute. Roma, Santa Maria della Pietà, 21 dicembre 2018
Titolo Relazione: ***Sintomi eccitatori e depressivi perinatale: prospettive di trattamento*** (L. De Chiara)
- XXIII CONGRESSO NAZIONALE DI PSICOPATOLOGIA SOPSI 2019, Roma 21 febbraio 2019
Titolo Simposio PSICOPATOLOGIA PERINATALE: MODELLI DI PREVENZIONE E STRATEGIE TERAPEUTICHE
Titolo Relazione: ***Osservatorio Multicentrico Depressione Perinatale OMDP: la realtà del Lazio***
- XXI Congresso Nazionale della Sezione di Psicologia Clinica e Dinamica (AIP) - Milano, 27 Settembre 2019 – 29 Settembre 2019
Titolo Simposio: Associations between maternal and paternal mental states during the perinatal period
Titolo Relazione: ***The management of pregnant women with a bipolar mood disorder: A case report of husband involvement.***
Gloria Angeletti, Lavinia De Chiara et al
- SIP Convegno Nazionale di Psichiatria sulle linee guida:

“Verso le linee guida in Psichiatria. Percorsi di buone pratiche” 22 Giugno, Firenze

Titolo Simposio: Criticità delle emergenze psichiatriche in gravidanza.

Consensus Statement del Gruppo di Lavoro SIP Lazio

Titolo Relazione: ***Le Psicosi in gravidanza e nel postpartum***

Lavinia De Chiara, Alexia Koukopoulos, Gloria Angeletti

- Corso residenziale ECM “LET – Eccellenze da Trasferire” Roma il 21 e 22 Maggio 2019, AOU Sant’Andrea di Roma.

Titolo Relazione: ***L’intervento psicoeducazionale nel disturbo bipolare***

Lavinia De Chiara

- Corso ECM Roma 2. Giornata di Formazione trattamento dei disturbi dell'umore. 27 Settembre 2019

Titolo Relazione: ***La Psicoeducazione nel Disturbo Bipolare***

Lavinia De Chiara

- Corso ECM Roma 1. Giornata di Formazione sui disturbi psichiatrici perinatali. Roma 10 Ottobre 2019

Titolo Relazione: ***Farmacologia in età fertile, gravidanza e allattamento***

Lavinia De Chiara e Alexia Koukopoulos,

Presentazione Poster in occasione di Congressi Nazionali e Internazionali

- 8th World Congress on Women's Mental Health - Paris 5-8 March 2019
1. ***The Koukopoulos Mixed Depression Rating Scale (KMDRS) and the assessment of peripartum depression.***
Lavinia De Chiara; Alexia Koukopoulos; Gabriele Sani; Gloria Angeletti.
 2. ***Excitatory and depressive symptoms during the perinatal period.***
Koukopoulos Alexia; De Chiara Lavinia; Angeletti Gloria.

Peer-reviewed publications

1. Serra G, Koukopoulos A, **De Chiara L**, Koukopoulos AE, Sani G, Tondo L, Girardi P, Reginaldi D, Baldessarini RJ. ***Early clinical predictors of long-term morbidity in major depressive disorder.*** Early Interv Psychiatry. 2018 Dec 3. doi: 10.1111/eip.12768.
2. Kotzalidis GD, Del Casale A, Simmaco M, Pancheri L, Brugnoli R, Paolini M, Gualtieri I, Ferracuti S, Savoia V, Cuomo I, **De Chiara L**, Mosca A, Sani G, Girardi P, Pompili M, Rapinesi C, On Behalf Of The Sapienza Group For The Study Of The Placebo Effect In

Psychiatric Disorders. ***Placebo effect in Obsessive-Compulsive Disorder (OCD). Placebo response and placebo responders in OCD: The trend over time.*** Curr Neuropharmacol. 2018 Oct 26. doi: 10.2174/1570159X16666181026163922.

3. **Perinatal Mixed Affective State, Wherefore Art Thou?** Alexia E. Koukopoulos, Gloria Angeletti, Gabriele Sani, Delfina Janiri, Giovanni Manfredi, Georgios D. Kotzalidis, **Lavinia De Chiara**. The Psychiatric Clinics of North America (IN PRESS)

Book Chapters

- **MANUALE DI PSICHIATRIA PERINATALE**
Valchera, De Berardis, Bellantuono.
Giovanni Fioriti Editore. (In stampa)
- 1. ***I disturbi dell'umore in gravidanza e nel post partum***
Alexia Koukopoulos, Gabriele Sani, **Lavinia De Chiara**, Giovanni Manfredi, Gloria Angeletti
- 2. **Le terapie fisiche in gravidanza e nel post partum**
Lavinia De Chiara, Giovanni Manfredi, Gabriele Sani, Gloria Angeletti, Alexia Koukopoulos
- 3. **Cambiamenti psicologici in gravidanza**
Gloria Angeletti, Federica Catalfo, Alexia Koukopoulos, **Lavinia De Chiara**
- **LA PSICHIATRIA SOCIALE IN ITALIA.** Stigma, disturbi mentali, emergenze sociali e diritti civili
Andrea Fiorillo, Roberto Brugnoli e Serafino De Giorgi.
Pacini Editore. (In stampa)
- 1. ***La salute mentale nelle donne***
Alexia Koukopoulos, **Lavinia De Chiara**, Gloria Angeletti

Honors and Prizes

- Finanziamento per la cifra di 395850 euro del progetto GR-2018-12367476 relativo al Bando di Ricerca Finalizzata per Giovani Ricercatori emanato dal Ministero della Salute.
PI: Dr.ssa Giulia Serra, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù
CoPI: Dr.ssa Maria Pontillo, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù
Ricercatore Collaboratore: Dr.ssa Lavinia De Chiara, RM1
Titolo del progetto: ***"Efficacy and safety of memantine as antimanic and mood-stabilizing medication for children and adolescents with Bipolar Disorder: a multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial."***

Research Projects

- Titolo dello studio: **Studio Osservazionale "Osservatorio Multicentrico per la Depressione Perinatale (OMDP)**
Lo studio è promosso da: Associazione "Volontari per il Policlinico Tor Vergata o.n.l.u.s."
Con il patrocinio di: Società Italiana di Psichiatria (SIP) sezione regionale Lazio
Coordinatore: Prof. Alberto De Stefano
Sperimentatore principale: Alberto de Stefano
Responsabili scientifici: Prof.ssa Cinzia Niolu, Prof.ssa Franca Aceti, Prof.ssa Gloria Angeletti
- Titolo dello studio: **"Studio osservazionale prospettico di screening e intervento precoce sulla psicopatologia perinatale"**
Promotore: Ospedale S. Pietro Fatebenefratelli di Roma
Sperimentatore principale: Marco Bonito
Responsabili scientifico: Gloria Angeletti

Roma, 17 Aprile 2019, Ospedale San Pietro Fatebenefratelli. Presentazione del Progetto di screening e intervento precoce sulla psicopatologia perinatale
Marco Bonito, Gloria Angeletti e Lavinia De Chiara

Next publications (In Process or Under Review)

1. Psychosocial factors predicting mood symptoms during pregnancy and postpartum
Alexia Koukopoulos, Lavinia De Chiara, Cinzia Niolu, Franca Aceti, Nicoletta Giacchetti, Emanuela Bianciardi, Reggiardo, Gloria Angeletti
2. Excitatory symptoms during the perinatal period
Alexia Koukopoulos, Lavinia De Chiara, Giorgio Kotzalidis, Gloria Angeletti
3. The Koukopoulos Mixed Depression Rating Scale (KMDRS): a new tool for the assessment of mixed states during the perinatal period
Alexia Koukopoulos, Gabriele Sani, Gloria Angeletti, Lavinia De Chiara
4. Translation and validation of the Italian version of the Perinatal Anxiety Screening Scale (PASS)
5. Translation and validation of the Italian version of the Insomnia Symptom Questionnaire (ISQ)
6. Translation and validation of the Italian version of the Higs scale (HQ)
7. Translation and validation of the Italian version of the PSST (Premenstrual symptoms screening tool)

Partecipazione congressi e corsi

- **Torino SIP 2018.** 48° Congresso Nazionale SIP - Società Italiana di Psichiatria. Salute Mentale nel Terzo Millennio. Obiettivo Guarigione: Ricerca, Innovazione, Cambiamenti e Limiti. Torino 13-17 Ottobre 2018

- **Misure di prevenzione e cura del disturbo affettivo perinatale: un approccio multidisciplinare. ASL ROMA 1**, Santa Maria della Pietà, Roma, 21 dicembre 2018
- **Roma SOPSI 2019 XXIII CONGRESSO NAZIONALE DI PSICOPATOLOGIA SOPSI 2019**. Roma 20-23 febbraio 2019
- **Parigi IAWH 2019**. 8th World Congress on Women's Mental Health. Paris 5-8 March 2019
- **1° Convegno Internazionale di psicopatologia perinatale. Chiaroscuri nella maternità**. Milano 5-6 Aprile 2019
- **WORKSHOP "Psicofarmacologia nel Periodo Perinatale" - KATHERINE WISNER**. Milano 8 Aprile 2019

Oggetto: Relazione II A.A. Dottorando Francesco Della Gatta

Gentile Prof. Barbara,

Sono a relazionare circa le mie attività in questo primo A.A. di Dottorato, per farlo procederò attraverso i seguenti punti: *Pubblicazioni, Pubblicazioni in lavorazione, Esperienze all'Estero, Corsi, Convegni e Seminari.*

Pubblicazioni:

Can “occupations” become leaders in the multidisciplinary rehabilitation team?

Francesco Della Gatta¹ and Francesco E. Pontieri^{1,2}

¹Department of Neuroscience, Mental Health and Sensory Organs, “Sapienza” University of Rome, Via di Grottarossa 1035 - 00189 Rome, Italy.

²Department of Clinical and Behavioral Neurology, IRCCS “Santa Lucia Foundation”, Via Ardeatina 306 - 00179 Rome, Italy.

Received December 15, 2017; Accepted December 20, 2017; Published December 21, 2017

Kenkyu Journal of Physical Medicine and Rehabilitation – Open Access 1:4-5 (2017)

Pubblicazioni in lavorazione:

- 1) Progetto di tesi: fine della progettazione con l'Università di Valencia.
Lo Studio andrà ad indagare il carico assistenziale dei Caregivers e la raccolta dati si svolgerà a Roma.
- 2) Validazione italiana delle schede di valutazione COPM e JEBSEN per le seguenti patologie (per ognuna viene indicato il numero di persone a cui sono state somministrate le schede ad oggi, test e retest):
Alzheimer (27 persone), Parkinson (39 persone), Corea di Huntington (13 Persone), Sclerosi Multipla (21 persone).
Contemporaneamente stiamo raccogliendo dati sui Caregivers (90 persone) delle persone affette dalle patologie sopra elencate per un lavoro dedicato.

Esperienze all'Estero:

Sono stato vincitore di Bando ICM Erasmus+ a febbraio 2018 con destinazione New York presso la Scuola di Medicina della CUNY sotto la supervisione della Prof.ssa Maria Felice Ghilardi.

La mia esperienza è durata 3 mesi (maggio, giugno e luglio) e si è incentrata su come l'attività del “sonno” influisce sull'apprendimento motorio nelle persone affette da malattia di Parkinson.

Sono stato invitato a intervenire nel Convegno organizzato dall'Università Cattolica di Valencia:

1st International Week “Towards an Internationalization of Studies in Psychology” che si è tenuto dal 01 al 05 di ottobre 2018 a Valencia.

Il mio intervento era intitolato: “Can “occupations” become leaders in the multidisciplinary rehabilitation team?”

Con l'Università Cattolica di Valencia è attiva la Cotutela Internazionale e attualmente sono iscritto al II Anno Accademico, di seguito le attività svolte:

- Corso in “AF01: GESTIÓN CIENTÍFICA” 3 ECTS superato il 23 maggio u.s. con il massimo dei voti A.A. 18-19;
- Corso in “AF02: ESTADÍSTICA Y PROGRAMAS INFORMÁTICOS PARA EL ANÁLISIS DE DATOS (3 ECTS) data esame ancora da programmare, A.A. 19-20.

Corsi, Convegni e Seminari:

A.A. 17/18:

- Information Literacy e strategie per fare buona ricerca, 08.11.17 Univ. Sapienza Roma;
- Cybersecurity: L'evoluzione della sicurezza nell'ecosistema 4.0, 22.11.17 Univ. Sapienza Roma;
- Progress in Clinical Motor Control I, 23-24-25.07.18 PennState University Pennsylvania (USA)
- OTIPM Occupational Therapy Intervention Process Model, 7-8-9.09.18 Settembre Torino.

A.A. 18/19:

- Iscritto al Corso di Alta Formazione in “Metodi Statistici per la Pratica Biomedica Facoltà di Farmacia e Medicina – Ingegneria dell'Informazione Informatica e Statistica, Università di Roma Sapienza (CFU 18) (terminerà a dicembre p.v. con esame programmato per febbraio 2020);
- Incontri Stitch: 11.04, 10.05, 04.06, 04.07.19;
- Seminario svolto presso l'AOU Sant'Andrea il 10.01.19
- XV Corso “Epidemiologia delle demenze” dal 14 al 18 ottobre, Istituto Superiore di Sanità, Roma.

Roma, 16.10.2019

Firmato
Fionenes Della Pitta

Dottorato di Ricerca XXXIII ciclo in “Plasticità neurosensoriale”

Dottoranda: Chiara Filippi

Progetto: VALUTAZIONE AUDIOLOGICA E PSICHIATRICA DEI PAZIENTI AFFETTI DA IPOACUSIA MODERATA-GRAVE E GRAVE CANDIDATI ALLA RIABILITAZIONE Uditiva con dispositivi impiantabili chirurgicamente

Durante questi primi 2 anni di dottorato abbiamo studiato 25 pazienti affetti da ipoacusia moderata, severa o profonda candidati a intervento chirurgico per il posizionamento di dispositivi acustici impiantabili (10 pazienti candidati a posizionamento di impianto cocleare, 10 pazienti candidati a posizionamento di impianti a conduzione ossea, 2 pazienti candidati a impianto di dispositivo Esteem, 2 pazienti candidati a impianto di dispositivo Carina e 1 a impianto di dispositivo RW-VSB). Tutti i pazienti sono stati sottoposti prima dell'intervento chirurgico ad un counseling audiologico durante il quale è stata effettuata una batteria di test audiologici finalizzati alla candidatura del paziente e una serie di questionari specifici, finalizzati all'individuazione del grado di handicap percepito dal paziente, dei suoi target e delle sue aspettative nei riguardi della riabilitazione con dispositivi acustici impiantabili. Tutti i pazienti sono stati inoltre sottoposti ad una valutazione psicologico-psichiatrica che prevedeva l'inquadramento diagnostico secondo i criteri del DSM-V e l'utilizzo di una serie di questionari finalizzati all'individuazione di alterazioni della personalità, dello stato umorale e della presenza di ideazione/tentativi suicidari correlati all'handicap uditivo.

Tutti i pazienti saranno sottoposti alle stesse valutazioni dopo 3 mesi dall'attivazione dei dispositivi acustici BCI, Esteem, Carina e RW-VSB e dopo 6 mesi dall'attivazione dell'impianto cocleare.

Attualmente 6 pazienti sottoposti a posizionamento di e 4 sottoposti a posizionamento di impianto cocleare hanno effettuato il follow up a 3/6 mesi dall'attivazione dei dispositivi.

I risultati preliminari hanno mostrato che l'applicazione di questi dispositivi acustici riduce in modo significativo i sintomi “ansia” e “ depressione” e migliora il funzionamento globale di questi soggetti. Inoltre in un paziente sono stati riscontrati attitudini suicidali ed è stato pertanto indirizzato e preso in cura presso il Centro per la diagnosi e prevenzione del Suicidio della nostra Azienda Ospedaliero-Universitaria.

Durante questo primi 2 anni di Dottorato inoltre ho partecipato alla realizzazione delle seguenti pubblicazioni:

1. Early Assessment of Vestibular Function after Unilateral Cochlear Implant Surgery. Barbara M, Talamonti R, Benincasa AT, Tarentini S, Filippi C, Covelli E, Monini S. *Audiol Neurootol*. 2019 Sep 10:1-10.
2. Video Head Impulse Test in Labyrinthine Fistula due to Middle Ear Cholesteatoma. Covelli E, Talamonti R, Benincasa AT, Filippi C, Marrone V, Tarentini S, Monini S, Barbara M. *J Int Adv Otol*. 2019 Aug;15(2):283-288.
3. Validation of the objective assessment of facial movement with a new software-based system. Monini S, Filippi C, Marinozzi F, di Traglia M, Bini F, Marchelletta S, Ferraioli M, Margani V, Marinelli A, Barbara M. *Acta Otolaryngol*. 2019 May;139(5):456-460
4. Transitions in auditory rehabilitation with bone conduction implants (BCI). Barbara M, Covelli E, Filippi C, Margani V, De Luca A, Monini S. *Acta Otolaryngol*. 2019 Apr;139(4):379-382.
5. Complications after round window vibroplasty. Barbara M, Volpini L, Covelli E, Romeo M, Filippi C, Monini S. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2019 Jun;276(6):1601-1605.
6. Ten years of active middle ear implantation for sensorineural hearing loss. Barbara M, Filippi C, Covelli E, Volpini L, Monini S. *Acta Otolaryngol*. 2018 May 31:1-8.
7. Simultaneous Contralateral Vestibular Schwannoma and Middle Ear Paraganglioma Tumor. Covelli E, Trasimeni G, Filippi C, Fabiani V, Monini S, Volpini L, Barbara M. *Int Adv Otol* 2017 Dec; 13(3) 426-429.
8. A new semi-implantable middle ear implant for sensorineural hearing loss: three years follow-up in a pilot patient's group. Barbara M, Volpini L, Filippi C, Atturo F, Monini S. *Acta Otolaryngol*. 2018 Jan;138(1):31-35.

Inoltre ho partecipato alla realizzazione di 1 lavoro in corso di pubblicazione:

1. Bone Conduction implant in Single Side Deafness and Asymmetrical Hearing Loss

Dottorato di ricerca in "Plasticità Neurosensoriale"
Dipartimento di Neuroscienze, salute mentale ed organi di
senso - NESMOS

XXXIV Ciclo

RESOCONTO ATTIVITA' DOTTORALE DEL I ANNO
Dottorando: Fiorentino Gianluca

Partecipazione ad eventi seminariali previsti all'interno del percorso dottorale:

Come previsto dall'attività di dottorato stabilita ho partecipato ai seguenti eventi:

- Workshop "Network medicine" - STITCH. Roma, 11 aprile 2019.
- Workshop "Data management and integration for personalized medical treatment" - STITCH. Roma, 10 Maggio 2019.
- Workshop "Digital Therapeutics for person-centric healthcare" - STITCH. Roma, 4 Giugno 2019.
- Workshop "Innovative sensing strategies in biomedicine"- STITCH. Roma 18 Giugno 2019.
- Workshop " Modernizing clinical trial" - STITCH. Roma, 4 Luglio 2019.

Partecipazioni a convegni e conferenze extra-dottorato:

Al di fuori della programmazione dei cicli seminariali proposti nell'ambito del dottorato ho partecipato ai seguenti eventi:

- Convegno Nazionale Impact "HIV, epatiti e altri virus: clinica, diagnostica e nuovi standard di gestione". Roma, 28 e 29 Marzo 2019.
- "Oltre le linee guida nel percorso del paziente HIV". Roma, 20 Maggio 2019.
- Progetto CCM 2016 "Clostridium difficile: buone pratiche per la diagnosi, la sorveglianza, la comunicazione e il controllo della diffusione nelle strutture sanitarie". Roma, Ministero della Salute, 9 Settembre 2019
- Convegno Nazionale "Evolving HIV caring for HIV". Bologna, 1 e 2 Ottobre 2019.

Ho altresì partecipato in qualità di relatore e docente ai seguenti eventi:

- "Polmoniti: What's the new?". Discutendo la presentazione dal titolo: "La diagnostica microbiologica nelle infezioni delle basse vie respiratorie". Roma, 22 Febbraio 2019.
- Congresso Regionale SIMIT. Discutendo la presentazione dal titolo: " Catheter-related bloodstream infection". Roma, 14 Giugno 2019.

Attività assistenziale

A completamento dell'attività dottorale ho ottenuto l'autorizzazione allo svolgimento dell'attività assistenziale clinica presso la UO di Malattie Infettive dell'AO Sant'Andrea da Gennaio 2019.

Incarico di docenza

A Settembre 2019 ho ottenuto l'autorizzazione all'iscrizione all'albo docenti dell'AO Ospedaliera Sant'Andrea ottenendo, nello specifico, l'incarico di docenza all'interno del corso "Le infezioni da Clostridium difficile" trattando come argomento di docenza "L'antimicrobial stewardship e l'infezione da Clostridium difficile". Roma, 24 Settembre 2019.

Articoli e progetti

Nel corso dell'anno dottorale ho partecipato alla produzione dei seguenti paper:

- "Characterization of baseline factors associated with treatment outcome in HCV-infected patients naive to direct acting antivirals: particular focus on natural resistance" DOI: <https://doi.org/10.1016/j.dld.2018.11.158>
- "Evaluation of risk factors associated with failure to a first-line NS5A-containing regimen in HCV-infected patients naive to direct acting antivirals: Particular focus on natural resistance". DOI: [https://doi.org/10.1016/S0618-8278\(19\)30392-5](https://doi.org/10.1016/S0618-8278(19)30392-5)

Attualmente sto collaborando con il gruppo del Prof. Babiloni del Dipartimento di Fisiologia e Farmacologia dell'Università di Roma "La Sapienza" alla compilazione di un database multicentrico che analizzi i dati elettroencefalografici dei pazienti HIV positivi romani in trattamento con Dolutegravir in vista di una futura pubblicazione.

Esiti attesi e criticità dello studio dottorale

Dell'attività inerente il progetto dottorale svolta ad oggi, basata in prima analisi sull'identificazione del gruppo di studio e sull'identificazioni delle metodiche di ottenimento dei dati, si può concludere che gli esiti attesi siano stati ottenuti solo in parte.

Nel corso dell'anno è stato creato un percorso idoneo all'arruolamento della popolazione target permettendo di includere la quasi totalità dei pazienti con neo-diagnosi HIV giunti all'osservazione. Tale percorso, svolto in parallelo con l'attività ambulatoriale e grazie al coordinamento con diverse strutture complesse (Centro di Riferimento AIDS - A.O. Sant'Andrea, U.O.C. di Psicologia Clinica - A.O. Sant'Andrea, U.O.D. di Diagnostica Molecolare Avanzata - A. O. Sant'Andrea e Dipartimento di Fisiologia e Farmacologia dell'Università "La Sapienza" di Roma), ha permesso di ottenere i dati necessari con estrema puntualità permettendo di rispettare le tempistiche osservazionali previste dal protocollo di studio.

Sebbene l'impostazione dello studio non abbia mostrato specifiche criticità e nonostante la proposta di collaborazione con altri centri, la casistica dei pazienti osservati si è dimostrata esigua. Tale criticità ha evidenziato come il progetto dottorale proposto, basato unicamente sull'analisi dei pazienti con neodiagnosi HIV, rischiasse di portare in esame una casistica troppo ristretta per poter trarre delle conclusioni statisticamente significative.

In accordo con il Professor Aceti si è pertanto deciso di modificare il disegno di studio come retrospettivo osservazionale andando ad analizzare i dati neurocognitivi, virologici, sierologici e neuropsicologici attualmente disponibili sulla casistica dei pazienti HIV afferenti presso il Centro AIDS dell'AO Sant'Andrea dal 2011.

Tale analisi, tuttavia, non escluderà la possibilità di portare avanti il progetto dottorale come proposto all'interno del protocollo di studio.

Dottorato di Ricerca in Plasticità Neurosensoriale, Dipartimento di Neuroscienze e Salute Mentale e Organi di Senso (NESMOS), AA -2018/2019- XXXIV Ciclo
Dottoranda: Serena Fragiotta, n. matricola 945541, e-mail: serena.fragiotta@uniroma1.it

Titolo Progetto: Modificazioni vascolari del circolo coriocalpillare in pazienti con degenerazione maculare senile intermedia.

Dottoranda: Dott.ssa Serena Fragiotta

Tutor: Prof. Gianluca Scuderi

Background: La degenerazione maculare senile (DMS) rappresenta una delle cause più temibili di compromissione visiva per lo sviluppo di complicanze tardive che caratterizzano gli stadi atrofici e neovascolari di malattia.

Recenti evidenze scientifiche, basate su modelli istopatologici *post-mortem*, hanno dimostrato che la malattia sembra coinvolgere elementi cellulari e meccanismi fisiopatologici già noti nello sviluppo della malattia cardiovascolare.¹⁻³ Tali evidenze non sorprendono se si considerano gli ampi studi di popolazione condotti su pazienti DMS, che riportano gli stessi fattori di rischio cardiovascolare ben noti in altre patologie sistemiche, come malattie cardiovascolari e cerebrovascolari.^{4,5} Il danno delle cellule nervose della retina, particolarmente i fotorecettori, sembra essere la conseguenza di uno stimolo ischemico e infiammatorio cronico, che comporta lo sviluppo di successive complicanze. L'accumulo di prodotti di scarto contenenti lipidi, apolipoproteine, lipofuscina noti come *drusen*, danno l'avvio a un processo infiammatorio a livello sottoretinico simile a quello osservato nella placca aterosclerotica.^{2,3,6-10}

Recentemente, dopo un periodo di studio trascorso all'estero, abbiamo identificato alcuni *biomarkers* coinvolti nella patogenesi delle complicanze tardive in DMS. In particolare, la presenza di cristalli di colesterolo che derivano dalla precipitazione del colesterolo non esterificato all'interno delle drusen, e che sono tra l'altro considerati uno dei marcatori più importanti di placca vulnerabile aterosclerotica nel modello cardiovascolare. La presenza di questi cristalli è ben apprezzabile con l'uso di tomografia a coerenza ottica (OCT) e pertanto abbiamo descritto e denominato questo biomarcatore come 'depositi cristallini iperreflettenti' (*'hyperreflective crystalline deposits'*, HCD).¹¹ Tale nomenclatura è stata recentemente adottata dal *Consensus Meeting Internazionale* (CAM, Classification of Atrophy Meeting) su i biomarcatori di DMS (resoconto *in press*).

Un altro *biomarker* coinvolto nello sviluppo delle complicanze tardive sono i foci iperreflettenti, che rappresentano probabilmente cellule dell'epitelio pigmentato retinico sottostante i fotorecettori che migrano in risposta a uno stimolo di possibile natura ischemica, ma non ancora del tutto chiarificato.¹²

In particolare, la presenza di ischemia a livello dello strato vascolare coriocalpillare sembra essere alla base dell'evoluzione negli stadi successivi e nello sviluppo delle complicanze tardive, che includono l'atrofia dei fotorecettori e la formazione di membrana neovascolare. Lo strato vascolare coriocalpillare è di fondamentale importanza per il corretto funzionamento delle cellule retiniche, in quanto deputato all'irrorazione degli strati retinici esterni che contengono i fotorecettori.

Pertanto, lo scopo di questo progetto di dottorato è di integrare lo studio delle caratteristiche morfologiche e biomarcatori implicati negli stadi pre-evolutivi di degenerazione maculare senile con la perfusione della coriocalpillare. La valutazione condotta negli stadi precoci di malattia potrebbe offrire utili informazioni nel predire e comprendere lo sviluppo delle complicanze tardive e perfezionare il modello patogenetico di DMS.

Materiali e Metodi:

Per lo scopo di questo lavoro sono stati inclusi pazienti con stadi precoci ed intermedi di DMS. I pazienti sono stati sottoposti ad esame oftalmologico complessivo, con esame dell'acuità visiva utilizzando le tavole di Snellen e fondo oculare. Pazienti che presentavano altre patologie oftalmologiche sono stati esclusi dallo studio, in particolare altre forme di retinopatia (retinopatia diabetica, infettive e/o infiammatorie, degenerazioni tapetoretiniche). Inoltre, sono stati esclusi pazienti con significativa opacità dei mezzi diottrici, vizio refrattivo ≥ 6 diottrie, nistagmo, ambliopia e/o qualsiasi ulteriore difetto che impediva l'acquisizione dell'imaging strumentale.

I pazienti sono stati quindi sottoposti a foto del fondo con retinografo confocale (Compass, CenterVue, Padova, Italy) e ad esame OCT con angiografia (OCTA, RTVue XR Avanti, Optovue, Inc., Fremont, CA). Le acquisizioni con OCTA sono state ritenute idonee se soddisfavano gli standard di qualità come stabilito dalla casa produttrice (signal strength $> 5/10$). Il protocollo di acquisizione prevede una scansione 6 mm x 6 mm cube (HD Angio Retina 6.0 mm) centrata sulla fovea e contenente un minimo di 400 x 400 A-scans (2 repeats/ B scans). Lo studio dello strato coriocalpillare verrà eseguito mediante OCTA utilizzando una segmentazione *customizzata* di 31-59 μm al di sotto dell'epitelio pigmentato retinico. La 'slab' ottenuta verrà in seguito esportata sul software di analisi di immagini Fiji (<http://fiji.sc>; software version 2.0.0-rc-68/1.52e) per la valutazione dell'integrità dello strato vascolare. Il software consentirà di quantificare il numero, distribuzione e la relativa area dei cosiddetti "flow voids", che rappresentano delle zone a ridotto o assente flusso nel contesto dello strato vascolare.

Le caratteristiche morfologiche studiate includono: tipologia di drusen (soft, cuticulari e depositi drusenoidi sottoretinici); presenza e caratterizzazione di distacco drusenoidale dell'epitelio pigmentato retinico (dimensioni e localizzazione); presenza di foci iperreflettenti e caratterizzazione (come binomiale presenza/assenza e localizzazione all'interno degli strati retinici); integrità degli strati retinici esterni e spessori medi (espressi in micrometri), in particolare della membrana limitante esterna, zona ellissoide, epitelio pigmentato retinico; presenza di HCD e noduli calcifici; presenza di materiale vitelliforme sottoretinico. In caso di segnale di flusso all'OCTA sospetto per la presenza di neovasi, l'esame OCTA è stato integrato con esame fluorangiografico con mezzo di contrasto (HRA, Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany).

La valutazione qualitativa dell'integrità degli strati retinici e delle caratteristiche morfologiche riscontrate è stata eseguita da due esaminatori distinti e mascherati, e in caso di disaccordo un terzo esaminatore esperto è stato consultato con dibattito aperto.

I pazienti una volta arruolati verranno sottoposti a controlli periodici ogni 6 mesi, ripetendo la visita oftalmologica completa e gli esami di imaging multimodale. In caso di evoluzione in uno stadio tardivo, il paziente verrà escluso dallo studio. Il tipo di complicanza maculare verrà in ogni caso specificato e classificato in accordo con le recenti linee guida.^{13,14}

L'analisi statistica verrà condotta utilizzando il software statistico SPSS (ver.20; SPSS, Inc., Chicago, IL). I dati quantitativi sono stati riportati come media \pm la deviazione standard (SD) e la normalità della distribuzione verificata tramite test di normalità Shapiro-Wilk. La significatività delle differenze tra i gruppi verrà valutata utilizzando t-test per dati non appaiati o U-Mann

Whitney test, a seconda del tipo di distribuzione. Il test Chi-squared (χ^2) verrà stato utilizzato per confrontare variabili categoriali. Il test del grado di correlazione di Pearson o Spearman (r) è invece utilizzato per valutare la relazione tra due variabili. La significatività statistica è stata fissata per valori di $p < 0.05$.

Risultati preliminari:

Inizialmente sono stati considerati 102 pazienti (102 occhi) affetti da degenerazione maculare senile, di questi 72 pazienti (72 occhi) sono stati esclusi dallo studio perché non rispondenti ai criteri di inclusione. Sono stati quindi arruolati 30 pazienti (30 occhi) che presentavano DMS di stadio intermedio. I pazienti erano di sesso femminile in 19/30 casi (63.3%). L'età media del nostro campione è di 79.7 ± 7.3 anni. I pazienti arruolati presentavano diverse tipologie di drusen, in particolare soft drusen in 6/30 casi (20%), cuticulari in 10/30 casi (33%), e depositi drusenoidi sottoretinici in 10/30 casi (33%), e una combinazione di soft e drusen cuticulari in 4/10 casi (13.3%). I pazienti arruolati presentavano malattia avanzata nell'occhio adelfo in 19/30 casi (63.3%).

I pazienti sono stati tutti sottoposti ad almeno una visita oftalmologica complessiva e l'acuità visiva media era di 0.93 ± 0.06 decimali. Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad esame OCT con angiografia. In 6 su 30 casi (20%) i pazienti presentavano un segnale di flusso anomalo compatibile con la presenza di nevasi. Questi pazienti sottoposti a successivo esame fluorangiografico presentavano una membrana neovascolare quiescente (o in fase non attiva), e pertanto sono stati inclusi in un gruppo separato con follow-up regolari di 3 mesi per consentire un monitoraggio adeguato.

Per la successiva fase dello studio sarà necessaria l'inclusione di un campione più cospicuo di pazienti. Questo consentirà di ottenere informazioni attendibili anche su pazienti che presentavano già alterazioni di flusso all'arruolamento.

Riferimenti bibliografici

1. Curcio CA. Antecedents of Soft Drusen, the Specific Deposits of Age-Related Macular Degeneration, in the Biology of Human Macula. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2018;59(4):AMD182-AMD194.
2. Curcio CA. Soft drusen in age-related macular degeneration: biology and targeting via the oil spill strategies. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2018;59(4):AMD160-AMD181.
3. Curcio CA, Johnson M, Rudolf M, Huang JD. The oil spill in ageing Bruch membrane. *Br J Ophthalmol.* 2011;95(12):1638-1645.
4. Age-Related Eye Disease Study 2 Research G. Lutein + zeaxanthin and omega-3 fatty acids for age-related macular degeneration: the Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS2) randomized clinical trial. *JAMA.* 2013;309(19):2005-2015.
5. Wong WL, Su X, Li X, et al. Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health.* 2014;2(2):e106-116.
6. Balaratnasingam C, Messinger JD, Sloan KR, Yannuzzi LA, Freund KB, Curcio CA. Histologic and Optical Coherence Tomographic Correlates in Drusenoid Pigment Epithelium Detachment in Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology.* 2017;124(5):644-656.
7. Curcio CA, Johnson M, Huang JD, Rudolf M. Aging, age-related macular degeneration, and the response-to-retention of apolipoprotein B-containing lipoproteins. *Prog Retin Eye Res.* 2009;28(6):393-422.
8. Curcio CA, Millican CL, Bailey T, Kruth HS. Accumulation of cholesterol with age in human Bruch's membrane. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2001;42(1):265-274.

Dottorato di Ricerca in Plasticità Neurosensoriale, Dipartimento di Neuroscienze e Salute Mentale e Organi di Senso (NESMOS), AA -2018/2019- XXXIV Ciclo
Dottoranda: Serena Fragiotta, n. matricola 945541, e-mail: serena.fragiotta@uniroma1.it

9. Garelnabi MO, Brown WV, Le NA. Evaluation of a novel colorimetric assay for free oxygen radicals as marker of oxidative stress. *Clin Biochem.* 2008;41(14-15):1250-1254.
10. Gibson MS, Domingues N, Vieira OV. Lipid and Non-lipid Factors Affecting Macrophage Dysfunction and Inflammation in Atherosclerosis. *Front Physiol.* 2018;9:654.
11. Fragiotta S, Fernandez-Avellaneda P, Breazzano MP, et al. The Fate and Prognostic Implications of Hyperreflective Crystalline Deposits in Nonneovascular Age-Related Macular Degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2019;60(8):3100-3109.
12. Fragiotta S, Rossi T, Cutini A, Grenga PL, Vingolo EM. Predictive factors for development of neovascular age-related macular degeneration: A Spectral-Domain Optical Coherence Tomography Study. *Retina.* 2018;38(2):245-252.
13. Ferris FL, Davis MD, Clemons TE, et al. A simplified severity scale for age-related macular degeneration: AREDS Report No. 18. *Arch Ophthalmol.* 2005;123(11):1570-1574.
14. Sadda SR, Guymer R, Holz FG, et al. Consensus definition for atrophy associated with age-related macular degeneration on OCT: classification of atrophy report 3. *Ophthalmology.* 2018;125(4):537-548.

Elenco pubblicazioni AA 2018-2019:

(prodotte dal 1 Novembre 2018 ad oggi)

1. Fragiotta S, Leong BCS, Kaden TR, Bass SJ, Sherman J, Yannuzzi LA, Freund KB. A proposed mechanism influencing structural patterns in X-linked retinoschisis and stellate nonhereditary idiopathic foveomacular retinoschisis. *Eye (Lond).* 2019 May;33(5):724-728. doi: 10.1038/s41433-018-0296-8. Epub 2018 Dec 5.
2. Fragiotta S, Kaden TR, Freund KB. Cuticular drusen associated with aneurysmal type 1 neovascularization (polypoidal choroidal vasculopathy). *Int J Retina Vitreous.* 2018 Dec 5;4:44. doi: 10.1186/s40942-018-0148-5.
3. Fragiotta S, Fernández-Avellaneda P, Breazzano MP, Curcio CA, Leong BCS, Kato K, Yannuzzi LA, Freund KB. The Fate and Prognostic Implications of Hyperreflective Crystalline Deposits in Nonneovascular Age-Related Macular Degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2019 Jul 1;60(8):3100-3109. doi: 10.1167/iovs.19-26589.
4. Fragiotta S, Rossi T, Carnevale C, Cutini A, Tricarico S, Casillo L, Scuderi G, Vingolo EM. Vitreo-macular interface disorders in retinitis pigmentosa. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2019 Oct;257(10):2137-2146. doi: 10.1007/s00417-019-04418-8. Epub 2019 Jul 19.
5. Au A, Hou K, Dávila JP, Gunnemann F, Fragiotta S, Arya M, Sacconi R, Pauleikhoff D, Querques G, Waheed N, Freund KB, Sadda S, Sarraf D. Volumetric Analysis of Vascularized Serous Pigment Epithelial Detachment Progression in Neovascular Age-Related Macular Degeneration Using Optical Coherence Tomography Angiography. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2019 Aug 1;60(10):3310-3319. doi: 10.1167/iovs.18-26478.
6. Sakurada Y, Fragiotta S, Leong BCS, Parikh R, Hussnain SA, Freund KB. Relationship between choroidal vascular hyperpermeability, choriocapillaris flow density, and choroidal thickness in eyes with pachychoroid pigment epitheliopathy. *Retina.* 2019 Aug 13. doi: 10.1097/IAE.0000000000002635. [Epub ahead of print]

Presentazioni orali e poster

Dottorato di Ricerca in Plasticità Neurosensoriale, Dipartimento di Neuroscienze e Salute Mentale e Organi di Senso (NESMOS), AA -2018/2019- XXXIV Ciclo
Dottoranda: Serena Fragiotta, n. matricola 945541, e-mail: serena.fragiotta@uniroma1.it

1. Fragiotta S. Eye-tracked OCT identifies the origin of highly reflective cholesterol crystals in AMD. 6th International Congress on OCT angiography and advances in OCT, Rome, 14th December 2018 (Orale).
2. Fernández-Avellaneda P, Fragiotta S, Breazzano MP, Xiaoyu Xu, Yannuzzi LA, Freund KB. The association of pachydrusen with regional variations in choroidal structure showing reduced choriocapillaris blood flow. ARVO meeting 2019, Vancouver BC (Canada)- Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2019; 4543 - A0528 (Poster).
3. Fragiotta S, Fernández-Avellaneda P, Leong B, Kato K, Sakurada Y, Yannuzzi LA, Curcio CA, Freund KB. Genesis of cholesterol crystals in eyes with drusenoid pigment epithelial detachment secondary to non-neovascular age-related macular degeneration. ARVO meeting 2019, Vancouver BC (Canada)- Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2019; 3448 - A0291 (Poster).
4. Sarraf D, Au A, Hou KK, Gunnemann F, Fragiotta S, Sacconi R, Arya M, Pauleikhoff D, Querques G, Waheed N, Freund KB, Sadda S. 3D volumetric analysis of vascularized serous pigment epithelial detachment progression in neovascular AMD using OCT angiography. ARVO meeting 2019, Vancouver BC (Canada)-Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2019; 2999-A0342 (Poster).
5. Sub-retinal pigment epithelium-basal lamina hyperreflective crystalline deposits in non-neovascular age-related macular degeneration: multimodal imaging and prognostic implications. MACULART Meeting 2019, Paris, 25th June 2019 (Orale).

Dottorando: Alessandro Pesce

Matricola: 855175

Dottorato di Ricerca in: "Plasticità Neurosensoriale"

Dipartimento NESMOS, Sapienza, Sant'Andrea

Anno di Corso e Ciclo: II Anno, Ciclo 33°

Tutor: Prof. Alessandro Frati

Articoli e Pubblicazioni:

In Reply to the Letter to the Editor Regarding "Hypnosis-Aided Awake Surgery for the Management of Intrinsic Brain Tumors versus Standard Awake-Asleep-Awake Protocol: A Preliminary, Promising Experience".

Frati A, Pesce A, Palmieri M, Iasanzaniro M, Familiari P, Angelini A, Salvati M, Rossi I, Raco A. *World Neurosurg.* 2019 Jun;126:690-691. doi: 10.1016/j.wneu.2019.02.172. Epub 2019 May 28

Spinal corpectomy for the management of thoracic malignant intraspinal tumors in paraplegic or irreversibly, severely paraparetic patients: A technical remark.

Raco A, Polli FM, Palmieri M, Cimatti M, Miscusi M, Frati A, Pesce A.

J Clin Neurosci. 2019 Oct;68:308-311. doi: 10.1016/j.jocn.2019.07.041. Epub 2019 Jul 18.

Spinal Myxopapillary Ependymoma: The Sapienza University Experience and Comprehensive Literature Review Concerning the Clinical Course of 1602 Patients.

Pesce A, Palmieri M, Armocida D, Frati A, Miscusi M, Raco A.

World Neurosurg. 2019 Sep;129:245-253. doi: 10.1016/j.wneu.2019.05.206. Epub 2019 May 29. Review.

Acute Spinal Cord Injury: A Systematic Review Investigating miRNA Families Involved.

Pinchi E, Frati A, Cantatore S, D'Errico S, Russa R, Maiese A, Palmieri M, Pesce A, Viola RV, Frati P, Fineschi V.

Int J Mol Sci. 2019 Apr 13;20(8). pii: E1841. doi: 10.3390/ijms20081841.

Herpes Simplex Reactivation After Surgical Treatment of Trigeminal Neuralgia: A Retrospective Cohort Study. Berra LV, Armocida D, Pesce A, Di Rita A, Santoro A.

World Neurosurg. 2019 Jul;127:e16-e21. doi: 10.1016/j.wneu.2019.01.226. Epub 2019 Feb 13

Spinal dural tenting sutures in intradural tumor surgery: A technical insight. Pesce A, Palmieri M, Frati A, Polli FM, Raco A. *J Clin Neurosci.* 2019 Mar;61:322-323. doi: 10.1016/j.jocn.2018.10.085. Epub 2018 Oct 28. No abstract available. Erratum in: *J Clin Neurosci.* 2019 Aug 6;:.

The Role and Real Effect of an Iterative Surgical Approach for the Management of Recurrent High-Grade Glioma: An Observational Analytic Cohort Study.

Salvati M, Pesce A, Palmieri M, Floriana Brunetto GM, Santoro A, Frati A. World Neurosurg. 2019 Jan 3. pii: S1878-8750(18)32941-3. doi: 10.1016/j.wneu.2018.12.118. [Epub ahead of print]

Trigonal and Peritrigonal Lesions of the Lateral Ventricle: Presurgical Tractographic Planning and Clinic Outcome Evaluation. Romano A, D'Andrea G, Pesce A, Olivieri G, Rossi-Espagnet MC, Picotti V, Raco A, Bozzao A. World Neurosurg. 2018 Dec 30. pii: S1878-8750(18)32909-7. doi: 10.1016/j.wneu.2018.12.086. [Epub ahead of print]

Intradural extramidullary dorsal melanocytoma in the adult: Case report and review of the literature. Armocida D, Pesce A, Berra LV, Marzetti F, Antonelli M, Santoro A. J Clin Neurosci. 2019 Apr;62:248-253. doi: 10.1016/j.jocn.2018.12.004. Epub 2018 Dec 20. Review.

Pneumoventricle of Unknown Origin: A Personal Experience and Literature Review of a Clinical Enigma. Armocida D, Pesce A, Frati A, Miscusi M, Paglia F, Raco A. World Neurosurg. 2019 Feb;122:661-664. doi: 10.1016/j.wneu.2018.11.050. Epub 2018 Nov 15. Review.

Hypnosis-Aided Awake Surgery for the Management of Intrinsic Brain Tumors versus Standard Awake-Asleep-Awake Protocol: A Preliminary, Promising Experience. Frati A, Pesce A, Palmieri M, Iasanzaniro M, Familiari P, Angelini A, Salvati M, Rocco M, Raco A. World Neurosurg. 2019 Jan;121:e882-e891. doi: 10.1016/j.wneu.2018.10.004. Epub 2018 Oct 10.

Corsi e Certificazioni:

4-6.11.2018 “EANS ADVANCED SPINE SURGERY CERTIFICATION”, KLINIKUM RECHTS DER ISAR, MÜNCHEN.

25-28.11.2018 “ENDOMIN: NEW GENERATION NEUROENDOSCOPY HANDS-ON WORKSHOP”. BERLIN, KARL STORZ VISITOR AND TRAINING CENTER.

Congressi

25-27.11.2018 ASSOCIAZIONE ITALIANA DI NEUROONCOLOGIA (AINO) NATIONAL MEETING OF THE ITALIAN NEURO-ONCOLOGICAL SOCIETY – SURGICAL TREATMENT OF THE BRAIN METASTASES IN THE SEPTUAGENIANS PATIENTS: ADVANTAGES AND LIMITATIONS. A. FRATI, A.PESCE, M. PALMIERI, M. CELNIKU, M. SALVATI, A. RACO.

25-27.11.2018 ASSOCIAZIONE ITALIANA DI NEUROONCOLOGIA (AINO) NATIONAL MEETING OF THE ITALIAN NEURO-ONCOLOGICAL SOCIETY – SURGICAL MANAGEMENT OF THE HIGH GRADE GLIOMA RECURRENCES: AN ITERATIVE SURGICAL APPROACH. M. SALVATI, A. PESCE, M. PALMIERI, F.BRUNETTO, A. FRATI.

SETTEMBRE 2019 CONGRESSO SINCH:

1. AWAKE SURGERY CON L'AUSILIO DELL'IPNOSI PER LA RIMOZIONE DELLE LESIONI INTRACEREBRALI VERSUS PROTOCOLLO STANDARD AWAKE-ASLEEP-AWAKE: UN'ESPERIENZA PRELIMINARE PROMETTENTE

A. Frati, A. Pesce, F. Cofano, M. Palmieri, I. Rossi, M. Monticelli, P. Zeppa, F. Veneziani, F. Zenga, D. Garbossa, M. Iasenzaniro, A. Raco

2. MODERNE TECNOLOGIE PER LA CHIRURGIA DEI GLIOMI: COME SUPERARE I LIMITI PRINCIPALI

M. Salvati, G.M.F. Brunetto, A. Frati, M. Giugliano, A.K. Scafa, A. Pesce, P. Bruzzaniti, A. Zaccagnino, V. Pizzuti, A. Santoro

3. EPENDIMOMI MIXOPAPILLARI SPINALI: L'ESPERIENZA DELL'UNIVERSITÀ DI ROMA "LA SAPIENZA" E UNA REVIEW COMPRENSIVA DELLA LETTERATURA RIGUARDANTE IL DECORSO CLINICO DI 1602 PAZIENTI

A. Pesce, M. Palmieri, D. Armocida, A. Frati, M. Miscusi, A. Raco

Relazione Dottorato di Ricerca AA 2018/2019 33° Ciclo. "Plasticità Neurosensoriale"

La sottoscritta Maria Camilla Rossi Espagnet, iscritta al II anno del dottorato di ricerca in "Plasticità Neurosensoriale" dichiara di aver partecipato alle attività di formazione previste per l'anno accademico 2018/2019 e di aver svolto le attività di ricerca di seguito elencate.

- Acquisizione dei protocolli RM per valutazione funzionale fMRI task-based e mediante resting state in 7 pazienti (età media 15 anni) affetti da epilessia farmaco-resistente. Attualmente sono presenti dati di 14 pazienti su cui sarà effettuato un confronto tra le metodiche.
- Frequenza presso l'unità di Neuroradiologia del Great Ormond Street Hospital di Londra per un periodo di 3 mesi durante il quale sono state approfondite le conoscenze in ambito di neuroradiologia pediatrica. Ho inoltre partecipato a progetti di ricerca nell'ambito dello studio delle displasie corticali focali (allego relazione).
- Valutazione di pazienti psichiatrici (affetti da psicosi) arruolati presso la U.O.C di Psichiatria dell'ospedale S. Andrea in collaborazione con Prof. Del Casale mediante analisi di cortical thickness e gyrification index. I dati preliminari dello studio sono stati presentati al 12° Congresso della Società Italiana di Psichiatria Biologica.
- Valutazione di pazienti affetti da disturbo dello spettro autistico arruolati presso la U.O.C di Neuropsichiatria Infantile dell'ospedale pediatrico Bambino Gesù in collaborazione con Prof. Vicari mediante analisi di cortical thickness e gyrification index.

Dichiara inoltre di aver partecipato in qualità di relatore ai seguenti corsi/congressi:

- Nuove acquisizioni in chirurgia robot-assistita, Roma 22 novembre 2018, con relazione dal titolo "Acquisizione del dataset".
- Procedure lesionali in neurochirurgia funzionale, Roma 23 novembre 2018, con relazione dal titolo "Inquadramento anatomico-funzionale dei nuclei della base".
- Workshop Bracco "Do all macrocyclic GBCAs behave equally?" presso lo European Congress of Radiology (ECR-2019) 27 febbraio 2019 Vienna, con relazione dal titolo "Pediatric Neuro-MRI in the Era of Gd-retention."
- Weekly GOSH neuroscience meetings con relazione dal titolo "Gadolinium accumulation in children: state of the Art".
- Child Abuse: giornata interdisciplinare, 21 marzo 2019, con relazione dal titolo "Quadri neuroradiologici del trauma da abuso: studio della Colonna".
- Imaging in Neuroradiologia Pediatrica, Cagliari 14-15 giugno 2019, con relazioni dal titolo "Le anomalie di sviluppo corticale"; "La patologia infettiva nel neonato"; "Mezzi di contrasto in RM: stato dell'arte".
- Workshop Chirurgia dell'epilessia nel bambino, Roma 26-28 settembre 2019, con relazione dal titolo "Dal 1.5T al 3T in epilessia".
- Ottobre Neuroradiologiche Romane, Roma 9-11 ottobre 2019, con relazione dal titolo "Patologia malformativa cerebrale".

Dichiara inoltre di aver pubblicato i lavori scientifici di seguito elencati.

- Romano A, Covelli E, Confaloni V, **Rossi-Espagnet MC**, Butera G, Barbara M, Bozzao A. Role of non-echo-planar diffusion-weighted images in the identification of recurrent cholesteatoma of the temporal bone. Radiol Med. 2019 Sep 20. doi: 10.1007/s11547-019-01085-x. [Epub ahead of print]
- Di Napoli A, Cristofaro M, Romano A, Pianura E, Papale G, Di Stefano F, Ronconi E, Petrone A, **Rossi Espagnet MC**, Schininà V, Bozzao A. Central Nervous System involvement in

tuberculosis: An MRI study considering differences between patients with and without Human Immunodeficiency Virus 1 infection. *J Neuroradiol.* 2019 Sep 17. pii: S0150-9861(19)30441-9. doi: 10.1016/j.neurad.2019.07.008. [Epub ahead of print]

- Lucignani G, **Rossi Espagnet MC**, Napolitano A, Figà Talamanca L, Calò Carducci FI, Auriti C, Longo D. A new MRI severity score to predict long-term adverse neurologic outcomes in children with congenital Cytomegalovirus infection. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2019 Jun 3:1-8. doi: 10.1080/14767058.2019.1620725. [Epub ahead of print]
- De Palma L, Pietrafusa N, Gozzo F, Barba C, Carfi-Pavia G, Cossu M, De Benedictis A, Genitori L, Giordano F, Russo GL, Marras CE, Pelliccia V, Rizzi S, **Rossi-Espagnet C**, Vigevano F, Guerrini R, Tassi L, Specchio N. Outcome after hemispherotomy in patients with intractable epilepsy: Comparison of techniques in the Italian experience. *Epilepsy Behav.* 2019 Apr;93:22-28. doi: 10.1016/j.yebeh.2019.01.006. Epub 2019 Feb 16.
- Pasquini L, Tortora D, Manunza F, **Rossi Espagnet MC**, Figà-Talamanca L, Morana G, Occella C, Rossi A, Severino M. Asymmetric cavernous sinus enlargement: a novel finding in Sturge-Weber syndrome *Neuroradiology.* 2019 May;61(5):595-602. doi: 10.1007/s00234-019-02182-4. Epub 2019 Feb 12.
- Romano A, D'Andrea G, Pesce A, Olivieri G, **Rossi-Espagnet MC**, Picotti V, Raco A, Bozzao A. Trigonal and Peritrigonal Lesions of the Lateral Ventricle: Presurgical Tractographic Planning and Clinic Outcome Evaluation. *World Neurosurg.* 2018 Dec 30. pii: S1878-8750(18)32909-7. doi: 10.1016/j.wneu.2018.12.086.
- Romano A, Moraschi M, Cornia R, Bozzao A, **Rossi-Espagnet MC**, Giove F, Albertini G, Pierallini A. White matter involvement in young non-demented Down's syndrome subjects: a tract-based spatial statistic analysis. *Neuroradiology.* 2018 Dec;60(12):1335-1341. doi: 10.1007/s00234-018-2102-5.

Roma, 17 ottobre 2019

In fede,

Maria Camilla Rossi Espagnet