

BILANCIO DI MANDATO 2009 2011



Abbiamo 1000 idee per la testa



Fondato alla fine della prima guerra mondiale come centro per la cura delle ferite alla testa, l'Istituto Neurologico divenne Ente morale nel 1923 e si sviluppò agli inizi degli anni '30 grazie alla munifica donazione di Piero Puricelli a sostegno dell'iniziativa del neurologo Carlo Besta, che ebbe l'innovativa e lungimirante intuizione di riunire la neurologia clinica, la neuroradiologia e la neurochirurgia in un'unica struttura monospecialistica rivolta alla ricerca e alla cura delle malattie del sistema nervoso. A fianco di Carlo Besta si trovarono a lavorare i padri fondatori della neuroradiologia e della neurochirurgia italiana, i professori Fermo Mascherpa e Gian Maria Fasiani assieme a Giulio Morelli. Nel 1935 venne creato il primo servizio in Europa di neuropsichiatria infantile diretto dalla professoressa Adelaide Colli Grisoni, diventato successivamente Reparto e potenziato nel 1960 grazie ad una importante donazione del Conte Tullio Fossati Bellani. Nel 1952, per decisione dell'allora Alto Commissario per l'Igiene e la Sanità, il Besta ottiene il riconoscimento di Istituto Specializzato a Carattere Scientifico, come conseguenza del grande lavoro di riorganizzazione ed integrazione tra le diverse competenze specialistiche sviluppato da Giuseppe Vercelli. A Rinaldo Grisoni va, invece, il merito di aver introdotto i primi laboratori che portarono a dare autonomia ed autorevolezza scientifica alle attività di ricerca. Da ultimo, ma non meno importante, l'impulso dato da Renato Boeri nell'affermare la preminenza istituzionale dell'Istituto a livello cittadino e nazionale. Dopo Carlo Besta, l'Istituto è stato diretto scientificamente dai professori Giuseppe Vercelli, Rinaldo Grisoni, Renato Boeri, Orso Bugiani, Guglielmo Scarlato, Stefano Di Donato e Ferdinando Cornelio. Questi hanno contribuito a consolidarne il ruolo di primario riferimento in campo neurologico e neurochirurgico a livello nazionale e internazionale e a costruire quel modello organizzativo originale degli IRCCS che, coniugando attività di ricerca scientifica, diagnosi e cura, si fonda sullo sviluppo della ricerca traslazionale, una ricerca pre-clinica orientata a produrre risultati rapidamente trasferibili all'attività clinica, con un continuo miglioramento dell'efficacia diagnostica e terapeutica. Nel 2006 l'Istituto, su iniziativa promossa dalla Regione Lombardia, dal Ministero della Salute e dal Comune di Milano, diventa Fondazione pubblica. Nel 2009 entra nel Consiglio di Amministrazione, in qualità di socio partecipante, la Fondazione Pierfranco e Luisa Mariani, a cui si deve un supporto finanziario e l'aiuto a stabilizzare alcuni ricercatori. Tantissime le persone e gli avvenimenti che meriterebbero di essere citati per aver contribuito, con le proprie competenze e con tante e diverse forme di generosità, a fare della Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta un modello innovativo ed internazionalmente imitato nella ricerca, nella cura e nell'assistenza nell'ambito delle patologie neurologiche. A tutti loro, e a chi continua con altrettanta generosità e abnegazione a seguire il percorso da loro tracciato, va rivolto un unanime ringraziamento.



Carlo Besta



Visita ospiti all'Ospedale, primi anni '30.

ISTITUTO NEUROLOGICO

11



FONDAZIONE I.R.C.C.S.
ISTITUTO
NEUROLOGICO
CARLO
BESTA

ATTENZIONE
L'ENTRATA È SU QUESTO LATO
PER INFORMAZIONI
CHIAMATE IL NUMERO
VERDE 800 20 20 20



ENTRATA

Premesse

Innovare oggi per continuare ad eccellere nel futuro	5
Strategie innovative per la governance di un sistema complesso di eccellenza	8
Una produzione scientifica a tutto campo che pone il Besta ai vertici nazionali e internazionali	10
Provenienza pazienti	12
La crescita della complessità chirurgica – Case mix	13
Il Besta nei network nazionali e internazionali	14
Città della Salute e della Ricerca	16
Organigramma globale	18
Sedi	19
Obiettivi della Fondazione	20
La governance	22
Il Besta nel Sistema Informativo Socio Sanitario	24
Il Balanced Scorecard al Besta	26
Le risorse professionali e il valore aziendale	28
Una gestione finanziaria virtuosa	30
Innovazione tecnologica	32
Unità Produttiva Terapie Cellulari	41
Lavori in corso	42
Direzione Sanitaria	43
Il SITRA	44
La ricerca	48
U.O. Neuroepidemiologia	58
Centro di Nanotecnologia	60
SOSD Neurologia, Salute Pubblica e Disabilità	66
Centro Studi INAIL - Besta	68

Dipartimenti e Unità Operative

Dipartimento di Neuroscienze cliniche	72
Neurologia I Disturbi del movimento	74
Neurologia II Neuroncologia	76
Neurologia III Cefalee	78
Neurologia IV Neuroimmunologia Malattie neuromuscolari	80
Neurologia VIII Neuroncologia molecolare	84
Neurologia IX Malattie cerebrovascolari	86
Dipartimento di Diagnostica e Tecnologia applicata	90
Neurologia V Neuropatologia	92
Neurologia VI Neurofisiopatologia ed Epilettologia diagnostica	96
Neurologia VII Epilettologia clinica e Neurofisiologia sperimentale	100
Neurogenetica molecolare	102
Laboratorio di Patologia clinica e Genetica medica	104
Neuroradiologia	106
Dipartimento di Neurochirurgia	110
Dipartimento di Neuroscienze pediatriche	116
Neuropsichiatria infantile	120
Neurologia dello sviluppo	122

Associazioni e volontariato

Associazioni e volontariato	125
Progetti	132

I nuovi organi di amministrazione e direzione

Il Presidente e il Consiglio di Amministrazione	139
Il Direttore Generale e il Direttore Scientifico	141

Pubblicazioni

Pubblicazioni 2010	143
Pubblicazioni 1° semestre 2011	153

Premesse

Premesse

**Innovare oggi
per continuare
ad eccellere
nel futuro**

In conclusione del mandato triennale del Consiglio di Amministrazione della Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta, che ho avuto l'onore di presiedere, è d'obbligo tracciare un bilancio di quanto è stato fatto. Credo però sia utile, non solo mettere in evidenza i risultati clinici, di ricerca ed economici conseguiti ma, soprattutto, far comprendere al lettore come si sia proceduto, spiegando che questi sono sì il frutto di una grande tradizione, ma anche di importanti innovazioni organizzative che sono state introdotte e che andranno ulteriormente sviluppate.

L'Istituto Neurologico Carlo Besta, oggi Fondazione a seguito dell'iniziativa della Regione Lombardia, del Ministero della Salute e del Comune di Milano e con il successivo ingresso della Fondazione Pierfranco e Luisa Mariani, in qualità di membro partecipante, fin dalle sue origini si è caratterizzato come istituzione d'avanguardia nella cura delle patologie neurologiche in Italia.

L'avanzamento delle cure e della ricerca, con gli strumenti più aggiornati del momento, ha sempre scandito i progressi della neurologia a livello nazionale e, in alcuni campi, anche a quello internazionale. Grazie alla lungimiranza del fondatore Carlo Besta, che per primo percepì la portata rivoluzionaria di un complesso clinico monotematico, qui ricerca, diagnosi e cura hanno sempre proceduto fianco a fianco, prima ancora che si cominciasse a parlare di ricerca traslazionale, vale a dire la ricerca che parte dai problemi che si evidenziano presso il letto del malato, per passare alla sperimentazione in laboratorio e da lì ritornare con nuove soluzioni al letto del paziente.

Anche lo sviluppo della neuroradiologia è, ad esempio, merito di Carlo Besta, che, per la diagnosi precoce dei tumori cerebrali, ritenne indispensabile l'esplorazione dell'apparato ventricolare mediante encefalografia e ventricolografia, essendo persuaso che tali indagini potessero svelare anche piccoli segni di lesione nervosa organica non identificabili mediante l'esame clinico ordinario.

Il Besta rappresenta oggi un modello per lo sviluppo sinergico delle attività di ricerca scientifica, di diagnosi e cura – che danno origine a un continuo miglioramento dell'efficacia terapeutica – nell'ambito dei disturbi neurologici dell'adulto e del bambino, delle patologie neurologiche e oncologiche, delle malattie neurodegenerative e rare. Ne fanno fede le diversificate collaborazioni a livello nazionale ed internazionale, la partecipazione a diverse reti regionali, nazionali ed internazionali finalizzate ad offrire standard elevati ed omogenei di cura, di cui l'Istituto è spesso capofila.

Credo, però, che vada ascritto a merito dell'attuale Consiglio di Amministrazione, della Direzione Generale e della Direzione Scientifica aver introdotto forti elementi di innovazione nell'intera struttura gestionale dell'Istituto, avendo come punto di riferimento la necessità di offrire ai pazienti non solo le migliori soluzioni di cura, ma anche risposte innovative e adeguate nell'espletamento delle procedure burocratiche,



Carlo Borsani
Presidente della Fondazione

nei tempi e nelle modalità di fruizione delle prestazioni, nella garanzia di sicurezza delle stesse.

La focalizzazione di tutte le procedure sanitarie, di ricerca, amministrative e tecnologiche, a partire dall'assunzione della centralità del paziente, considerato non solo come malato da curare, ma come persona nell'interesse dei suoi bisogni, rappresenta il vero salto di qualità compiuto dall'Istituto in questi ultimi anni, in questo supportato da indirizzi e precise indicazioni della Regione Lombardia.

Si tratta di un processo ben avviato, ma sicuramente non concluso.

La ricerca, la cura e l'assistenza sono, del resto, processi perennemente in evoluzione. Quello che conta, però, è aver imboccato la giusta direzione di marcia e – ne sono profondamente convinto – questo è stato fatto.

È da sottolineare che i risultati sono stati conseguiti contemporaneamente al rafforzamento dell'equilibrio economico e finanziario della Fondazione, evidenziato tra l'altro dalla riduzione costante, fino al quasi sostanziale annullamento, del contributo regionale aggiuntivo alle prestazioni e dal livello degli investimenti in tecnologie d'avanguardia largamente finanziate con mezzi propri.

Grazie a un'efficiente gestione del ciclo finanziario, è stato anche migliorato il rapporto con i fornitori, che in molti casi rappresentano una risorsa aggiuntiva non facilmente sostituibile. Il tempo medio di pagamento dei fornitori, ad esempio, è passato da circa 22 mesi nel 2006, agli attuali 90 giorni, consentendo di ridurre significativamente i contenziosi e i relativi esborsi per pagamento d'interessi passivi.

Ma il dato forse più importante è che tutti i risultati sono stati resi possibili grazie ad un positivo quadro di relazioni sindacali, improntato al continuo confronto con le organizzazioni rappresentative del personale, confermato dal bassissimo tasso di conflittualità riscontrabile in tutte le Unità Operative della Fondazione, che ha portato, ad esempio, al prolungamento di orari per l'erogazione di alcune prestazioni sanitarie.

Il tutto anche grazie all'implementazione di strumenti informatici dedicati alla comunicazione interna.

La consapevolezza che il personale medico, infermieristico, tecnico e amministrativo rappresenta la vera risorsa strategica, su cui la Fondazione può contare per l'ulteriore sviluppo del suo ruolo, è anche dimostrata dal notevole impegno che è stato dedicato alla formazione, dal punto di vista sia qualitativo che quantitativo.

L'ottimizzazione delle risorse disponibili, in primis quelle professionali, rappresenta una garanzia non solo per il futuro dell'Istituto, ma anche per l'individuazione di modalità utili ad affrontare un problema ben più generale, determinato dall'aumento delle aspettative di vita e dal conseguente aumento della popolazione anziana, che si accompagna ad una crescita esponenziale delle malattie croniche legate, in particolare, alla degenerazione delle cellule cerebrali.

Nello stesso tempo si sviluppano sempre più sofisticate tecnologie

diagnostiche ed interventistiche, assieme a nuovi farmaci prodotti dalle conoscenze che derivano dalla medicina molecolare e dalla farmacogenomica, entrambi sempre più efficaci ma sempre più costosi. Si tratta di un intreccio che metterà a dura prova l'equilibrio economico dei sistemi sanitari universali come il nostro e che richiederà una sempre più diffusa ed attenta capacità di utilizzare al meglio scarse risorse, a partire, come abbiamo iniziato a fare, da nuovi modelli organizzativi dove eccellenza, buona assistenza, innovazione e costi possano essere coniugati nel miglior modo possibile per raggiungere gli obiettivi assistenziali.

Si tratta di percorsi che, anche in una struttura storica come quella di via Celoria, sempre più inadeguata ad ospitare le moderne neuroscienze, hanno mostrato la loro efficacia e la loro validità, ma il cui sviluppo rende obbligatoria la realizzazione di una diversa struttura. Per questo motivo, con l'Accordo di Programma siglato nel 2009, la Regione Lombardia, insieme al Ministero della Salute, all'Università Statale ed ai Comuni di Milano e Novate Milanese, ha avviato il progetto di realizzare una nuova sede per il Besta insieme alla Fondazione Istituto Nazionale dei Tumori.

Il progetto rappresenta un'eccezionale occasione per la nascita di un grande polo pubblico, sede di eccellenza per la ricerca e la cura delle maggiori patologie che interessano il futuro della salute pubblica mondiale.

Ed è con orgoglio che possiamo dire che al Besta, come evidenziano le pagine seguenti, il futuro è già cominciato.

Carlo Borsani
Presidente



Giuseppe De Leo
Direttore Generale

Negli esercizi 2009-2010-2011, la Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta ha conseguito significativi risultati nel campo dell'attività di cura e di assistenza, della ricerca, dell'innovazione tecnologica ed organizzativa. Il bilancio complessivo dei tre esercizi presi in considerazione va valutato, oltre che per gli specifici ed importanti risultati raggiunti nelle singole aree strategiche, anche in funzione, da un lato, dell'ineludibile necessità di garantire l'equilibrio economico-finanziario, come espressamente richiesto dalla Regione Lombardia, attraverso un'attenta e accurata valutazione delle dinamiche dei costi e dei ricavi; dall'altro, tenendo sempre presente che il punto di arrivo degli interventi realizzati era la Città della Salute e della Ricerca, dove andranno riallocati molti degli attuali investimenti aziendali, resi necessari per confermare il carattere di eccellenza e di polo di attrazione della Fondazione.

Nel triennio si è pertanto perseguito l'obiettivo di coniugare tale prospettiva di sviluppo finale con il potenziamento delle aree strategiche che sovrintendono la gestione delle attività svolte, al fine di consentire il mantenimento del carattere di eccellenza dell'Istituto, sia nel settore dell'assistenza clinica, che della ricerca, anche ai fini del mantenimento del riconoscimento del carattere di IRCCS.

All'efficacia delle scelte effettuate, che confermano il pieno raggiungimento degli obiettivi strategici concordati con la Direzione Generale della Regione Lombardia, va affiancata l'efficienza delle stesse, evidenziata dall'equilibrio dei Conti Economici relativi ai Bilanci.

Un equilibrio che acquista rilevanza ancora maggiore a fronte del fatto che la Fondazione si contraddistingue per un'elevata complessità di carattere clinico-assistenziale, organizzativa, amministrativa, relazionale, tecnologica e infrastrutturale.

Il governo di tale complessità è stato assicurato da una corretta governance del sistema, condivisa dal Consiglio di Amministrazione e dalla Direzione Generale, che ha permesso di garantire costantemente una stretta coerenza tra l'azione gestionale e gli indirizzi strategici; corrette relazioni e scambi con i professionisti dell'Istituto e con le Organizzazioni Sindacali; corretti rapporti con i diversi stakeholders.

Strumento essenziale del governo è stata la Direzione Strategica, di cui fanno parte le Direzioni Generale, Amministrativa e Sanitaria. A ciò si aggiungono gli incontri periodici con le Rappresentanze Sindacali per la condivisione delle scelte strategiche e operative; l'adozione di strumenti per il controllo dell'implementazione della strategia e delle diverse performance della Fondazione attraverso la Balanced Scorecard (BSC); l'implementazione di sistemi di programmazione e controllo di gestione per il monitoraggio dell'equilibrio economico-finanziario; l'implementazione dell'informatizzazione attraverso lo sviluppo di sistemi centralizzati per la gestione clinico-assistenziale, di ricerca ed economico-finanziaria; gli strumenti di gestione centralizzata del portfolio progetti per garantire il monitoraggio continuo e l'ottimizzazione delle risorse investite; l'introduzione di Dipartimenti tecnico-scientifici trasversali

per garantire un'efficace gestione del percorso del paziente in un'ottica di processo; il riconoscimento e la valorizzazione del capitale intellettuale e professionale del personale della Fondazione con il conferimento di strutture complesse, strutture semplici ed eccellenza professionale; lo sviluppo della qualità in tutte le sue accezioni. Questi sono strumenti e azioni che contemporaneamente, sia come causa, sia come effetto, hanno contribuito a creare un "clima aziendale" significativamente positivo. Il continuo aggiornamento e il potenziamento delle innovazioni organizzative e tecnologiche concorrono a fare della Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta uno dei Centri di riferimento della neurologia e della neurochirurgia a livello nazionale, e non solo.

Non a caso, solamente il 46% dei pazienti proviene dalla Lombardia, mentre il resto proviene dalle altre regioni italiane e, in alcuni casi, anche dall'estero. Un'eccellenza che non è fine a se stessa, ma punta a fornire cure sempre più complesse, con una crescente attenzione alle esigenze dei singoli pazienti. Grazie anche ad interventi strutturali, come il completo e recente rinnovo dei locali della Neuroradiologia e della Radioterapia, è stato possibile potenziare la diagnosi clinica e la ricerca, determinando risultati alquanto positivi anche nella gestione delle liste di attesa.

Nell'ambito degli indirizzi della Regione Lombardia in materia di qualità delle prestazioni, appropriatezza ed efficienza della spesa, sono state sviluppate con decisione azioni che hanno prodotto risultati molto significativi. In particolare, si è incrementata la complessità dei casi trattati (+10%, con un case mix che passa da 0,99 a 1,08), per i quali il Besta resta un riferimento nazionale e internazionale (ad esempio craniotomie per patologie oncologiche), consentendo nel contempo il rispetto dei tempi di attesa.

Nell'ultimo triennio, accogliendo le proposte dei Direttori interessati allo sviluppo delle strutture, vi è stato un incremento del personale orientato alla crescita di attività esistenti e al trasferimento delle conoscenze dei progetti di ricerca scientifica all'ambito clinico assistenziale.

Particolarmente significativa, nell'ultimo triennio, è stata l'individuazione di una tipologia di contratti a tempo determinato (5 anni) per attività di ricerca e assistenziali tipiche degli IRCCS.

Da ultimo, ma non meno importante, va ricordato l'importante contributo fornito dalle Associazioni di volontariato che operano quotidianamente all'interno dell'Istituto, fornendo un importante contributo non solo di solidarietà, ma anche di intelligente partecipazione alla gestione della complessiva organizzazione socio-sanitaria; così come il contributo derivato dalle numerose sovvenzioni ricevute da parte di benefattori con donazioni, oblazioni e lasciti, sicuramente frutto della qualità del rapporto professionale umano riscontrato in Istituto. Un riconoscimento che ha apportato complessivamente circa € 1,3 milioni, che hanno permesso, tra l'altro, anche di sostenere spese per investimenti dedicati al comfort dei pazienti.

**Una produzione
scientifica
a tutto campo
che pone
il Besta ai vertici
nazionali
e internazionali**



Ferdinando Cornelio
Direttore Scientifico

La Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta nel corso dell'ultimo triennio ha completato, per quanto attiene la sua attività istituzionale di ricerca, l'iter evolutivo che ha in primo luogo visto il potenziamento graduale dell'eccellenza tecnologica e della ricerca di base, in linea con l'imponente escalation delle neuroscienze.

I Laboratori di Neurobiologia, ancorchè nella nota crisi logistica, hanno realizzato una produzione scientifica che pone l'Istituto fra i primi a livello internazionale, con l'apertura anche di nuovi fronti operativi nel campo della nanomedicina, della biologia cellulare, della genetica e della genomica funzionale.

L'attività clinica, già eccellente *ab initio*, si è via via corroborata con l'impostazione scientifica di una ricerca clinica che ha visto crescere soprattutto gli studi clinici no-profit, strumento di eccellenza del trasferimento delle conoscenze dai laboratori al letto del paziente.

A partire dal 2009 e dal Convegno *Neurologia del III Millennio*.

Per il benessere nella disabilità: qualità della vita dalla riabilitazione al turismo accessibile si è consolidato il filone di ricerca

socio-assistenziale, interpretando sempre in senso scientifico la realtà delle patologie del sistema nervoso, che non si limitano al momento diagnostico e terapeutico ospedaliero, ma comprendono il vissuto dei pazienti e delle loro famiglie nella continuità terapeutica territoriale in tutti i suoi aspetti: riabilitativi, di inserimento nel lavoro, nella famiglia e nel tempo libero.

In questo ambito, notevole ruolo ha svolto la ricerca sull'applicazione dei criteri ICF alla valutazione complessiva della disabilità, allo studio dei parametri di fruibilità del vissuto quotidiano, famiglia e tempo libero, e da ultimo il ruolo cruciale che gli stili di vita hanno e avranno nell'evoluzione della cronicità tipica delle malattie neurologiche.

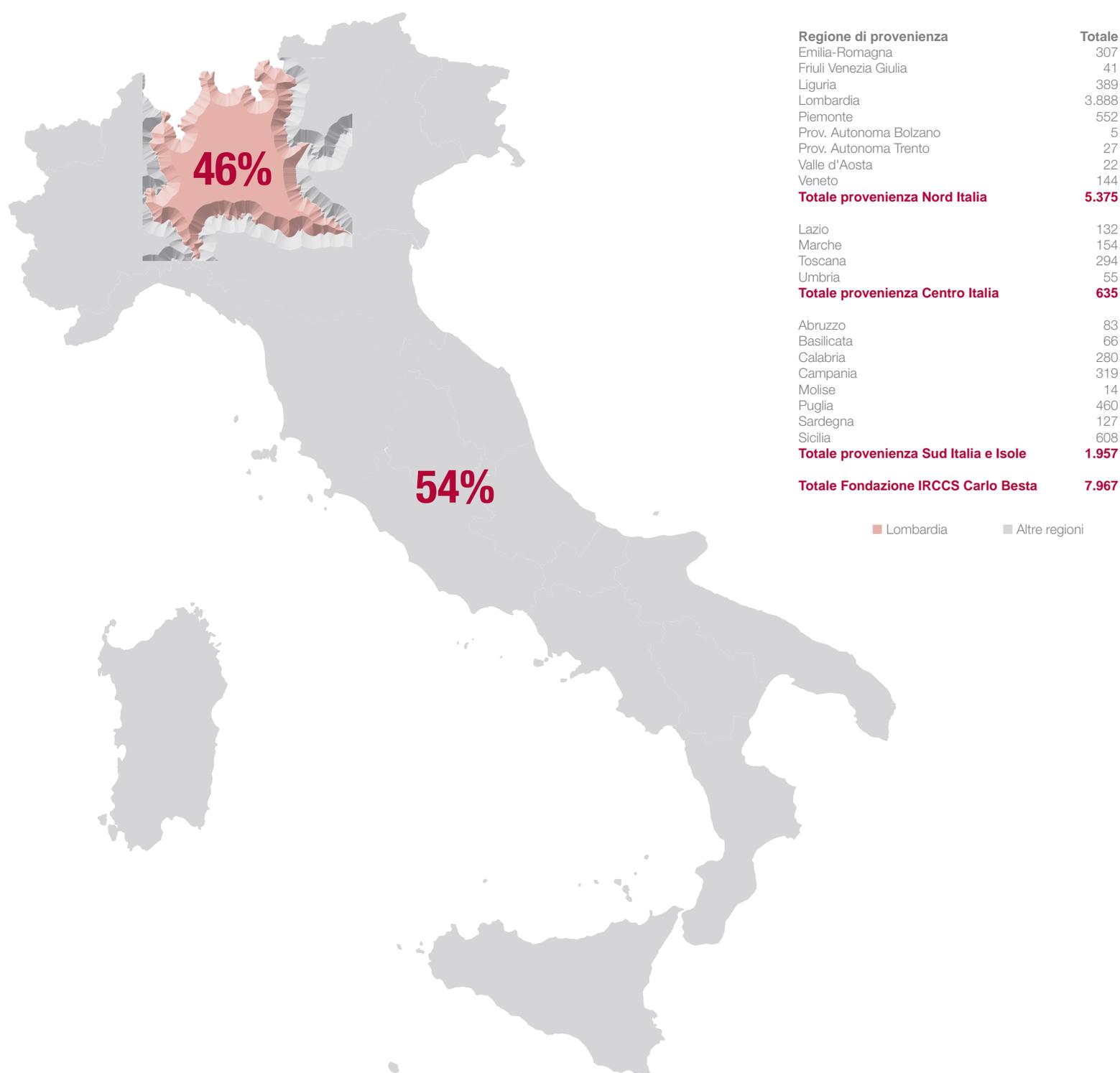
All'apice di questo processo c'è l'importanza sostanziale dello studio dei gravi disordini di coscienza realizzato nell'organizzazione di un Coma Center, che permetterà di valutare, in senso scientifico correttamente e tecnologicamente avanzato, questa grave patologia.

Questo iter e i relativi successi ottenuti sono stati resi possibili dalle caratteristiche funzionali e sociali della Fondazione, che hanno essenzialmente consentito la maggior espressione dei singoli in un contesto collaborativo esemplare per dedizione e correttezza dei rapporti interpersonali a tutti i livelli.

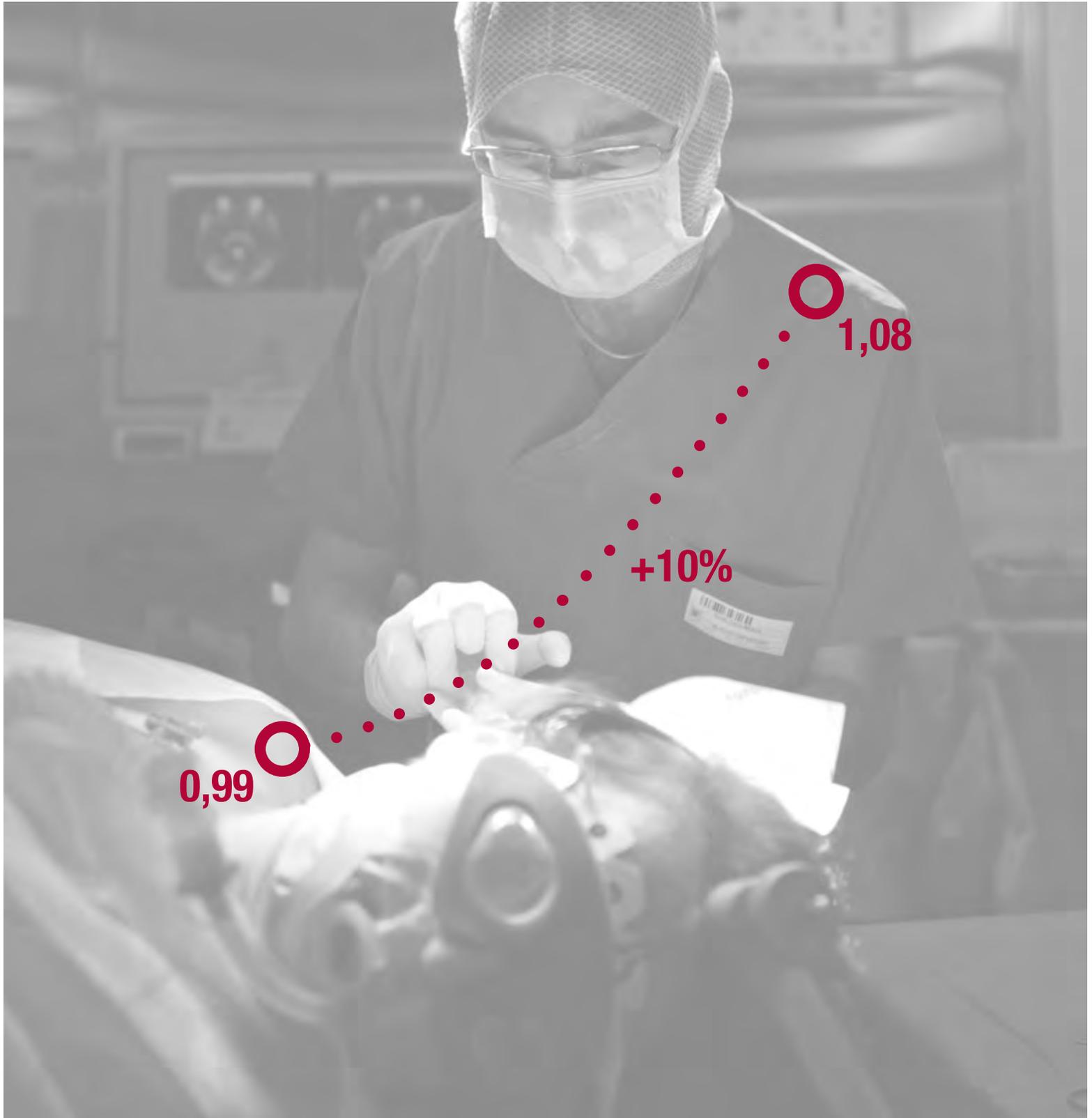
Ferdinando Cornelio
Direttore Scientifico



Provenienza pazienti: ricoveri ordinari, Day hospital e Day services



**La crescita della
complessità –
chirurgica –
Case mix**



Il Besta nei network nazionali e internazionali

Reti di eccellenza

L'attività di ricerca da anni non è più una specifica di singoli gruppi, ma è integrata, se competitiva, in ambiti di eccellenza nazionali e internazionali. Come IRCCS partecipiamo alle seguenti

reti di assistenza

e di ricerca italiane:

- Epinetwork
- Alleanza contro il Cancro
- Network Malattie Cerebrovascolari
- Network Malattie Neurodegenerative
- Alleanza per le Neuroscienze e la Neuroriabilitazione
- Rete Regionale Oncologica Lombarda
- Rete Regionale Malattie Rare

e alle seguenti reti e collaborazioni di ricerca europee:

- Clinica neurologica Salpêtrière Università Pierre e Marie Curie

(Parigi) e Institute de Cerveau et de la Moelle Epinière - ICM

- Epicure - Functional Genomics and Neurobiology of Epilepsy: a basis for new therapeutic strategies
- Neuroweb - Integration and sharing of information and Knowledge in Neurology and Neurosciences
- MHADIE - Measuring Health and Disability in Europe: supporting policy development
- Murinet - Multidisciplinary Research Network on Health and Disability in Europe
- Paradise - Psycho-social Aspects Relevant to Brain Disorders in Europe
- Riche - A platform and inventory for child health research in Europe
- COURAGE in Europe - Collaborative Research on Ageing in Europe
- Connect - Consortium of

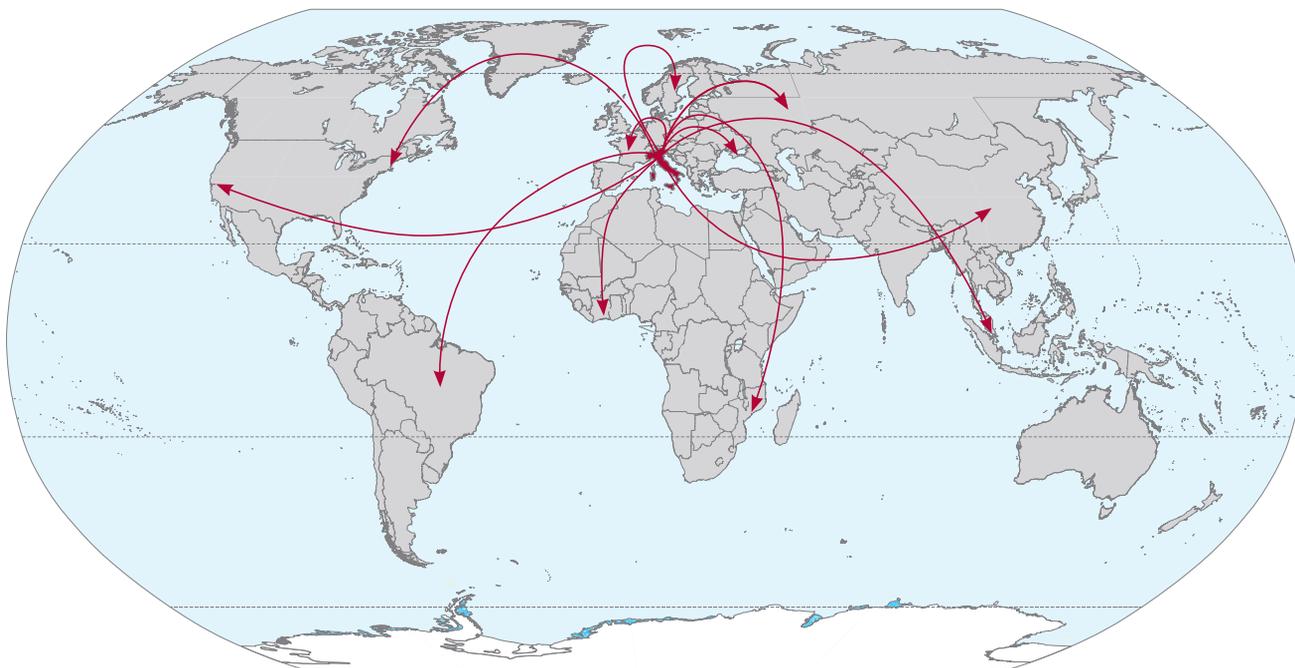
Neuroimagers for the Non-invasive Exploration of Brain Connectivity and Tractography

- Leukotreat - Therapeutic Challenge in Leukodystrophies: translational and ethical research towards clinical trial
- NeuroPT - Non-invasive imaging of brain function and disease by pulsed near infrared light
- Tircon - Treat Iron-Related Childhood-Onset Neurodegeneration
- Eranet

Cooperazione sanitaria internazionale

Il Besta è attivo, nell'ambito dei programmi promossi e cofinanziati dalla Regione Lombardia, in due progetti di cooperazione.

Il primo ha come partner l'**Ospedale**



Centrale di Maputo. Un programma formativo di oltre due anni ha consentito il miglioramento della capacità dei sanitari mozambicani di affrontare le patologie neurologiche, conseguenze in particolare dell'HIV/AIDS, che colpisce oltre il 16% della popolazione mozambicana e quasi un terzo degli abitanti della capitale. Grazie al Besta e con il contributo della Fondazione Mariani, è stato attivato a Maputo il primo servizio di Neurologia pediatrica del Mozambico, assicurato da un'integrata competenza clinica, neuropsicologica e di diagnostica elettroencefalografica, resa possibile anche dalla donazione di un EEG e dal successivo addestramento all'uso e alla refertazione dei tracciati. Un progetto che ha visto l'apprezzamento e il riconoscimento del Ministero della Salute del Mozambico

e dell'Ambasciata Italiana, anche grazie alla funzione di accreditamento svolta dalla Comunità di Sant'Egidio. Il secondo progetto vede invece la collaborazione del Besta con l'**Istituto di Neurochirurgia dell'Accademia delle Scienze Mediche dell'Ucraina** e con la partecipazione dell'Associazione Soleterre. Lo scopo del progetto è realizzare un programma di formazione e aggiornamento scientifico dei neurochirurghi ucraini, con dimostrazione di tecniche neurochirurgiche da parte del Dipartimento di Neurochirurgia del Besta. La continuità dei risultati sarà garantita attraverso l'allestimento di una piattaforma di telemedicina a Kiev, che consentirà la trasmissione di immagini e la conseguente discussione a distanza dei casi.



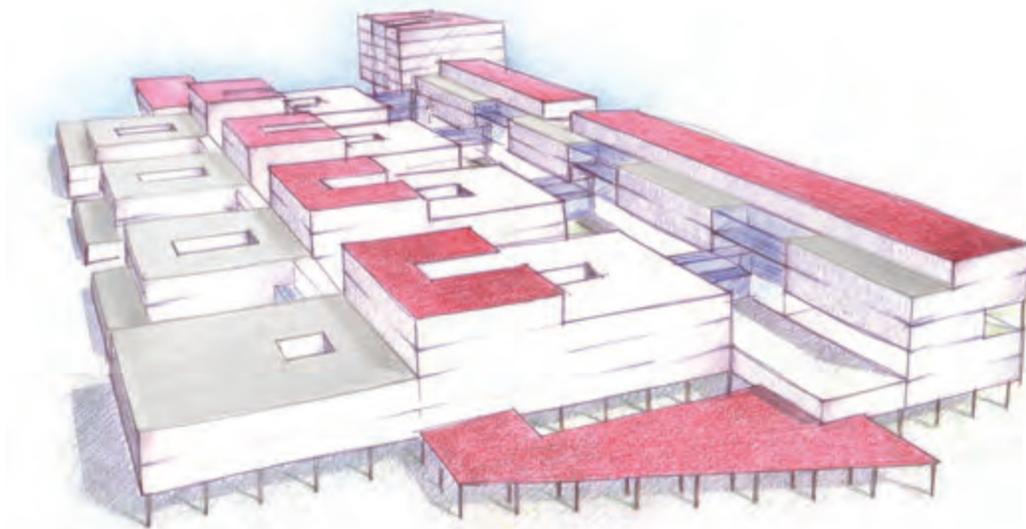
Il Politecnico di Milano e la Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta hanno sottoscritto un protocollo d'intesa per l'ulteriore sviluppo della collaborazione in ambiti formativi e di ricerca. La ricerca comune avrà come campo di applicazione: la Robotica per la riabilitazione, la Nanomedicina e le Nanotecnologie, la gestione e l'interpretazione delle bioimmagini; la formazione riguarderà invece laureandi e dottorandi negli ambiti di sviluppo delle tecnologie sanitarie in campo neurologico e neurochirurgico.

Città della Salute e della Ricerca

Città della Salute e della Ricerca è un progetto per un nuovo complesso sanitario di ricerca clinica e didattica, che nasce per dare una nuova sede agli Istituti Neurologico Besta e Nazionale dei Tumori; per fornire a queste importanti realtà sanitarie pubbliche sedi consone alle esigenze di modernizzazione e di cambiamento culturale espresse dalla medicina contemporanea – e probabilmente da quella futura – in termini di qualità, potenzialità scientifiche e tecnologiche, sostenibilità economica, capacità di aggiornamento tecnico e scientifico, rapporto con il territorio e, nel contempo, con il contesto scientifico internazionale.

Gli Istituti coinvolti nel percorso di cambiamento potranno diventare un sistema pubblico integrato di funzioni complesse e di eccellenza clinica e scientifica a valenza nazionale e internazionale e, al tempo stesso, un punto di riferimento di avanguardia negli ambiti di riferimento. Non mera ricollocazione urbanistica quindi, ma sinergia degli ambiti clinici e di ricerca, per realizzare un luogo di rilancio della ricerca sanitaria pubblica capace di confrontarsi con i grandi centri europei.

Città della Salute e della Ricerca è un'iniziativa voluta e finanziata dalla Regione Lombardia, che conferma il proprio impegno nel settore della Sanità e della Ricerca mediante un Accordo di Programma siglato anche con il Ministero della Salute, l'Università Statale e gli enti locali, stanziando 330 milioni di fondi regionali. L'intervento prevede 705 posti letto per circa 220.000 m² di superficie per funzioni sanitarie, di ricerca, di supporto logistico, di residenza e ricettività per addetti, pazienti e parenti. La prevista completa dotazione di servizi all'utenza ha l'obiettivo di creare un intervento che ponga al centro il paziente con le sue necessità di salute, per realizzare una nuova dimensione dei luoghi deputati alla cura e dei legami con i territori di appartenenza.

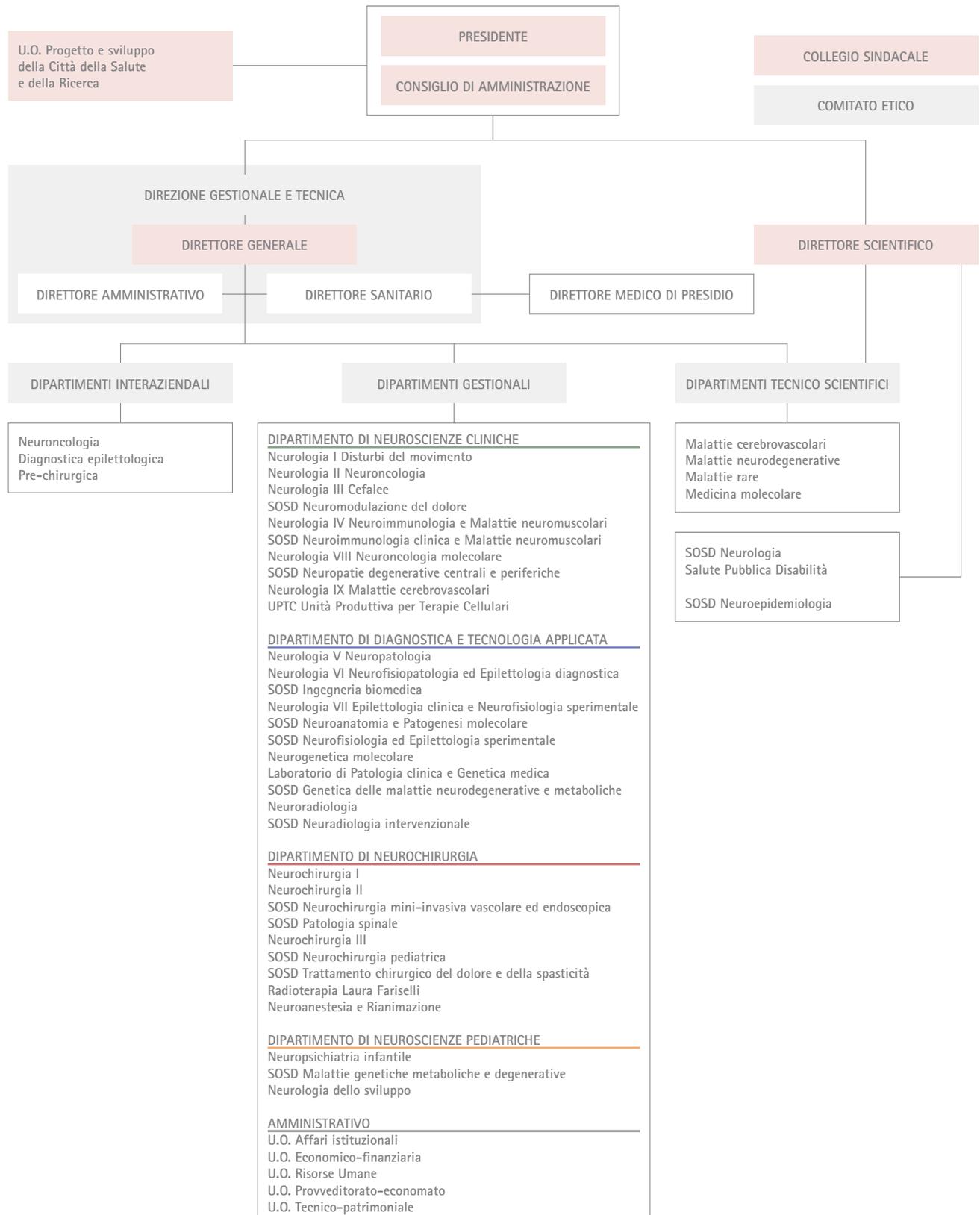




I nuovi Laboratori di Radiochimica di via Amadeo dove si è avviata la collaborazione dei due Istituti che troverà piena applicazione nella Città della Salute e della Ricerca.



Organigramma globale



SEDE PRINCIPALE ISTITUTO NEUROLOGICO CARLO BESTA

Indirizzo: Via Celoria, 11 - Milano
 Attività sanitaria: Degenza: neurologie, neurochirurgia, neuroranimazione e terapia intensiva, neuropsichiatria pediatrica DH, diagnostica tradizionale e interventzionale, radioterapia, ambulatori adulti e pediatrici, neuroriabilitazione del linguaggio e motoria infantile, centro prelievi
 Attività di ricerca: Laboratori di ricerca
 Attività amministrativa: Presidenza, Direzione Sanitaria e Direzione Medica di Presidio, SITRA, uffici della Direzione Scientifica, ufficio Ricerca e Sviluppo, Direzione Generale, CUP, URP, ufficio tecnico, SPP, Qualità e Risk Management, servizio Sistema informativo

SEDE DECENTRATA BICOCCA

Indirizzo: Via Temolo, 4 - Milano - Torre U8 - 6° e 7° piano
 Attività di ricerca: Laboratori di ricerca

SEDE DECENTRATA MANGIAGALLI

Indirizzo: Via Luigi Mangiagalli, 3 - Milano - 1° piano
 Attività sanitaria: Ambulatori SSN e libera professione
 Attività di ricerca: Centro studi Besta-INAIL

SEDE DECENTRATA CLERICETTI

Indirizzo: Via Clericetti, 2 - Milano
 Attività amministrativa: Direzione Generale, Direzione Scientifica, Direzione Amministrativa, Controllo di gestione, uffici Acquisti, uffici Economico-finanziari, uffici Affari Istituzionali, uffici Risorse Umane

SEDE DECENTRATA AMADEO

Indirizzo: Via Amadeo, 42 - Milano - piano rialzato e 1° piano
 Attività di ricerca: Laboratori di ricerca, ufficio Direzione Scientifica

IFOM

Indirizzo: Via Adamello, 16 - Milano
 Attività di ricerca: Laboratori di ricerca



Il piano strategico triennale

L'attuale situazione della Fondazione, sia dal punto di vista dello sviluppo organizzativo che dell'implementazione tecnologica e del mantenimento strutturale, presenta una situazione in forte evoluzione. Il punto di arrivo degli interventi realizzati è la Città della Salute e della Ricerca, con la conseguente riallocazione delle diverse strutture aziendali, ivi compresa, naturalmente, la sede centrale di via Celoria.

Nel triennio si è pertanto perseguito l'obiettivo di coniugare tale prospettiva di sviluppo finale con il mantenimento/potenziamento delle attuali strutture aziendali, al fine di consentire il mantenimento del carattere di eccellenza dell'Istituto, sia nel settore dell'assistenza clinica, che della ricerca, anche ai fini del mantenimento del riconoscimento del carattere di IRCCS.

Le aree strategiche di sviluppo delle attività svolte nel triennio considerato, così come definite nel Piano Strategico triennale 2009-2011, sono:

- miglioramento dell'assistenza;
- sviluppo di infrastrutture e nuovi servizi;
- Health Technology Assessment;
- ricerca scientifica.

Le indicazioni strategiche si riferiscono all'orizzonte rappresentato dalla realizzazione della Città della Salute e della Ricerca. Gli investimenti programmati si sono concentrati più specificamente sul triennio 2010/2012.

OBIETTIVI AZIENDALI TRIENNIO 2009-2011

CITTÀ DELLA SALUTE E DELLA RICERCA

- Sviluppo delle esigenze del Besta nell'ambito del documento preliminare alla progettazione e del progetto preliminare, e sviluppo dell'organizzazione in funzione degli ambiti clinici e di ricerca (2010);
- individuazione di modalità organizzative di integrazione con l'Istituto dei Tumori (2011);
- sviluppo di proposte organizzative in funzione delle scelte progettuali (2011).

MIGLIORAMENTO DELLE PRESTAZIONI

- Ampliamento del numero di posti nel Day hospital (2010-2011);
- ristrutturazione e ampliamento delle sale operatorie (2010-2011);
- progetto Cyberknife (2010);
- iniziative di semplificazione dell'accesso alle prestazioni (2011).

RICERCA

- Start-up e gestione del progetto di trattamento degli stati di minima coscienza (2010-2011);
- sviluppo dell'attività di ricerca attraverso l'attivazione di nuovi laboratori in via Amadeo (2010).

MIGLIORAMENTO DELLA SICUREZZA DEI DIPENDENTI E DEI VISITATORI

- Miglioramento della segnaletica per la sede di via Celoria;
- adeguamento del parco ascensori;
- acquisto di attrezzature per la movimentazione manuale dei pazienti;
- aggiornamento del Documento di valutazione dei rischi e dei piani di emergenza e predisposizione del Documento di valutazione del rischio nella sede di via Amadeo (2010-2011).





LE COMPLESSITÀ DEL SISTEMA

- clinico-assistenziale
- organizzativa
- amministrativa
- tecnologica e infrastrutturale
- progettuale
- relazionale

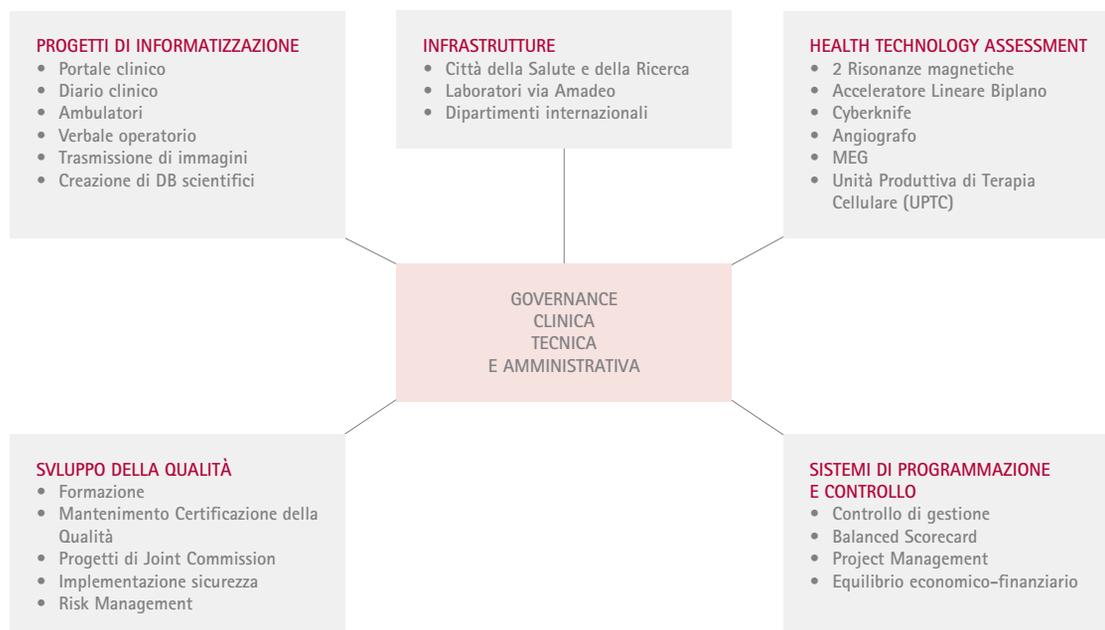
La Fondazione si contraddistingue per un'elevata **complessità** di carattere:

- **clinico-assistenziale**, che caratterizza gli Istituti di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico;
- **organizzativa**, dovuta alla coesistenza di attività di tipo clinico e di ricerca traslazionale e all'articolazione della struttura su diverse sedi;
- **amministrativa**, strumento indispensabile per l'equilibrio economico-finanziario e per un uso ottimale delle risorse;
- **tecnologica e infrastrutturale**, a fronte di un'esigenza di innovazione continua;
- **progettuale**, per la numerosità e complessità del portfolio progetti gestito;
- **relazionale**, dovuta al numero e all'importanza dei diversi stakeholders interni ed esterni.

A fronte di tale complessità, Consiglio di Amministrazione e Direzione Generale hanno sempre garantito la **governance del sistema** attraverso:

- una stretta coerenza tra l'azione gestionale e gli indirizzi strategici del Consiglio di Amministrazione della Fondazione;
- corrette relazioni e scambi con i professionisti dell'Istituto e con le Organizzazioni Sindacali;
- corretti rapporti con i diversi stakeholders.

Gestione delle complessità



Nel triennio 2009-2011 la Direzione Strategica ha sviluppato i seguenti strumenti e azioni di governance:

- *reportistica periodica al Consiglio di Amministrazione* circa lo stato di attuazione degli obiettivi strategici e operativi;
- *Collegio di direzione* per la condivisione delle strategie aziendali tra la Direzione Strategica (Generale, Amministrativa e Sanitaria), la Direzione Scientifica e i Direttori dei Dipartimenti;
- *Collegio deliberante* interno alla Direzione Strategica con il coinvolgimento dei Direttori di Unità Operativa afferenti all'area amministrativa e tecnica nonché della Direzione Medica di Presidio e del SITRA;
- *incontri periodici* con le Rappresentanze Sindacali per la condivisione delle scelte strategiche e operative;
- adozione di *strumenti per il controllo* dell'implementazione della strategia e delle diverse performance della Fondazione attraverso la Balanced Scorecard (BSC);
- implementazione di *sistemi di programmazione* e controllo di gestione per il monitoraggio dell'equilibrio economico-finanziario;
- *implementazione dell'informatizzazione* attraverso lo sviluppo di sistemi centralizzati per la gestione clinico-assistenziale, di ricerca ed economico-finanziaria;
- strumenti di gestione centralizzata del *portfolio progetti* per garantire il monitoraggio continuo e l'ottimizzazione delle risorse investite;

- introduzione di *Dipartimenti tecnico-scientifici* trasversali per garantire un'efficace gestione del percorso del paziente in un'ottica di processo;
- *riconoscimento e valorizzazione del capitale intellettuale e professionale* del personale della Fondazione con il conferimento di strutture complesse, strutture semplici, eccellenza professionale;
- *sviluppo della qualità* in tutte le sue accezioni.

Tutto questo ha contribuito a creare un "clima aziendale" positivo.

L'OFFERTA CLINICO-ASSISTENZIALE DEI DIPARTIMENTI

DIPARTIMENTI GESTIONALI

Dipartimento Neurochirurgia **68 posti letto**

UU.OO. Neurochirurgia I, II, III
U.O. Terapia intensiva e Neurorianimazione
U.O. Radioterapia

Dipartimento Neuroscienze cliniche **104 posti letto**

U.O. Neurologia I - Disturbi del movimento
U.O. Neurologia II - Neuroncologia
U.O. Neurologia III - Cefalee
U.O. Neurologia IV - Neuroimmunologia e Malattie neuromuscolari
U.O. Neurologia V - Neuropatologia
U.O. Neurologia VII - Epilettologia clinica e Neurofisiologia sperimentale
U.O. Neurologia VIII - Neuroncologia molecolare
U.O. Neurologia IX - Malattie cerebrovascolari
Day hospital adulti

Dipartimento Neuroscienze Pediatriche **41 posti letto**

U.O. Neuropsichiatria infantile
U.O. Neurologia dello sviluppo

Dipartimento Diagnostica e Tecnologia applicata

U.O. Neuroradiologia
U.O. Laboratorio di Patologia clinica e Genetica medica
U.O. Neurogenetica molecolare
U.O. Neurologia V - Neuropatologia*
U.O. Neurologia VI - U.O. Neurofisiopatologia ed epilettologia diagnostica
U.O. Neurologia VII - Epilettologia clinica e Neurofisiologia sperimentale*
U.O. Neurologia IX - Malattie cerebrovascolari – Unità Produttiva Terapie Cellulari*

Reparto solventi **10 posti letto**

TOTALE **223 posti letto**

DIPARTIMENTI TECNICO-SCIENTIFICI**

Dipartimento Malattie neurodegenerative

Dipartimento Malattie cerebrovascolari

Dipartimento Malattie rare

Medicina molecolare

* contrassegna le Unità Operative che hanno anche letti di degenza

** i Dipartimenti tecnico-scientifici sono costituiti da un gruppo di Unità Operative Complesse e Semplici che si occupano, a diversi livelli, delle stesse patologie

Portale clinico-epidemiologico-scientifico

Sistema per la gestione del workflow clinico-ambulatoriale
(settembre 2008) per supportare i processi di:

- refertazione prestazioni ambulatoriali integrate al CRS-SISS;
- gestione liste di lavoro;
- consultazione storico dei referti (laboratorio, radiologia, altri);
- classificazione per patologia (database scientifico);
- compilazione ricettario rosso.

Sistema per la gestione del workflow clinico di ricovero
(luglio 2009) comprendente i moduli per:

- gestione inquadramento clinico;
- gestione dimissione (lettera dimissione e relative statistiche) con integrazione CRS-SISS;
- gestione diario clinico (giugno 2011).

Il progetto Portale clinico-epidemiologico-scientifico (Medical Tutorial), iniziato nel febbraio 2008 in collaborazione con l'Azienda Ospedaliera Ospedale Niguarda Ca' Granda, comprende sia l'attivazione della refertazione in regime ambulatoriale (altrimenti chiamato gestione dossier ambulatoriale), sia l'avviamento del portale nell'area del reparto di ricovero (altrimenti chiamato gestione dossier ricovero). Tale progetto, necessitando di interventi sia tecnici che organizzativi, ha comportato l'attivazione di alcuni gruppi di lavoro operanti in parallelo su più argomenti contemporaneamente.

La percentuale media di utilizzo del programma in regime ambulatoriale rispetto agli appuntamenti ambulatoriali effettivi (il paziente si presenta al CUP per l'accettazione e la visita) si avvicina all'83%, non considerando l'attività svolta in libera professione.

La percentuale media di utilizzo del programma in regime di ricovero ordinario è del 98,5% (lettere di dimissione redatte con l'applicativo Medical Tutorial rispetto alla numerosità degli episodi di ricovero), in regime di Day hospital circa il 94%.

Database scientifici integrati

Obiettivi:

- disporre di un unico strumento di raccolta dati per l'Istituto;
- assicurare la consistenza anagrafica del dato raccolto;
- inserire i dati clinico-scientifici in un unico ambiente, già certificato per il trattamento e la conservazione dei dati clinici.

Moduli attivati:

- Miastenia grave;
- Neuropatie periferiche.

Progetti in fase di completamento

- Foglio di Trasferimento: documento collegato alla cartella clinica di un paziente contenente le note cliniche utili al nuovo reparto ed inviate dal reparto di origine;
- Epinetwork: implementazione di una refertazione ambulatoriale e di una lettera di dimissione specialistiche per pazienti epilettici secondo quanto previsto dalle specifiche Epinetwork.



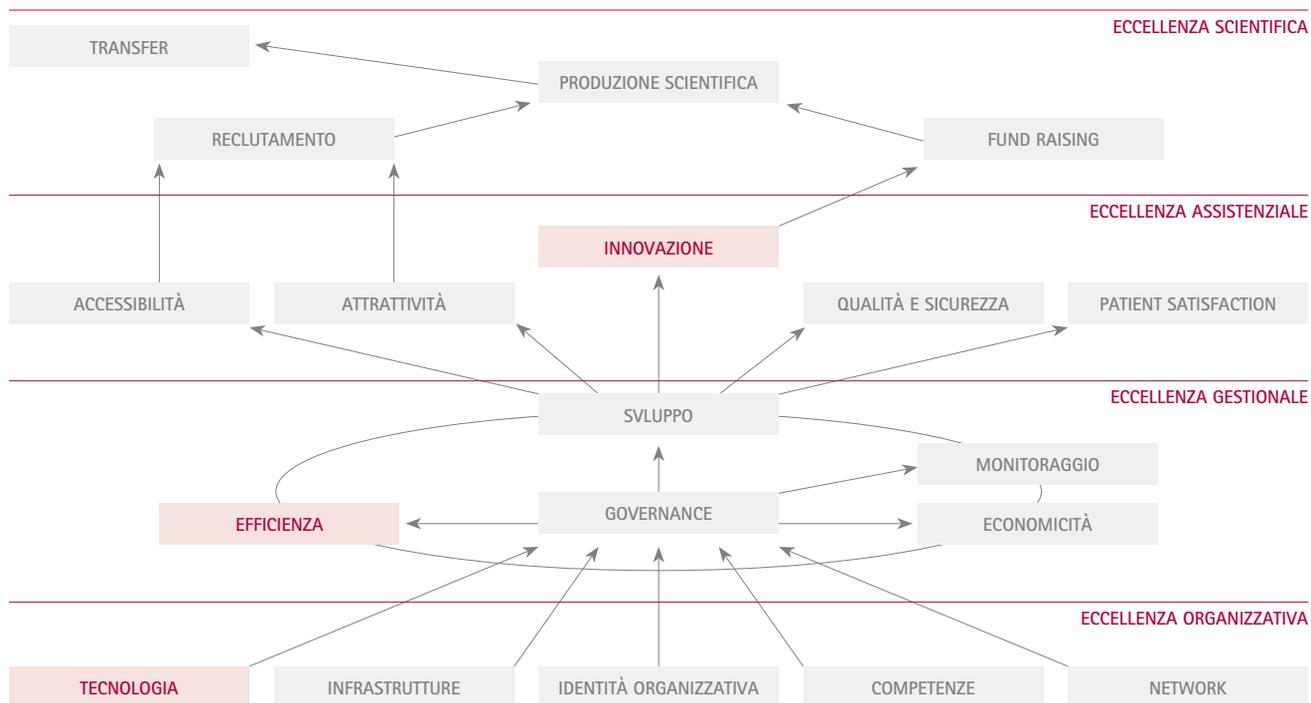
Il progetto prende l'avvio al Besta nel 2007 e viene testato su alcune unità pilota: la Neurologia IV, la Neuropsichiatria infantile e la Direzione Scientifica, per estendersi fino al 2010 ai 3 Dipartimenti Gestionali di Neuroscienze pediatriche, Neuroscienze cliniche e Neurochirurgia, oltre che alla Direzione Generale, e diventa parte integrante del processo di budget. Nel 2011 è iniziata la progettazione del Dipartimento Gestionale di Diagnostica e Tecnologia applicata, con le Unità Operative di Laboratorio Analisi e Neuroradiologia.

Perchè il Balanced Scorecard – BSC

Il Balanced Scorecard BSC è un sistema di gestione:

- in grado di favorire il processo di apprendimento strategico;
- che investe simultaneamente l'aspetto strategico e l'aspetto operativo;
- che coniuga la dimensione clinica (governo clinico) e la dimensione economica (governo economico);
- collegato al processo di budgeting;
- collegato a sistemi di incentivazione.

Direzione Generale (Strategy map)



Il valore aziendale



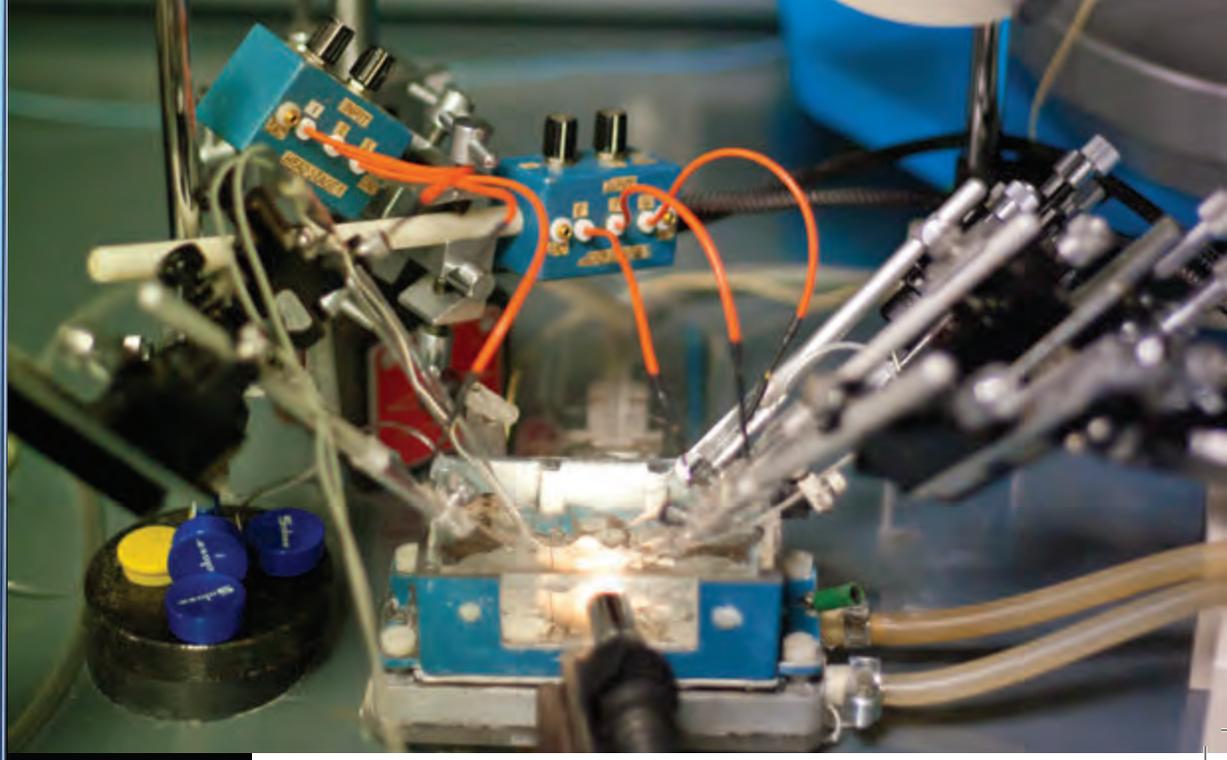
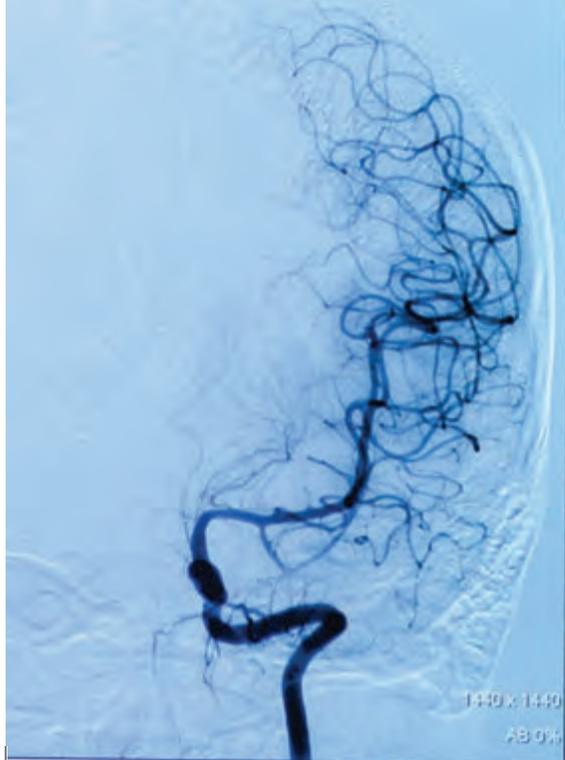
Nell'ultimo triennio, accogliendo una parte delle proposte dei Direttori delle strutture, vi è stato un incremento del personale orientato allo sviluppo di attività esistenti e al trasferimento delle conoscenze dei progetti di ricerca scientifica all'ambito clinico-assistenziale.

Di particolare significato, nell'ultimo triennio, è stata l'individuazione di una tipologia di contratti a tempo determinato (5 anni) per attività di ricerca e assistenziali tipiche degli IRCCS.

Sono stati banditi concorsi per un Dirigente Medico, due Dirigenti Biologi, un Dirigente Professionale Fisico e un Dirigente Professionale Ingegnere.

Il personale della Fondazione

Anno	2009	2010	2011
Personale Dipendente	543	568	573
Collaborazione Coordinata e Continuativa	148	158	183
Borsista	61	62	65
Convenzionato	1	1	1
Totale complessivo	753	789	822



Andamento economico-finanziario del triennio 2009-2011

Gli esercizi 2009-2010-2011, nel loro complesso, sono risultati particolarmente impegnativi nelle dinamiche di sviluppo; la situazione economica generale e la correlata necessità di garantire comunque l'equilibrio economico-finanziario, come espressamente richiesto dalla Regione Lombardia, hanno imposto un'attenta e accurata valutazione delle dinamiche dei costi e dei ricavi. Le risultanze complessive dei Conti Economici relativi ai Bilanci hanno fatto registrare il perfetto equilibrio nel raggiungimento degli obiettivi concordati con la Direzione Generale della Regione Lombardia.

Il contenimento dei costi, in particolare dei beni e dei servizi, pur in una situazione tendenziale di aumento determinato dalla dinamica dei prezzi, è stato realizzato garantendo l'erogazione di servizi sanitari essenziali per l'utenza. Per quanto attiene le prestazioni sanitarie, l'andamento degli ultimi anni registra un costante trend di crescita, confermando il carattere di eccellenza e polo di attrazione della Fondazione.

Si evidenzia, infine, come il Conto Economico relativo all'attività di ricerca non presenti alcun disavanzo. La Fondazione è riuscita a beneficiare di numerose sovvenzioni da parte di benefattori per donazioni, oblazioni e lasciti, per un ammontare complessivo di € 1.270.491,00 (2009-2010-2011) al netto delle valorizzazioni patrimoniali, che hanno permesso, tra l'altro, di sostenere spese per investimenti dedicati al comfort dei pazienti.

Sintesi Conto Economico 2009-2011

	2009	2010	Preconsuntivo 2011
(A) Valore della produzione			
1 Contributi in c/esercizio per assistenza	19.921	19.221	17.481
2 Contributi in c/esercizio per ricerca corrente	7.616	7.793	5.802
3 Contributi in c/esercizio per ricerca finalizzata	5.078	4.731	5.622
4 Proventi e ricavi diversi	52.058	58.251	57.471
5 Concorsi, recuperi, rimborsi per attività tipiche	275	320	274
6 Compartecipazione alla spesa per prestazioni sanitarie	585	631	802
7 Costi capitalizzati	2.506	3.647	2100
8 - 9 Variazioni delle rimanenze			
TOTALE (A)	88.039	94.594	89.552
(B) Costi della produzione			
1 Acquisto di beni	18.082	19.858	18.371
2 Acquisti di servizi	27.999	27.753	23.959
3 Manutenzione e riparazione	2.906	3.170	3.118
4 Godimento di beni di terzi	1.531	1.376	3.435
5 - 8 Personale sanitario, tecnico, amm.vo, prof.le	28.275	30.830	31.061
9 Oneri diversi di gestione	1.919	2.249	2.185
10 Ammortamento delle immobilizzazioni immateriali	249	402	120
11 Ammortamento dei fabbricati	978	1.023	890
12 Ammortamento delle altre immobilizzazioni materiali	3.149	4.063	2.683
13 Svalutazione dei crediti	-		
14 Variazione delle rimanenze di materie prime, sussidiarie e di consumo, merci	- 550	135	
15 Accantonamenti tipici dell'esercizio	734	800	888
TOTALE (B)	85.272	91.659	86.710
Differenza tra valore e costi della produzione (A-B)	2.767	2.935	2.842
(C) Proventi e oneri finanziari			
TOTALE (C)	-50	6	27
(D) Rettifiche di valore di attività finanziarie	0	-3	0
(E) Proventi e oneri straordinari			
TOTALE (E)	132	180	280
Risultato prima delle imposte (A-B+C+D+E)	2.849	3.118	3.149
Imposte e tasse	2.849	3.118	3.149
Utile o perdita di esercizio	0	0	0

Indicatori di economicità

L'andamento storico degli indicatori economico-gestionali mostra una continua attenzione alla razionalizzazione dei costi di produzione da parte dell'Istituto.

Le azioni volte al contenimento dei costi unitari, alla razionalizzazione delle attività da erogare, indirizzando le risorse a disposizione negli ambiti della mission aziendale, consentiranno di creare lo "spazio" interno necessario per perseguire una coerente politica di sviluppo e una coerente politica di razionalizzazione dei costi con il conseguente miglioramento degli indicatori di Bilancio.

TOTALE BESTA			
Descrizione	2009	2010	Preconsuntivo 2011
Totale ricavi*	88.039	94.594	89.552
1 Rapporto percentuale tra totale dei costi della produzione (costi operativi) e totale dei ricavi	85.272 / 88.039 96,86%	91.659 / 94.594 96,90%	86.710 / 89.552 96,83%
2 Rapporto percentuale tra il costo del personale ed il totale dei ricavi dell'Ente	28.275 / 88.039 32,12%	30.830 / 94.594 32,60%	31.061 / 89.552 34,69%
6 Rapporto percentuale tra costo totale di acquisto di beni e servizi e totale dei ricavi dell'Ente	46.081 / 88.039 52,35%	47.611 / 94.594 50,34%	42.330 / 89.552 47,27%

* in euro/1000



I risultati complessivi sono stati raggiunti in conformità agli indirizzi e alle precise indicazioni della Regione Lombardia, che hanno al centro la persona nell'interesse dei suoi bisogni.



Il nuovo bunker per trattamenti di radioterapia con Cyberknife

Nell'area situata al 2° piano interrato, occupata da una sala magnete risalente agli anni '80 e non più utilizzata, adiacente alla Radioterapia, è stato realizzato il nuovo bunker per l'alloggiamento del robot Cyberknife.

La presenza della vecchia cabina radiofrequenza in acciaio ha permesso il riutilizzo del materiale esistente che, in accoppiamento a getti di calcestruzzo baritico di spessore anche sino a 110 cm, ha consentito di collocare il robot senza ulteriori ampliamenti. Anche in questo caso la gestione del cantiere, la cui direzione lavori è stata affidata all'U.O. Tecnica interna alla Fondazione, non ha comportato fermi alle attività sanitarie circostanti che hanno quindi effettuato la continuità dei trattamenti terapeutici previsti e programmati. I lavori sono iniziati a metà luglio 2010 e si sono conclusi entro i termini previsti per permettere l'attivazione del robot, che ha effettuato il primo trattamento il 17 febbraio 2011.

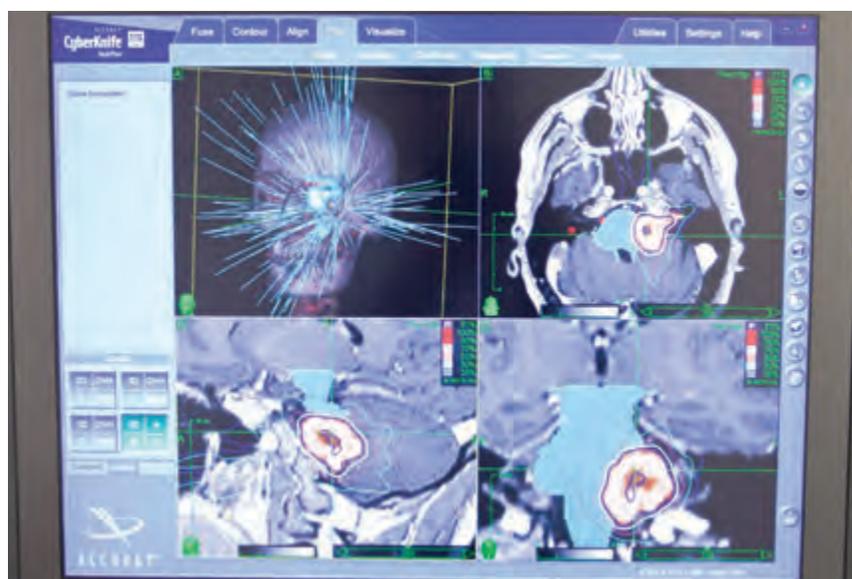
Nuova Sala Server

Contestualmente alla realizzazione dei locali per il Cyberknife è stata progettata e realizzata una nuova Sala Server di ampia superficie atta a collocare, in condizioni ambientali adeguate sia sotto il profilo impiantistico-elettrico che del condizionamento dell'aria, i numerosi server del Servizio Informatico della Fondazione, in passato ubicati in ambienti non idonei al mantenimento delle loro prestazioni.

Cyberknife

Il Cyberknife durante l'intervento radio-chirurgico localizza con estrema precisione la sede del tumore, orienta il fascio di radiazioni del bisturi cybernetico sul letto operatorio neoplastico, corregge in tempo reale la sua posizione in relazione ai movimenti del paziente o del tumore durante la seduta di radiochirurgia, riduce in maniera significativa l'irradiazione dei tessuti sani adiacenti al tumore, prerogativa di una maggiore guarigione, di una minore tossicità e di una migliore qualità della vita del paziente. Inoltre consente la riduzione dei tempi di trattamento, sino al 40% rispetto alle precedenti versioni, determinando un maggior comfort per i pazienti e la possibilità di aumentare il numero di trattamenti giornalieri.

I miglioramenti tecnici del Cyberknife di ultima generazione consentono a medici e fisici di esplorare nuove possibilità terapeutiche nel trattamento, ad esempio, di patologie funzionali come il tremore nella malattia di Parkinson. Molteplici sono le linee di ricerca aperte, che hanno come obiettivo l'individuazione di trattamenti più efficaci e nel contempo più sicuri. Tali protocolli includono studi che hanno come finalità: il mantenimento della funzione visiva nei tumori che coinvolgono le vie ottiche anteriori; la conservazione dell'udito nel trattamento dei neurinomi del nervo acustico; la valutazione dell'efficacia della radiochirurgia multisessione nel trattamento dei meningiomi di volume tale da controindicarne il trattamento con classici trattamenti radiochirurgici in singola sessione; l'esplorazione delle possibilità di utilizzo della radiochirurgia per disturbi funzionali come il tremore nella malattia di Parkinson.





Angiografo biplanare

L'Angiografo biplanare, grazie alla particolare configurazione tecnologica, permette di effettuare un'angiografia cerebrale in minor tempo e con dimezzamento della quantità di mezzo di contrasto e riduzione della esposizione ai raggi, con chiaro beneficio per il paziente. Durante le procedure endovascolari, per il trattamento di malformazioni vascolari come aneurismi o MAV, garantisce la visualizzazione contemporanea dei vasi in anteroposteriore e laterale, rendendo la procedura stessa più rapida, ma, soprattutto, più sicura. Inoltre l'apparecchiatura permette in pochi minuti la ricostruzione tridimensionale dei vasi di interesse e, grazie ad una tecnologia molto avanzata, permette di ottenere immagini simili alla Tomografia Computerizzata (TC) e all'AngioTC che possono essere fuse tra loro. Una malformazione vascolare, ad esempio, può essere ricostruita con sistema multiplanare e visualizzata sullo stesso schermo sui tre piani dello spazio, sovrapposta alle immagini TC del cranio con un ottimo dettaglio, sia dei vasi che dei reperti ossei e anatomici circostanti, ottenendo così particolari utili nella pianificazione di un eventuale successivo intervento, sia esso chirurgico che endovascolare. Con questo stesso sistema, nel sospetto di complicanze, è possibile evidenziare variazioni delle dimensioni del sistema ventricolare o ematomi cerebrali senza dover trasportare il paziente in TC, permettendo di intervenire nel minor tempo possibile.



L'installazione del nuovo Angiografo

Al piano seminterrato del Padiglione F è stato installato un Angiografo biplanare con la contestuale realizzazione dei lavori di allestimento della sala esame e revisione degli ambienti circostanti.

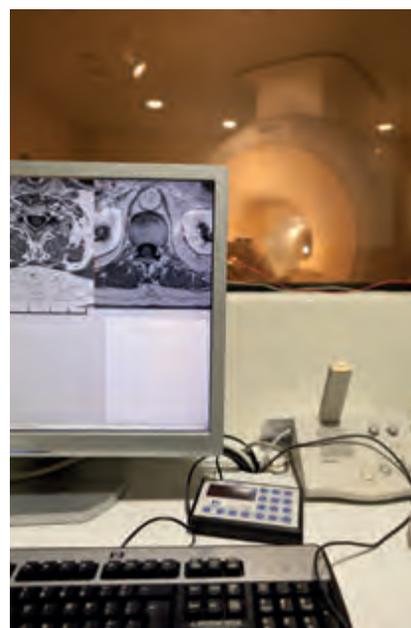
Le opere hanno riguardato le finiture edilizie e gli impianti elettrici e di condizionamento.





Risonanza Magnetica 3 Tesla

Con la Risonanza Magnetica 3 Tesla è possibile ottenere informazioni anatomo-strutturali con risoluzione spaziale dell'ordine dei decimi di millimetro con tempi di acquisizione inferiori o equivalenti a quelli necessari per un esame ordinario millimetrico a campo medio, fino a 1,5 Tesla. In particolare, l'impiego della RM 3T comporta un significativo miglioramento della capacità di individuare e discriminare strutture e alterazioni molto piccole grazie all'aumento del rapporto segnale-rumore e della risoluzione spaziale. Questo vantaggio risulta decisivo in numerose applicazioni. Si pensi, ad esempio, allo studio di regioni di piccolo volume: ipofisi, ippocampo, nuclei propri del tronco, nervi cranici. Inoltre la valutazione analitica dell'architettura corticale consente di dimostrare in modo più costante anche minime alterazioni del disegno delle circonvoluzioni cerebrali legate a malformazioni di sviluppo della corteccia spesso responsabili di alterazioni focali dell'attività elettrica cerebrale e di crisi epilettiche. Per quanto riguarda la risonanza magnetica funzionale, il miglioramento di sensibilità della nuova apparecchiatura permette di identificare aree funzionali non visibili con magneti da 1,5 Tesla. Potranno quindi essere studiati aspetti cognitivi molto complessi come la decisione e le emozioni. Il miglioramento del rapporto segnale-rumore, inoltre, permette lo studio e l'identificazione, con la trattografia, non solo dei principali fasci di fibre, ma anche di altri fascicoli minori che eventualmente incrociano i fasci principali. Si può ottenere così una rappresentazione tridimensionale molto raffinata delle aree funzionali più importanti dell'encefalo (aree del linguaggio, aree motorie) e della rete di fibre nervose che le collegano.



Nuovi locali per l'installazione di due risonanze magnetiche

Per poter procedere all'installazione di due nuove RM acquisite con un finanziamento regionale dedicato alle Grandi Tecnologie si è reso necessario eseguire lavori di trasformazione e ristrutturazione dei locali della Neuroradiologia situati al piano seminterrato del Padiglione F, ove erano già ospitate una diagnostica RX per Toraci, una TAC e una RM ormai obsolete.

Le opere, che sono state eseguite senza interrompere i servizi sanitari circostanti e nel pieno rispetto delle condizioni di sicurezza, sono consistite in demolizioni e ricostruzioni tavolati, rinforzo solette, rifacimento totale impianti elettrici e illuminazione, rivelazione incendi, trasmissione dati, gas medicinali, di condizionamento, chiamata attesa pazienti, diffusione sonora. Gli interventi hanno avuto inizio nel novembre 2009 e si sono conclusi nel dicembre 2010.

L'area interessata dalle diverse fasi di lavorazione del cantiere è stata in totale di 525 m².



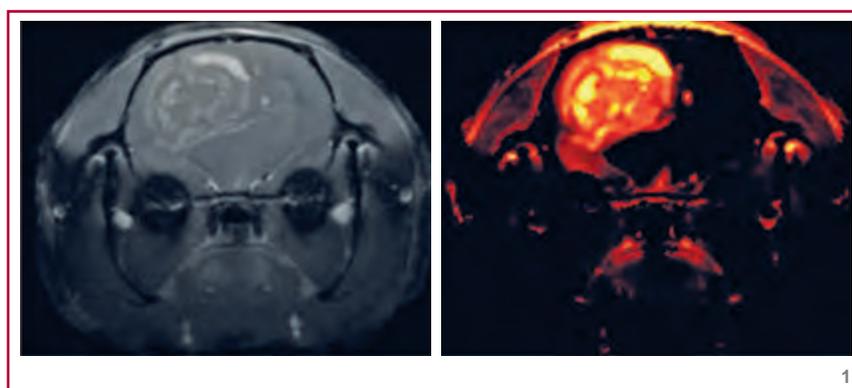
Risonanza Magnetica Sperimentale 7 Tesla

La Tesla 7, grazie a un'elettronica a elevata digitalizzazione e software di ultima generazione, permette di eseguire sequenze particolarmente complesse, come EPI, DTI con 30 direzioni e imaging radiale. I traguardi, raggiungibili dall'imaging molecolare grazie all'impiego di nuovi agenti di contrasto e nanotecnologie, si moltiplicano. È così possibile superare l'intrinseco limite di sensibilità dell'MRI rispetto ad altre tecniche di imaging (Positron Emission Tomography-PET e Optical Imaging-OI) ricorrendo a sonde marcate con nanotraccianti, in grado di riconoscere specifici target e accumularsi nei siti biologici di interesse. Altre applicazioni delle metodiche MRI e Magnetic Resonance Spectroscopy-MRS riguardano patologie neurologiche quali tumori, malattie cerebrovascolari, processi infiammatori, epilessia e studi di marcatura e visualizzazione di cellule staminali.

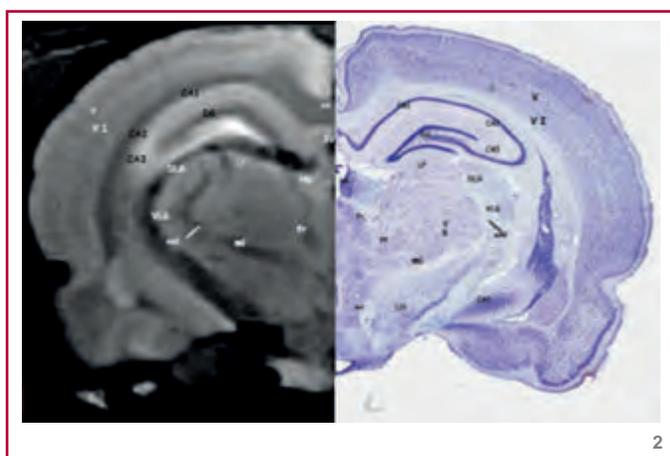
La RM 7 T ha permesso di sviluppare la piattaforma tecnologica per lo studio neurofisiologico di modelli animali di patologia neurologica:

- acquisizione su animali sani per una normativa utilizzabile da tutti i gruppi;
- migliorare il contrasto tra tessuti;
- valutazione dei tempi di rilassamento propri T1 e T2 del cervello del topo e del ratto così da scegliere parametri di acquisizione migliori.

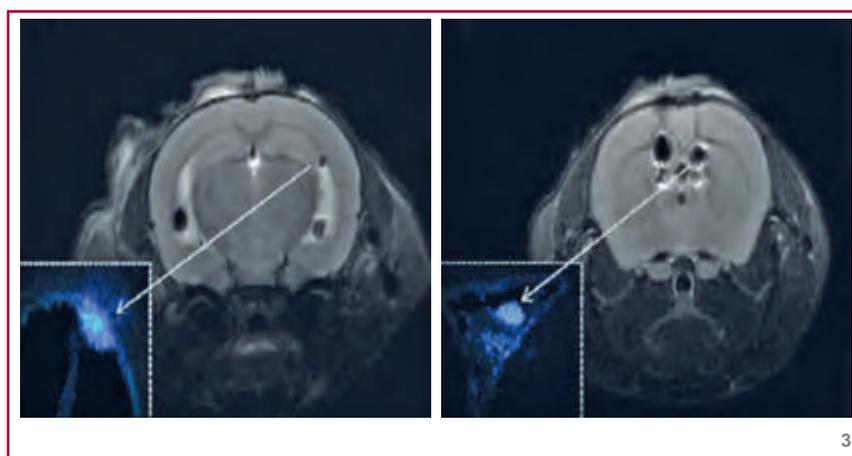
Misure di diffusione. Variando i parametri di acquisizione è possibile per vedere quanto questi influenzino i coefficienti di diffusione. Inizio esperimenti con i gruppi di ricerca e collaborazioni con gruppi esterni.



1



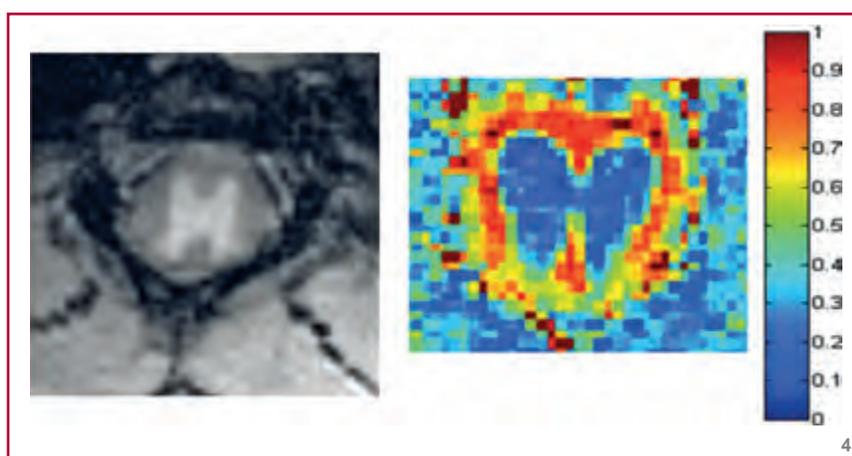
2



3

Immagini di risonanza magnetica eseguite con scanner pre-clinico ad alto campo (7 Tesla) su modelli animali di patologie neurologiche:

- 1) modello oncologico;
- 2) modello di displasia corticale-epilessia;
- 3) tracking di cellule staminali in vivo marcate con ossidi di ferro;
- 4) modello di patologia del midollo spinale.



4



Installazione del Magnetoencefalografo

Nell'ambito del potenziamento delle apparecchiature di ricerca è stato acquistato un sistema per Magnetoencefalografia (MEG) che verrà installato al 1° piano seminterrato del Padiglione E. I lavori di approntamento dei locali atti ad ospitare l'apparecchiatura consistono nel rinforzo della soletta di appoggio della cabina esame, nella realizzazione di aree di attesa, elaborazione dati e locali tecnici per i server e gli elaboratori, completi di impianti elettrici e di condizionamento con finiture atte all'uso sanitario. Il cantiere è stato avviato e si prevede l'ultimazione entro il prossimo aprile 2012.

Magnetoencefalografia (MEG)

La Magnetoencefalografia (MEG) è una metodica di indagine funzionale non invasiva che permette la registrazione e lo studio dell'attività magnetica cerebrale con una ottima risoluzione temporale e spaziale anche a livello delle stazioni neuronali più profonde.

La MEG possiede un'elevata risoluzione temporale, nell'ordine del millisecondo. Il segnale registrato riflette l'attività delle correnti neuronali primarie; poiché i segnali magnetici subiscono una minore attenuazione e distorsione, rispetto ai segnali elettrici (EEG, potenziali evocati, potenziali evento-correlati), dovuta ai tessuti extra-cerebrali, è possibile ricostruire con molta accuratezza la posizione delle sorgenti dell'attività neurale che danno origine ai campi magnetici registrati.

Il software di analisi comprende strumenti avanzati, che rappresentano lo stato attuale dell'arte per l'identificazione delle sorgenti intracerebrali dell'attività magnetica sia dipolari che distribuite.

I risultati ottenuti possono essere fusi e confrontati, attraverso specifiche applicazioni, con le immagini strutturali o funzionali di risonanza magnetica. Il clinico e il ricercatore avranno quindi la possibilità di localizzare con precisione i segnali magnetici associati.

Le principali applicazioni cliniche della MEG comprendono:

- mappaggio funzionale pre-chirurgico della corteccia somatosensoriale o di altre aree eloquenti (corteccia sensori-motoria, linguaggio...);
- localizzazione delle aree epilettogene, in pazienti in età infantile o adulta;
- studio dei potenziali evocati multimodali con protocolli di stimolazioni sia semplici che complessi;
- studio dei disordini neuropsicologici specifici.

Per quanto riguarda la ricerca scientifica pre-clinica, le principali aree di interesse sono:

- i disturbi cognitivi e i disordini della coscienza;
- i disordini del movimento;
- l'epilettogenesi, anche al di fuori del percorso pre-chirurgico;
- i fenomeni di plasticità neuronale successivi a un danno cerebrale acquisito;
- le attività oscillatorie.

Unità Produttiva Terapie Cellulari

L'Unità Produttiva Terapie Cellulari (UPTC) ha la finalità di produrre "farmaci/cellule" per terapia cellulare sperimentale nell'uomo, nell'ambito di protocolli clinici approvati. La struttura realizzata in conformità delle normative GMP (Good Manufacturing Practice) dispone di ambienti dedicati ed operatori specificatamente formati e qualificati per tale scopo.

L'Unità Produttiva Terapie Cellulari-UPTC della Fondazione Carlo Besta ha ottenuto l'autorizzazione da parte dell'Agenzia italiana del Farmaco-AIFA per la produzione di "farmaci cellulari" per uso clinico sperimentale, divenendo la prima officina farmaceutica in una struttura monospécialistica in ambito neurologico.

L'UPTC è parte del Dipartimento Malattie cerebrovascolari e ha connessioni trasversali con diversi Dipartimenti dell'Istituto: Neurochirurgia, Malattie cerebrovascolari, Neuroncologia, Malattie neurodegenerative, Malattie autoimmuni, servizio di plasmateresi, costituendo così di fatto un centro per le terapie cellulari.

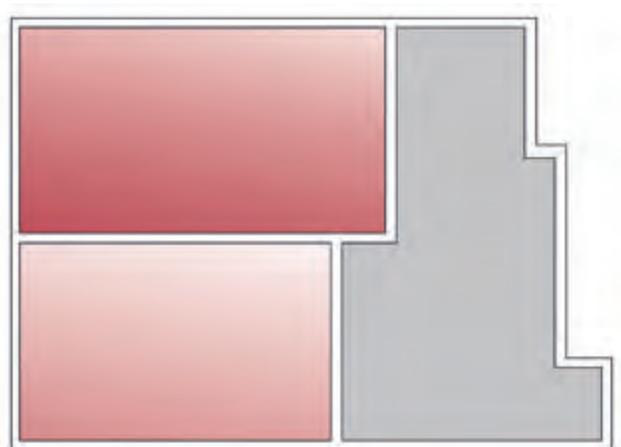


Nell'ambito di tale struttura, il protocollo meglio delineato è rappresentato dalla produzione di vaccini anti-tumorali per uso autologo, ovvero utilizzabili solo dallo specifico donatore delle cellule con cui il vaccino è stato realizzato. Tali vaccini verranno usati per il trattamento del tumore cerebrale maligno più frequente, il glioblastoma multiforme, nell'ambito di due sperimentazioni cliniche approvate da AIFA.



Unità Produttiva Terapie Cellulari (UPTC)

L'officina di produzione di cellule per terapia cellulare è stata ricavata da ambienti situati al piano seminterrato del Padiglione A, mediante una ristrutturazione che ha previsto, tra l'altro, la realizzazione di ambienti sterili con percorso protetto ed obbligato, dotati di finiture conformi alla Norma UNI 14644 ed impianti elettrici e di condizionamento idonei a mantenere sotto controllo temperatura, umidità relativa e pressione ambientale. In conformità alle disposizioni normative è stato installato un sistema di rilevazione dei parametri termoigrometrici e di controllo della qualità dell'aria con campionamento in continuo.



Realizzazione di due nuove sale operatorie prefabbricate

L'esigenza di far fronte all'aumento delle attività chirurgiche e l'indisponibilità di nuove aree da destinare ad ulteriori sale operatorie hanno portato la Fondazione a valutare la possibilità di ampliare l'attuale Blocco Operatorio posizionando sul cortile di via Ponzio, in adiacenza al Padiglione F che lo ospita, una struttura prefabbricata comprendente due sale operatorie da 42 m² e locali annessi, completa di finiture interne, impianti ed attrezzature fisse in grado di soddisfare i requisiti previsti dall'accreditamento nazionale e regionale.

Si è recentemente svolta la gara per l'aggiudicazione della fornitura che prevede anche lavori propedeutici alla posa, che saranno realizzati contestualmente alla costruzione del prefabbricato in stabilimento. La durata dei lavori prevista per dare l'opera completa e funzionante è di 4 mesi. Il finanziamento è a carico del Ministero della Salute e della Fondazione. È stato parimenti elaborato un progetto preliminare che prevede la ristrutturazione dell'attuale Blocco Operatorio e del Centro Sterile che potrà avere avvio solo dopo l'entrata in servizio delle nuove sale operatorie prefabbricate.

Ristrutturazione del Day hospital

Le accresciute richieste di Day hospital prevedono la ristrutturazione del 3° piano del Padiglione A ove saranno collocati 17 posti letto, di cui 8 dedicati alla somministrazione di terapie oncologiche.

Sono previsti all'interno dell'area di circa 500 m² anche locali di supporto dedicati al personale infermieristico e alle visite mediche, ed è compreso il locale di preparazione farmaci antitumorali nel pieno rispetto dei requisiti di sicurezza.

È compreso nel progetto il totale rifacimento degli impianti elettrici, gas medicinali e rivelazione incendi, nonché la revisione dell'attuale impianto di raffrescamento e riscaldamento.

Sono altresì comprese le opere di allestimento di locali pari a 900 m² per il trasferimento delle attività sanitarie oggi presenti nell'area interessata dai lavori.

Le opere prevedono una copertura del Ministero della Salute e fondi propri.

Interventi straordinari agli impianti elevatori

Il complesso immobiliare di via Celoria, fortemente caratterizzato da problemi di trasporti verticali, è stato oggetto di un progetto di interventi straordinari al parco impianti elevatori i cui lavori sono stati recentemente aggiudicati ed avranno presto inizio.

Sono previste la sostituzione totale di 3 impianti, il cui funzionamento è ritenuto dalla Direzione Sanitaria strategico per la mobilità di pazienti ed operatori, l'installazione di due impianti *ex novo* e la revisione e manutenzione straordinaria di tutti i rimanenti con adeguamenti normativi.

Orchestrare attività di altissimo livello qualitativo, con professionalità eccellenti dedite alla Clinica e alla Ricerca, è la sfida più importante da parte della Direzione Sanitaria.

Nell'ultimo triennio si è assistito ad una riorganizzazione dell'assistenza, nell'ottica di trovare formule di gestione assistenziali volte alla qualità e all'efficacia, andando incontro alle logiche dettate dall'Assessorato Regionale, che sempre più porta a gestire a livello ambulatoriale quelle patologie per le quali è possibile farlo.

Proprio in quest'ottica sono state sviluppate attività di gestione e assistenza:

- sperimentazione di assistenza per aree di degenza multidisciplinari;
- organizzazione Week hospital (degenze brevi) nel Dipartimento infantile;
- creazione pacchetti ambulatoriali - Day service;
- implementazione dell'attività di Day hospital al fine di favorire il maggior numero di accessi al Day hospital di pazienti prima ricoverati;
- contestualmente, per poter dare un alloggio in prossimità dell'ospedale, è stata attivata una convenzione con la struttura esterna CASAMICA che ospita tali pazienti per tutta la durata del trattamento.

Così come previsto dal Piano Sanitario Nazionale 1998-2000 e DL 229/99, al Besta sono state adottate linee guida e PDT come richiamo all'utilizzo efficiente ed efficace delle risorse disponibili e al miglioramento dell'appropriatezza delle cure e della continuità dell'assistenza. Si tratta di un'attività continua di ricerca di percorsi diagnostico-terapeutici e assistenziali volti a:

- produrre informazioni utili ad indirizzare le decisioni degli operatori, clinici e non solo, verso una maggiore efficacia ed appropriatezza, oltre che verso una maggiore efficienza, nell'uso delle risorse;
- rendere le informazioni facilmente accessibili e seguirne l'adozione esaminando le condizioni ottimali per l'introduzione nella pratica, valutando l'impatto organizzativo e di risultato;
- sperimentare nuove modalità erogative favorevoli l'integrazione con le altre professionalità sanitarie del territorio, al fine di garantire una più efficace risposta ai nuovi bisogni di salute e di assistenza;
- migliorare in particolare le modalità di comunicazione tra ospedale e medici di Medicina Generale in relazione al ricovero dei pazienti, alla dimissione protetta, all'attuazione di PDT condivisi, grazie alla disponibilità di strumenti informatici e telematici per lo scambio di informazioni cliniche;
- essere aderenti ai programmi di ricerca clinica.

Il Servizio Infermieristico Tecnico Riabilitativo Aziendale in questi tre anni, con le sue diverse componenti, ha sostenuto e garantito il normale funzionamento delle attività previste dalla mission aziendale.

Infermieri e personale di supporto: gli infermieri con il personale OSS, OTA e Ausiliario rappresentano una grande risorsa per la nostra Fondazione; sono sempre presenti e responsabili nell'assistenza ai pazienti. Nella pratica quotidiana svolgono il loro servizio di grande impegno, con turni su 24 ore e flessibilità. In particolare, si evidenziano alcune difficoltà da parte dei gruppi infermieristici delle aree neurologiche e neurochirurgiche impegnati nel tentativo, spesso oneroso, di soddisfare le esigenze e favorire l'integrazione delle diverse équipe mediche.

Nel reparto di Terapia intensiva la consistenza giornaliera dell'organico è direttamente correlata al numero dei degenti effettivamente presenti. L'attuale modello organizzativo non prevede la sostituzione automatica in caso di assenze improvvise. Le sostituzioni, in questi casi, vengono effettuate quotidianamente dal SITRA attraverso il trasferimento interno, il cambio turno e/o la richiamata in servizio con la modalità del turno aggiuntivo.

Dal 2009, inoltre, si è assistito al consolidamento di alcune attività assistenziali particolarmente complesse ed impegnative (pre-ricovero neurochirurgico, attività ambulatoriali legate alla fornitura di "pacchetti diagnostici"), sono stati attivati nuovi ambulatori in una sede distaccata (via Mangiagalli, 3) a cui è stata fornita assistenza infermieristica pari a 2 infermieri e personale di supporto nelle ore di maggiore affluenza. Nel tentativo di ovviare alle difficoltà legate all'obsolescenza della struttura, si è garantito il trasporto dei pazienti con una rete di operatori dedicati, assegnati alle singole aree di degenza.

In considerazione delle peculiarità del nostro contesto, dei processi di innovazione, ricerca, formazione e miglioramento continuo, sono stati realizzati alcuni progetti quali *Movimentazione Assistita Pazienti Ospedalizzati*, (MAPO) in collaborazione con SPP, *Monitoraggio e rilevazione delle cadute in Ospedale*, *Sicurezza nella somministrazione della terapia*, *Prevenzione del rischio biologico in ospedale*. Il team infermieristico dell'UCV sta, inoltre, gestendo l'assistenza ai pazienti del progetto *Startup COMA RESEARCH CENTRE diagnosi e prognosi dei disturbi della coscienza*. In applicazione degli obiettivi della Fondazione si è dato corso alla riorganizzazione e allo sviluppo di alcune attività con la conseguente assegnazione di personale. In particolare, si segnala l'attività di trial clinici per rispondere all'esigenza di migliorare l'efficacia assistenziale nell'ambito dell'attività di ricerca. La presenza dell'infermiere risulta essere una risorsa importante per lo svolgimento di uno studio clinico, soprattutto di fase III. Per far fronte all'ampliamento della Neuroradiologia interventoriale e di sedazione, per l'esecuzione di esami con mezzo di contrasto, è stata implementata in modo stabile l'attività di risorse infermieristiche

con assegnazione di relativo coordinatore.

Si evidenzia che, al fine di ottimizzare l'impiego e la valorizzazione del personale infermieristico e di perseguire l'appropriatezza delle competenze professionali, in tutti i servizi della Fondazione a bassa complessità assistenziale, come i servizi di Farmacia, Cardiologia, Oculistica e nel Poliambulatorio, sono ampiamente impiegati gli Operatori socio-sanitari, con risparmio di infermieri.

Tempo lavoro infermieristico è stato dedicato alla formazione sul campo per il contenimento e la prevenzione delle cadute; particolarmente efficaci sono gli audit di qualità per la verifica dell'applicazione delle procedure relative ai processi clinici assistenziali.

Dal 2010 si è garantita la presenza infermieristica, dopo formazione specifica all'ambulatorio dedicato a DBS (Deep Brain Stimulation) e ECS (Epidural Cortical Stimulation), nell'assistenza ai pazienti sottoposti a chirurgia, funzionale per la gestione autonoma della strumentazione, per il controllo routinario del dispositivo di neurostimolazione, per la corretta somministrazione delle scale di valutazione cliniche e la tenuta della corretta documentazione video dello stato del paziente, con conseguente miglioramento della qualità dell'assistenza al paziente.

La formazione è stata erogata in funzione della rilevazione dei bisogni di sviluppo e aggiornamento del personale della Fondazione ed ha riguardato progetti di tipo professionale (*I martedì infermieristici* su tematiche specifiche assistenziali), oltre ai numerosi corsi che hanno, invece, trattato tematiche più generali per rispondere alle necessità di sicurezza del paziente, alle Best Practice indicate dal Risk Management e dal Miglioramento Continuo della Qualità.

All'interno del SITRA, da gennaio 2011, è stato istituito il Coordinamento delle professioni sanitarie tecniche della Fondazione. Lo scopo è migliorare l'organizzazione dei servizi a supporto delle UU.OO. di degenza e dell'attività ambulatoriale, favorendo la coesione di tutte le professioni del comparto sanitario.

Il Servizio di Recupero e Rieducazione funzionale Adulti nell'ultimo triennio ha effettuato, oltre alla normale attività di rieducazione neuromotoria dei pazienti ricoverati e ambulatoriali, le seguenti attività:

- apertura di un Laboratorio di Analisi del Movimento con formazione specifica, secondo i vari protocolli di ricerca, con l'analisi del movimento (cinetica, cinematica ed elettromiografia);
- due fisioterapisti hanno conseguito il titolo di ergonomista, per la valutazione e gestione del rischio da movimentazione carichi/pazienti in Istituto;
- rilevante attività di docenza nei corsi interni e attività di tutoring per gli stagisti delle Università Vita-Salute e Cattolica di Milano;
- attivazione del servizio di prescrizione dei presidi per i pazienti afferenti alla nostra Fondazione.

Nell'ambito infantile i tecnici di Neuropsicomotricità, oltre all'attività ordinaria, hanno contribuito alla realizzazione di importanti progetti di ricerca multicentrici per la valutazione sullo studio della storia naturale delle neuropatie infantili ereditarie e delle distrofie muscolari tipo Duchenne. Inoltre partecipano a trial riabilitativi con trattamenti intensivi bimanuali in bambini affetti da emiplegia congenita e a progetti sulla validazione di scale funzionali in bambini con PCI.

I tecnici di Neurofisiopatologia ed Epilettologia diagnostica, oltre all'attività di diagnostica, hanno contribuito a numerosi studi e protocolli di ricerca. Il progetto che sicuramente sta richiedendo il maggiore utilizzo di risorse umane e strumentali è quello inerente il Coma Research Centre; per ogni paziente è prevista infatti l'esecuzione di un EEG con poligrafia, l'applicazione di protocolli di stimolazione visiva e musicale, un EEG dinamico per la stadiazione del sonno e lo studio dei potenziali evocati multimodali a breve, media e lunga latenza.

Un'altra importante attività, collegata al progetto europeo Neuropt, ha riguardato le co-registrazioni EEG-fMRI e quelle EEG-NIRS (Near InfraRed Spectroscopy, una nuova metodologia di indagine ottica finalizzata allo studio delle modificazioni emodinamiche corticali).

Sono state, inoltre, eseguite registrazioni EEG durante la somministrazione di specifici test nell'ambito della ricerca sulla Teoria della Mente.

In collaborazione con la U.O. Neurologia dello sviluppo è in corso un progetto finalizzato alla comprensione fisiopatologica dei disturbi del linguaggio, mediante lo studio di potenziali evocati uditivi evento-correlati.

Reiterate nel tempo sono state le collaborazioni nel campo cognitivo (stimoli musicali) e della Neuroeconomia.

Per quanto riguarda specificamente le nuove strumentazioni acquisite nella U.O. si è contribuito alla messa a punto dello Stimolatore Magnetico Transcranico (TMS), assistito da neuronavigatore, e di un Elettroencefalografo a 128 canali di registrazione (High density EEG).

I tecnici di Neuroradiologia, nell'ultimo triennio, oltre all'attività ordinaria, hanno implementato l'attività attraverso un processo di riorganizzazione del lavoro e garantito l'avviamento di nuove apparecchiature diagnostiche. In particolare si segnalano i seguenti progetti di ricerca nella RM 3 Tesla: Pseudoprogressione (tumori), Coma Research Centre. Per quanto riguarda la Risonanza 1,5, sono in corso importanti protocolli di ricerca: Bevacizumab (monitoraggio attraverso RM delle malattie tumorali), demenza e low-grade (tumore a basso grado).

I tecnici di Radioterapia, da gennaio a settembre 2009, in occasione dei lavori di ristrutturazione, hanno iniziato l'addestramento sul nuovo sistema synergy-mosaic, cominciando a trattare nuovi pazienti. Nell'anno 2010 è stato completato l'addestramento nell'utilizzo del software del nuovo sistema e l'attività è ripresa a pieno regime con l'attivazione del processo di

informatizzazione della cartella e dei dati del paziente, conclusasi a settembre 2011.

Al termine del 2010 è stato installato il nuovo acceleratore Cyberknife con addestramento del personale tecnico, che è diventato operativo dal febbraio 2011.

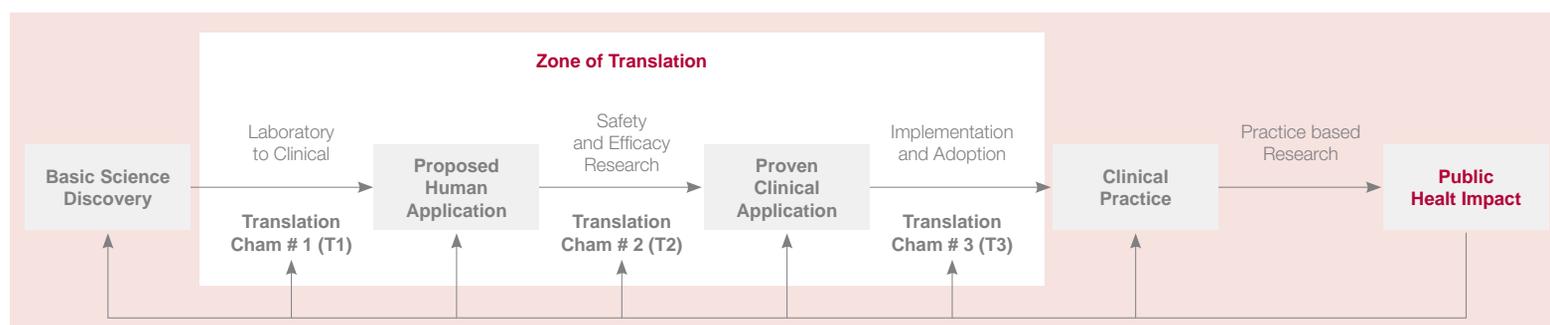
I tecnici di Laboratorio: nell'ultimo triennio il personale tecnico/infermieristico del Laboratorio Analisi, oltre allo svolgimento delle normali attività di routine, è stato coinvolto nei programmi di ricerca e nei trial diagnostici, in particolare nell'esecuzione di esami specialistici, raccolta e archiviazione campioni, aggiornamento database. Sono stati attivati corsi di formazione specifici, interni all'U.O., riguardanti l'aggiornamento delle tecniche e della strumentazione presenti in Laboratorio. Sono sempre state garantite l'attività di tutoring e la formazione per studenti, tecnici, tirocinanti e/o tesisti.



La Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta interpreta, nelle sue strategie cliniche e di ricerca, l'impegno sulle grandi tematiche della neurologia dei nostri tempi e dell'innovazione tecnologica che il progresso scientifico offre con progressione esponenziale, avendo come obiettivo il paziente.

In una società caratterizzata dal crescente aumento del carico sociale e sanitario delle malattie neurologiche invalidanti per l'invecchiamento della popolazione e per la cronicizzazione, l'attività della Fondazione ha mantenuto e sviluppato nel tempo la mission di IRCCS, quale centro di eccellenza per la ricerca traslazionale, clinica e socio-assistenziale. La mission è quella di integrare l'attività di ricerca nell'eccellenza assistenziale e nell'appropriatezza gestionale: le componenti non sono decisamente differenziate e interpretano il *continuum* traslazionale "FROM BENCH TO BED" e viceversa.

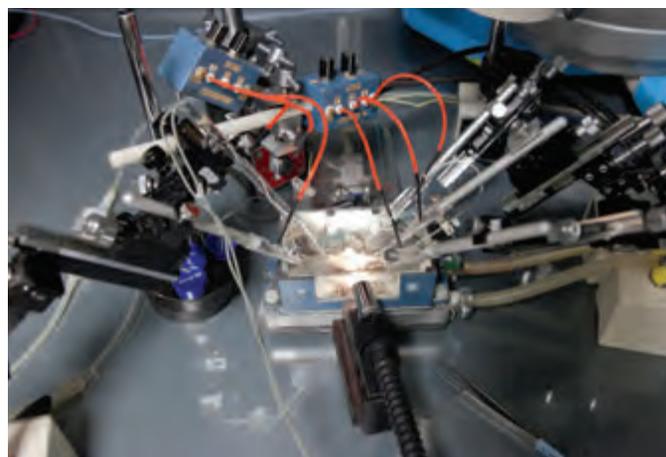
Ricerca Traslazionale (RT). Modello



Nel triennio 2009-2011 l'improcrastinabilità e l'urgenza di rinnovare e adeguare gli spazi destinati all'assistenza clinica della sede originale ha indotto a trasferire all'esterno la maggior parte dei laboratori di ricerca pre-clinica e di diagnostica di eccellenza. Il trasferimento si è concluso nel novembre 2010 con l'apertura dei laboratori presso la sede di via Amadeo, 42. Questa ricollocazione logistica, in collaborazione con l'Istituto Nazionale dei Tumori, ha consentito la riorganizzazione operativa di Neurofisiologia sperimentale, di Medicina molecolare, di Neuroimmunologia, di Neuropatologia con lo sviluppo di bioinformatica e farmaco-genomica; mentre la Neuroncologia molecolare e la Nanomedicina si sono strutturate presso IFOM.

Sedi della Fondazione:

- Sede centrale, via Celoria, 11
- Sede amministrativa, via Clericetti, 2
- Centro Studi Besta - INAIL, via Luigi Mangiagalli, 3
- Laboratori di ricerca, via Amadeo, 42
- Laboratori di ricerca, via Temolo, 4
- Laboratori di ricerca, c/o Campus IFOM-IEO



La ricerca dell'Istituto è clinica e traslazionale e si sviluppa in tre settori principali:

- Area di ricerca pre-clinica
- Area di ricerca clinica
- Area di ricerca socio-sanitaria

L'**Area di ricerca pre-clinica** si è articolata in una serie di laboratori dedicati alle diverse patologie di mission, caratterizzanti le attività strategiche e pertinenti allo sviluppo della ricerca corrente e finalizzata che si integrano fortemente con l'attività di diagnostica.

L'Area di ricerca pre-clinica è l'interprete primo della ricerca traslazionale che parte da strutture dedicate alle tematiche di base e sperimentali per evolvere verso tecnologie di ricerca biomedica che si identificano nelle seguenti aree tematiche riconosciute dal Ministero della Salute, attive presso l'Istituto:

- Neuropatologia e Neuroanatomia
- Genetica/Genomica molecolare
- Biochimica/Proteomica
- Biologia cellulare
- Cellule staminali
- Modelli sperimentali
- Neuroncologia
- Nanotecnologie
- Farmacogenetica
- Neuroimmunologia
- Bioimaging (imaging sperimentale e sull'uomo)
- Neuroriabilitazione nelle sue componenti motorie e cognitive

L'**Area di ricerca clinica** rappresenta uno sviluppo strategico dell'attività di ricerca dell'Istituto, associata all'assistenza. La struttura dipende dalla Direzione Scientifica e comprende il Servizio di Ricerca e Sviluppo Clinico (RSC, deliberato nel 2010) e l'U.O. Neuroepidemiologia.

L'Area di ricerca clinica rappresenta un'area di particolare interazione tra ricerca, assistenza, organizzazione e gestione e deve attenersi alle direttive AIFA. Sviluppa protocolli di diagnosi e cura e trial, sia indipendenti che sponsorizzati, che fanno dell'Istituto un crocevia tra il servizio sanitario, i pazienti, le loro famiglie e le istituzioni. È cruciale la disponibilità di strutture informatiche per la raccolta, elaborazione, analisi e archiviazione dati e per la più efficace comunicazione con le altre strutture.

L'**Area di ricerca socio-sanitaria**, dipendente dalla Direzione Scientifica, comprende il Servizio di ricerca socio-sanitaria e la SOSD Neurologia, Salute Pubblica e Disabilità. La ricerca socio-sanitaria rappresenta una cerniera tra la Direzione Scientifica e la Direzione Generale e Sanitaria dell'Istituto.

Gli ambiti principali di interesse sono:

- la sperimentazione di modalità di funzionamento, gestione e organizzazione dei servizi sanitari nonché di pratiche cliniche ed assistenziali;
- la valutazione di efficacia dell'appropriatezza e della congruità delle procedure e degli interventi in ambito sanitario;
- la continuità assistenziale con particolare riferimento alle prestazioni socio-sanitarie e ad elevata integrazione sanitaria.

Tale area in questo triennio si è resa interprete delle problematiche indicate dai piani strategici del SSN e Regionale su appropriatezza organizzativa.

La ricerca in ambito sociale si configura come un'area innovativa e necessaria nel settore socio-sanitario nazionale ed internazionale. La continuità dell'assistenza e l'implementazione informativa e relazionale verso i pazienti, insieme alla costruzione di una rete collaborativa tra le istituzioni e la sanità nel territorio e in ambito di volontariato, rappresentano dei riferimenti operativi importanti per la validazione di nuovi strumenti di descrizione e classificazione di salute e disabilità e per le strategie di prevenzione e cura.

Nel triennio 2009-2011 si è infine dato particolare risalto alla costituzione di piattaforme tecnologiche cruciali, sia per l'eccellenza clinica diagnostica che per l'attività di ricerca biomedica, come:

- Stabulario/Animal care
- Bio-Banking
- Laboratori di Neuroradiologia e Bioimaging
- Medicina nucleare e Radioterapia
- Unità Produttiva per le terapie innovative

Linee di ricerca della Fondazione

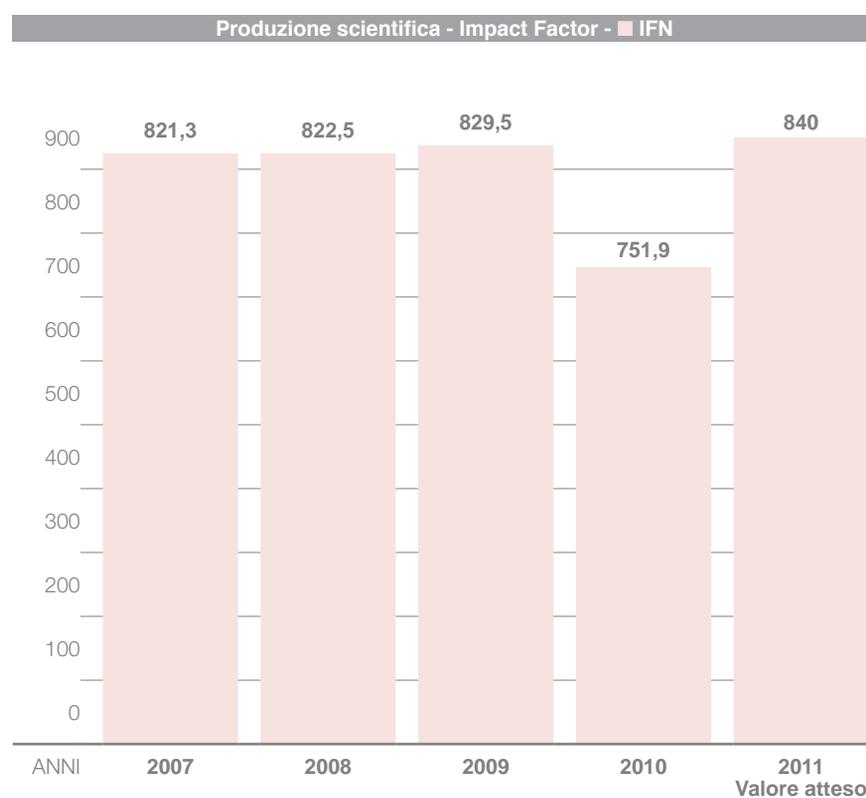
- LINEA DI RICERCA 1 - Epilessia
Responsabile: Silvana Franceschetti
- LINEA DI RICERCA 2 - Malattie dello sviluppo del cervello
Responsabile: Daria Riva
- LINEA DI RICERCA 3 - Patologia neurodegenerativa del sistema nervoso centrale
Responsabile: Fabrizio Tagliavini
- LINEA DI RICERCA 4 - Genetica, Patogenesi molecolare e terapie sperimentali delle malattie neurologiche ereditarie
Responsabile: Massimo Zeviani
- LINEA DI RICERCA 5 - Neuroimmunologia
Responsabile: Renato Mantegazza
- LINEA DI RICERCA 6 - Dolore neuropatico e Neuropatie periferiche
Responsabile: Giuseppe Lauria
- LINEA DI RICERCA 7 - Dolore neurogenico, cefalee e algie cranio-facciali
Responsabile: Gennaro Bussone
- LINEA DI RICERCA 8 - Malattie cerebrovascolari
Responsabile: Eugenio Agostino Parati
- LINEA DI RICERCA 9 - Neuroncologia
Responsabile: Gaetano Finocchiaro
- LINEA DI RICERCA 10 - Bioimaging
Responsabile: Maria Grazia Bruzzone
- LINEA DI RICERCA 11 - Terapie innovative in Neurochirurgia
Responsabile: Francesco Di Meco
- LINEA DI RICERCA 12 - Sviluppo tecnologico e Neurobiologia sperimentale
Responsabile: Roberto Spreafico
- LINEA DI RICERCA 13 - Neuroepidemiologia, Organizzazione e gestione della ricerca clinica, Scienze Sociali
Responsabile: Graziella Filippini

LABORATORI DI DIAGNOSTICA E DI RICERCA - Via Celoria, 11	
Laboratorio del sistema nervoso vegetativo	1.800 m ²
Laboratorio di Analisi del movimento	
Laboratorio di Patologia muscolare	
Laboratorio per lo studio delle neuropatie periferiche, dolore neuropatico ed innovazione cutanea	
Neuroimmunologia clinica, Malattie neuromuscolari e Immunologia	
Laboratorio di Neuropatologia generale	
Laboratorio di Neuroncologia	
Laboratorio di Neuropatologia ultrastrutturale	
Laboratorio di Analisi dei segnali	
Laboratorio di esplorazione funzionale del SNC	
Laboratorio di Diagnostica liquorale, Citofluorimetria e Citogenetica	
Laboratorio di Neurobiologia cellulare	
Ricerca e sviluppo UPTC	
Laboratorio di Neurogenetica medica	
Laboratorio di Neurosonografia	
Laboratorio di Imaging ad alto campo (MIRI 7T)	
LABORATORI DI DIAGNOSTICA E DI RICERCA - Via Amadeo, 42	
Diagnostica anticorporeale in Neuroimmunologia	1.100 m ²
Laboratorio di Immunologia molecolare e cellulare	
Laboratorio di Neurobiologia e Sinaptogenesi del sistema nervoso	
Laboratorio di Neuroimmunologia traslazionale	
Laboratorio di ricerca pre-clinica sclerosi multipla	
Laboratorio di Biochimica e Genetica delle demenze	
Laboratorio di ricerca pre-clinica sull'epilessia	
Laboratorio di Neuroanatomia dello sviluppo	
Laboratorio di Neuropatologia della corteccia	
Laboratorio di Neurofisiologia ed Epilettologia sperimentale	
Diagnostica molecolare delle malattie neurodegenerative ereditarie	
Genetica delle malattie neurodegenerative e metaboliche	
Laboratorio di Screening metabolico ed Enzimologia	
Laboratorio di Neuroncologia molecolare	
Laboratorio di Neuroimaging funzionale multimediale	
LABORATORI DI DIAGNOSTICA E DI RICERCA - Via Temolo, 4	
Laboratorio di Biologia della cellula muscolare	1.200 m ²
Laboratorio di Neuroanatomia e Patogenesi molecolare	
Diagnostica dei disturbi del movimento e disordini del metabolismo energetico	
Laboratorio di ricerca sperimentale sui disturbi del movimento e disordini del metabolismo energetico	
Laboratorio di modelli animali	
Laboratorio di ricerca sulle patogenesi della neurodegenerazione da accumulo di ferro	
LABORATORI DI RICERCA - Campus IFOM-IEO	
Laboratorio di Neuroncologia molecolare sperimentale	
Centro di Nanomedicina (nell'ambito del Consorzio CEV)	
Centro IPSEL - Besta - Via Mangiagalli, 3	
Centro Studi per ricerca in ambito socio-sanitario	180 m ²
Laboratorio per lo studio delle neuropatie periferiche, dolore neuropatico e innervazione cutanea	
Neuroepidemiologia	
Centro di Neuropsicologia	
Struttura organizzativa della Direzione Scientifica	
Direzione Scientifica	900 m ²
• Ufficio Programmazione e Monitoraggio dell'attività di Ricerca	
• Ufficio di Coordinamento e Segreteria di Direzione	
Servizio ricerca e sviluppo clinico	
SOSD Neurologia, Salute Pubblica e Disabilità	
Neuroepidemiologia	
Biblioteca	
Banche Biologiche	
Stabulario	

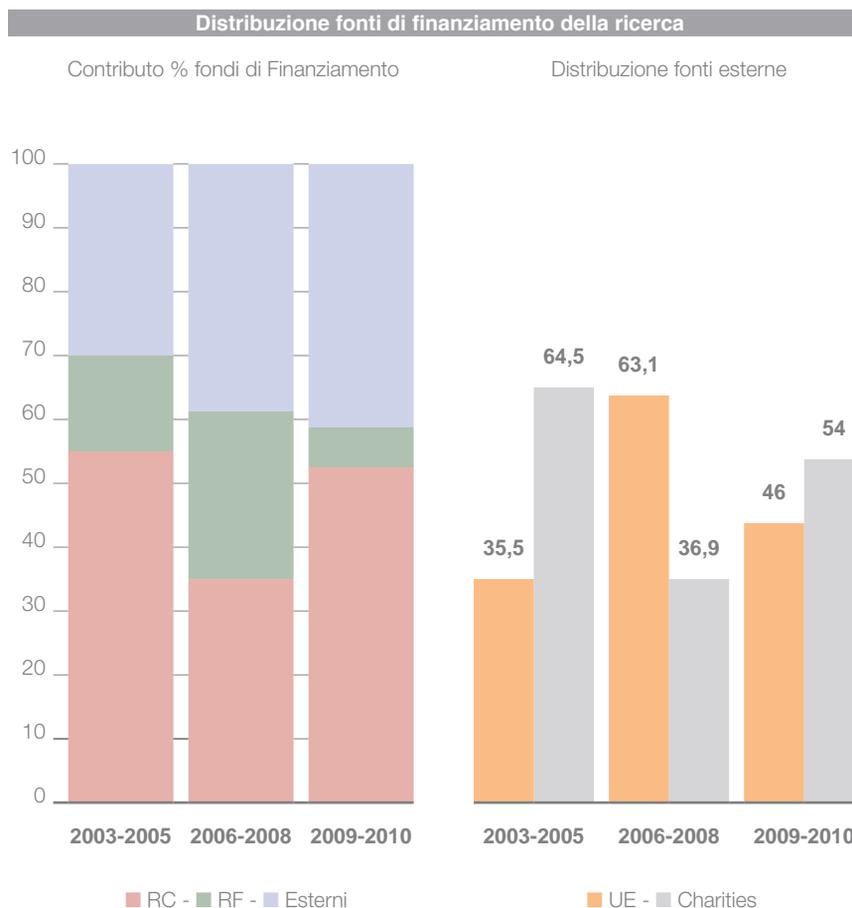
Andamento dell'attività di ricerca

L'attività di ricerca della Fondazione si è sviluppata in linea con le indicazioni strategiche riportate nel Piano Strategico triennale 2010-2012.

Tra gli indicatori della qualità della ricerca, il valore delle pubblicazioni scientifiche si è mantenuto a livello elevato rispetto al triennio 2009-2011.



La valutazione di merito calcolato sull'impact factor delle pubblicazioni è completato dall'attrazione di risorse a livello nazionale e internazionale, dalla qualità dell'intervento operativo come Ricerca clinica, Ricerca sanitaria e Ricerca socio-sanitaria e dell'aderenza dell'attività assistenziale alle linee di ricerca strategiche dell'Istituto.

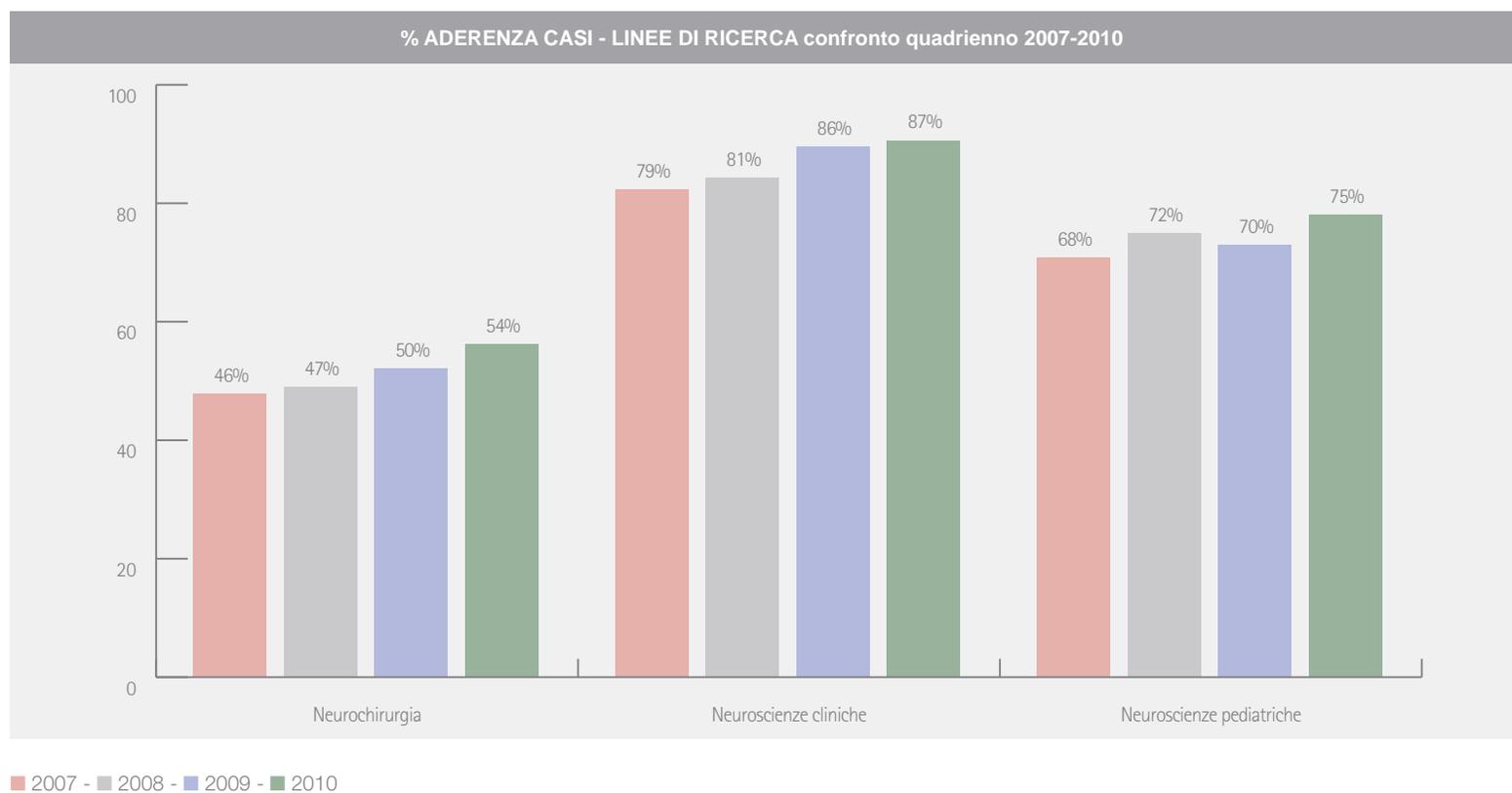


Va rilevato che l'incremento di produttività scientifica si è ottenuto con risorse di personale di ruolo e logistiche. Sia nel triennio 2006-2008 che in questo, vi è stato un costante incremento di attrazione di risorse per la ricerca da sponsor nazionali, ma soprattutto internazionali ed europei. Nell'ambito dei progetti quadro europei, infatti, la Fondazione è coordinatrice di 5 progetti strategici e partecipa come Unità Operativa in altri 11. A livello nazionale partecipa attivamente a numerose reti collaborative nell'ambito delle Neuroscienze. È stata tra i fondatori della Alleanza-Rete delle Neuroscienze cliniche e riabilitative. Anche gli indicatori di ricerca clinica e sanitaria indicano un costante incremento soprattutto dei nuovi filoni istituzionali: i trial clinici indipendenti, i percorsi diagnostici e terapeutici di eccellenza, le linee guida, i registri di malattia, i brevetti, la ricerca socio-sanitaria volta alla definizione di nuovi indicatori di disabilità nella diverse fasi della vita, predittivi di nuove linee strategiche di prevenzione e cura.

Analisi congruenza attività sanitaria – linee di ricerca Confronto quadriennio 2007-2010

Tale analisi è stata effettuata dalla Fondazione nel quadriennio 2007-2010. Per ciascuna Unità Operativa di ricovero ci si è prefissi di verificare l'aderenza alle 13 linee di ricerca della Fondazione:

1. Epilessia
2. Malattie dello sviluppo del cervello
3. Patologia neurodegenerativa
4. Genetica, malattie e terapie
5. Neuroimmunologia
6. Dolore neuropatico
7. Algie cranio-facciali
8. Malattie cerebrovascolari
9. Neuroncologia
10. Bioimaging
11. Terapie innovative in NCH
12. Sviluppo tecnologico
13. Neuroepidemiologia



Alta formazione

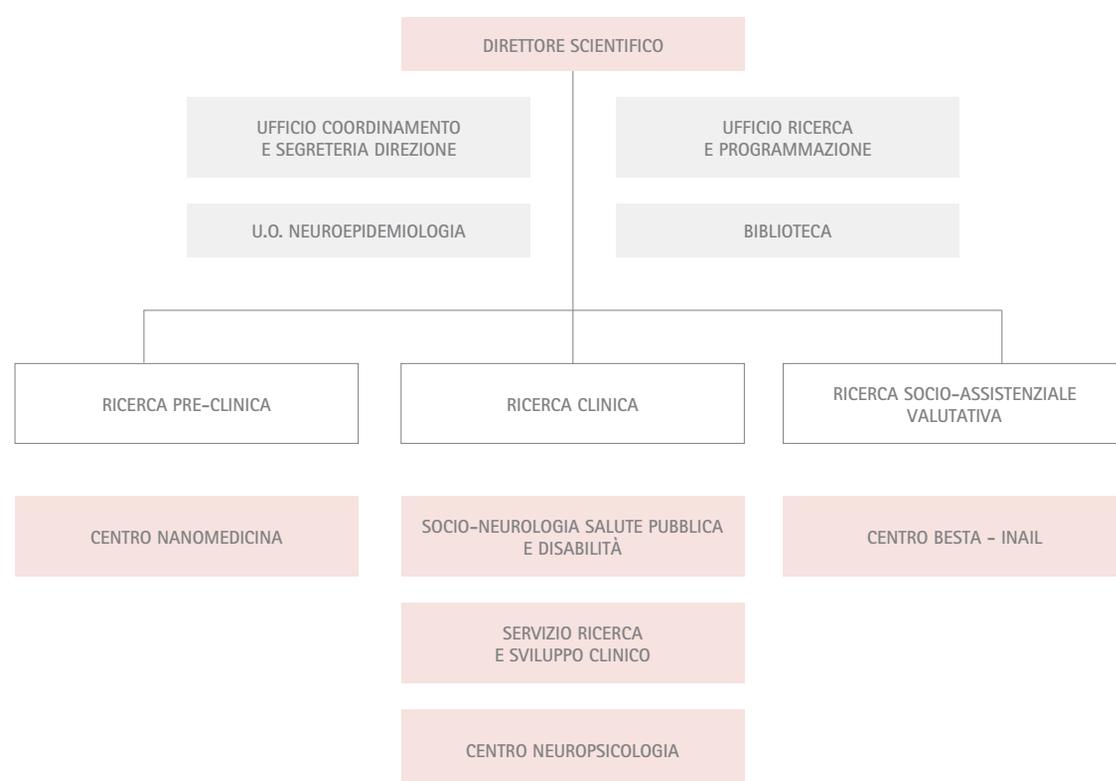
L'Istituto ha sempre svolto un'importante ed intensa attività formativa nell'ambito specifico delle Neuroscienze, promuovendo la crescita culturale, professionale ed umana del ricercatore ai vari livelli. In quest'ottica sono attive ormai da anni convenzioni con numerose Scuole di Specializzazione, Dottorati di Ricerca e Master universitari di II livello. Siamo inoltre Centro di Formazione Europeo coordinando alcuni progetti MARIE-CURIE nell'ambito dello scambio di giovani ricercatori europei.

Dal 2005 l'Istituto finanzia annualmente due borse di studio nell'ambito del Dottorato di Ricerca in Medicina Molecolare e Traslazionale (DIMET) – Università di Milano Bicocca. Ad oggi hanno concluso il loro percorso formativo 8 ricercatori.

Nell'anno 2010 si è portata a termine la prima fase di definizione della collaborazione tra la nostra Fondazione e la Clinica neurologica Salpêtrière Università Pierre e Marie Curie di Parigi, e con l'Institute de Cerveau et de la Moelle Epinière - ICM, collaborazione formalizzata con delibera del CdA del 6/07/2010. Ciò prevede l'attivazione di un PhD per 3 medici neurologi esperti in ricerca traslazionale e un Master per 2 infermieri professionali specificamente dedicati alla ricerca clinica e traslazionale. Tale progetto è finanziato con una quota dei fondi 5x1000 dell'anno 2009.

La Direzione Scientifica

Direttore Scientifico: Ferdinando Cornelio





Direttore Unità Operativa
Graziella Filippini

Alessandra Solari

Deidre Beecher
Filippa Liliana Cocco
Chiara Falcone
Rita Farina
Giuseppina Ferrari
Andrea Veronica Fittipaldo
Andrea Giordano
Irene Tramacere

Maria Angela Farinotti

Sara Nuzzo



Attività di ricerca

Le attività di questa Unità Operativa sono trasversali a tutto l'Istituto ed includono la progettazione e la conduzione di ricerche finalizzate ad individuare e applicare gli interventi più appropriati nella prevenzione, diagnosi e cura delle malattie neurologiche nelle seguenti aree:

- trial clinici indipendenti: dieci trial randomizzati per la verifica di efficacia di trattamenti e tecnologie innovative per diverse malattie neurologiche, tra cui sclerosi multipla, tumori cerebrali, sclerosi laterale amiotrofica, atassia di Friedreich, malattia di Charcot-Marie-Tooth, e miastenia. Tre trial sono relativi ad interventi complessi e costituiscono un settore della ricerca di assoluta innovazione;
- studi osservazionali: studi di coorte per la costruzione di indicatori prognostici per i tumori cerebrali e l'epilessia temporale, e studi caso-controllo finalizzati alla ricerca dei fattori di rischio per la sclerosi multipla, i tumori cerebrali e alcune malattie rare;
- Percorsi Diagnostico Terapeutici Assistenziali (PDTA): coordinamento di gruppi multidisciplinari della Fondazione per la preparazione di 6 PDTA disponibili sul sito web dell'Istituto;
- validazione e sperimentazione di misure di outcome clinico: validazione linguistica e clinimetrica di questionari/scale

per la misura degli outcome clinici, outcome surrogati, outcome nelle malattie rare, misure di outcome orientate al paziente con sclerosi multipla. È attivo un progetto internazionale che vede la partecipazione di cinque paesi europei ed un partner australiano, atto a valutare le preferenze di ruolo e la partecipazione delle persone con sclerosi multipla alle decisioni mediche;

- base editoriale del gruppo Cochrane Sclerosi Multipla: produzione di revisioni sistematiche sull'efficacia dei trattamenti e sulla accuratezza dei test diagnostici pubblicate in *The Cochrane Library*. La finalità principale è di fornire sintesi, indipendenti e di alta qualità metodologica, dei risultati disponibili in letteratura, utili ai clinici, ai ricercatori, ai pazienti ed ai policy makers;
- registri di malattia: costruzione e gestione di database clinici e di ricerca e interrogazione delle banche dati biomediche. Il Registro Tumori, operante dal 1997, ne è il principale esempio. Raccoglie tutti i casi annui di tumori del sistema nervoso, maligni o benigni, dell'età adulta e pediatrica (circa 900 casi/anno) e opera con un follow-up attivo per la verifica della progressione del tumore e la sopravvivenza dei pazienti. Il database è al centro di un network oncologico, fornendo dati per le attività di ricerca

al Dipartimento di Neuroncologia della Fondazione e ai Registri Tumori Italiani di popolazione.

Prospettive

Le attività di ricerca si svilupperanno nei settori principali di:

- epidemiologia clinica valutativa: completamento e nuovi trial clinici indipendenti e revisioni sistematiche di efficacia degli interventi e di accuratezza dei test diagnostici per le malattie neurologiche. In collaborazione con le Direzioni saranno organizzati audit clinici e valutazioni degli indicatori di processo e di esito dei PDTA della Fondazione;
- studi osservazionali: completamento degli studi di coorte e caso-controllo su sclerosi multipla e tumori cerebrali;
- validazione e sperimentazione di misure di outcome: proseguiranno la sperimentazione e validazione di misure funzionali cliniche per la sclerosi multipla e i tumori cerebrali. Le sperimentazioni saranno condotte all'interno di studi clinici controllati e con la attiva partecipazione dei pazienti;
- database clinici e registri di malattia: proseguimento del Registro Tumori della Fondazione e attivazione del Registro Demenze della ASL di Milano;
- l'Unità continuerà la sua funzione di collaborazione con il Servizio di Ricerca clinica della Fondazione per gli aspetti metodologici e di analisi statistica degli studi clinici randomizzati e degli studi osservazionali.

Studio prospettico di popolazione per la condivisione tra Medici di Medicina Generale (MMG), Centri di 1° e 2° livello di un PDTA per i pazienti con demenza

Lo scopo del PDTA è fornire indicazioni concrete per ottimizzare diagnosi, trattamento, riabilitazione e supporto socio-assistenziale delle demenze, da parte sia dei MMG, sia degli specialisti, sia di altre professioni sanitarie, con l'aiuto di Associazioni di volontariato, tenendo conto delle risorse cittadine, da impiegare con il miglior possibile rapporto costo/efficacia.

Il progetto avrà un'importante rilevanza epidemiologica, socio-sanitaria ed economica delle demenze per il SSN, soddisfacendo inoltre la richiesta della Regione Lombardia di ottimizzare e qualificare interventi integrati finalizzati a garantire la continuità e l'unitarietà del PDTA (Decreto n. 9942 del 5/10/2009). Infine l'Unità con tale sperimentazione potrà fornire un fondamentale contributo metodologico a livello delle strutture sanitarie della ASL di Milano che partecipano al progetto.



Responsabile
Francesco Stellacci

Patrizia Andreozzi
Silke Krol
Maria Pelliccia
Fernanda Sousa

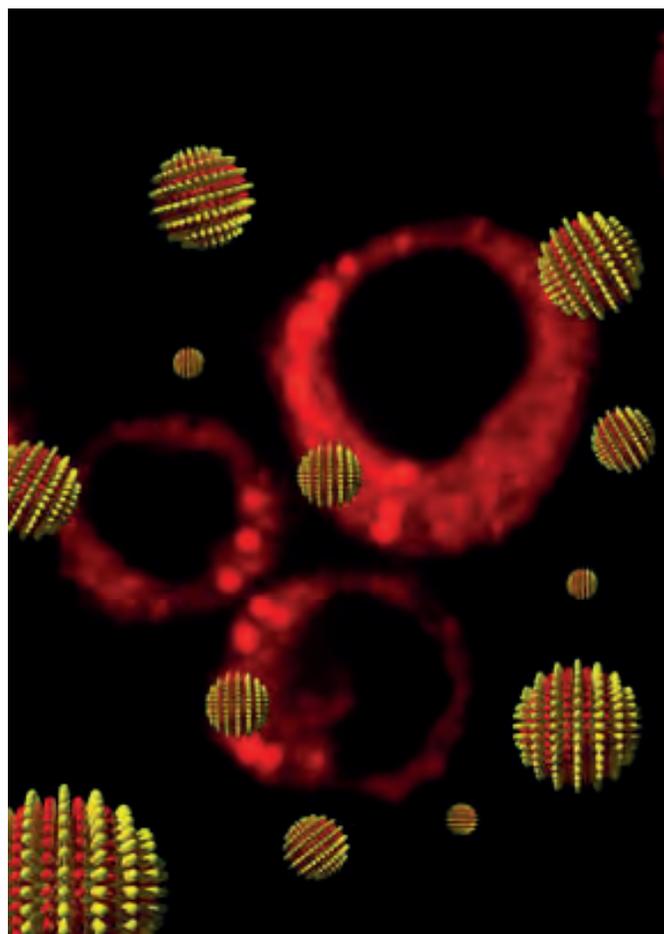
Le Nanoscienze sono uno dei settori tecnologicamente più evoluti, particolarmente orientati all'applicazione traslazionale con la creazione e l'utilizzo di nuovi materiali in grado di interagire con il sistema nervoso, così da creare nuovi strumenti diagnostici e terapeutici. Su proposta della Direzione Scientifica la Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta ha approvato l'utilizzo dei fondi derivanti dal 5x1000 dell'anno 2006 e parte del 2007 alla creazione del Centro di Nanotecnologia. Pertanto il Centro di Nanomedicina presso la Fondazione Besta rappresenta una forma di incubatore di un'infrastruttura di enorme sviluppo per l'attuale e futura ricerca pre-clinica.

Attività di ricerca

- Sono stati effettuati studi di nanoparticelle striate, per capire come interagiscono potenzialmente con i virus (adeno e lenti-virus) ribassando il rischio di infezione: le nanoparticelle vengono mescolate con il virus. Successivamente le cellule renali vengono trattate con il virus per misurare il livello di espressione di un gene reporter.
- Sviluppo e caratterizzazione di nanoparticelle striate con un nucleo magnetico: le nanoparticelle striate di solito non sono visibili in risonanza magnetica; con la nuova generazione è possibile visualizzare e seguire le nanoparticelle in vivo; pertanto le stesse sono state caratterizzate in cellule per le loro proprietà magnetiche dopo un'iniezione cerebrale in topi vivi.
- Infine le nanoparticelle d'oro radioattive con tre strati (polimeri e albumina) sono state sviluppate per sciogliere aggregati di proteine prioniche e sono state iniettate in ratti vivi per valutare la loro distribuzione, misurata in tempi diversi, nel corpo (collaborazione con Dr. Kreyling, Helmholtz-Institute, Monaco di Baviera, Germania). Le stesse nanoparticelle sono studiate per il passaggio della barriera ematoencefalica in vitro.

Progetti Finanziati:

- CariPisa (02/2011-02/2013): Role of multilayer nanoencapsulation, anti-inflammatory nanostructures, and selective nanoparticle-guided homing in human islet transplantation for the treatment of type 1 diabetes
Coordinatore: Prof. P. Marchetti
Collaboratore: Dr. S. Krol (140.000 euro per il Besta)
- Ministero della Salute (2011-2013):
Novel approaches to imaging and treatment of epilepsy: virus-like "striped" nanoparticles
PI: Prof. Stellacci
Collaboratore: Dr. S. Krol
(498.000 euro per il Besta)
- MIUR-FIRB (2011-2015): Approcci nanotecnologici per la teragnostica dei tumori
Coordinatore: Prof. M. Prato
Collaboratore: Dr. S. Krol
(303.000 euro; progetto in collaborazione con IFOM))
- FP7 ERC-2010-Advanced Investigator Grant (07/2011-07/2016):
Molecular nanotechnology for Life science applications: Quantitative Interactomics for Diagnostics, PROteomics and Quantitative Oncology (QUIDPROQUO)
Coordinatore: Prof. G. Scoles
Consulente scientifico: Dr. S. Krol.



Prospettive

Le nanoparticelle strutturate sembrano avere il potenziale di infettare le cellule target con virus per tempi lunghi, anche in un ambiente tossico per la struttura virale. I nuovi studi sono focalizzati sull'uso delle nanoparticelle d'oro come vettori per la terapia genetica.

La nuova generazione di nanoparticelle magnetiche verrà usata per marcare e monitorare cellule staminali iniettate nelle zone colpite da infarto cerebrale e per localizzare le aree epilettogene.

Le nanoparticelle d'oro verranno modificate in relazione alla loro dimensione. Cellule endoteliali isolate da diverse regioni del cervello, marcate con nanoparticelle, verranno utilizzate per analizzare i siti di rottura della barriera ematoencefalica.

La superficie delle nanoparticelle verrà ricoperta con peptidi modificati allo scopo di ridurre gli aggregati proteici di alfa-synucleine nella malattia di Parkinson o di beta amiloide nella malattia di Alzheimer.



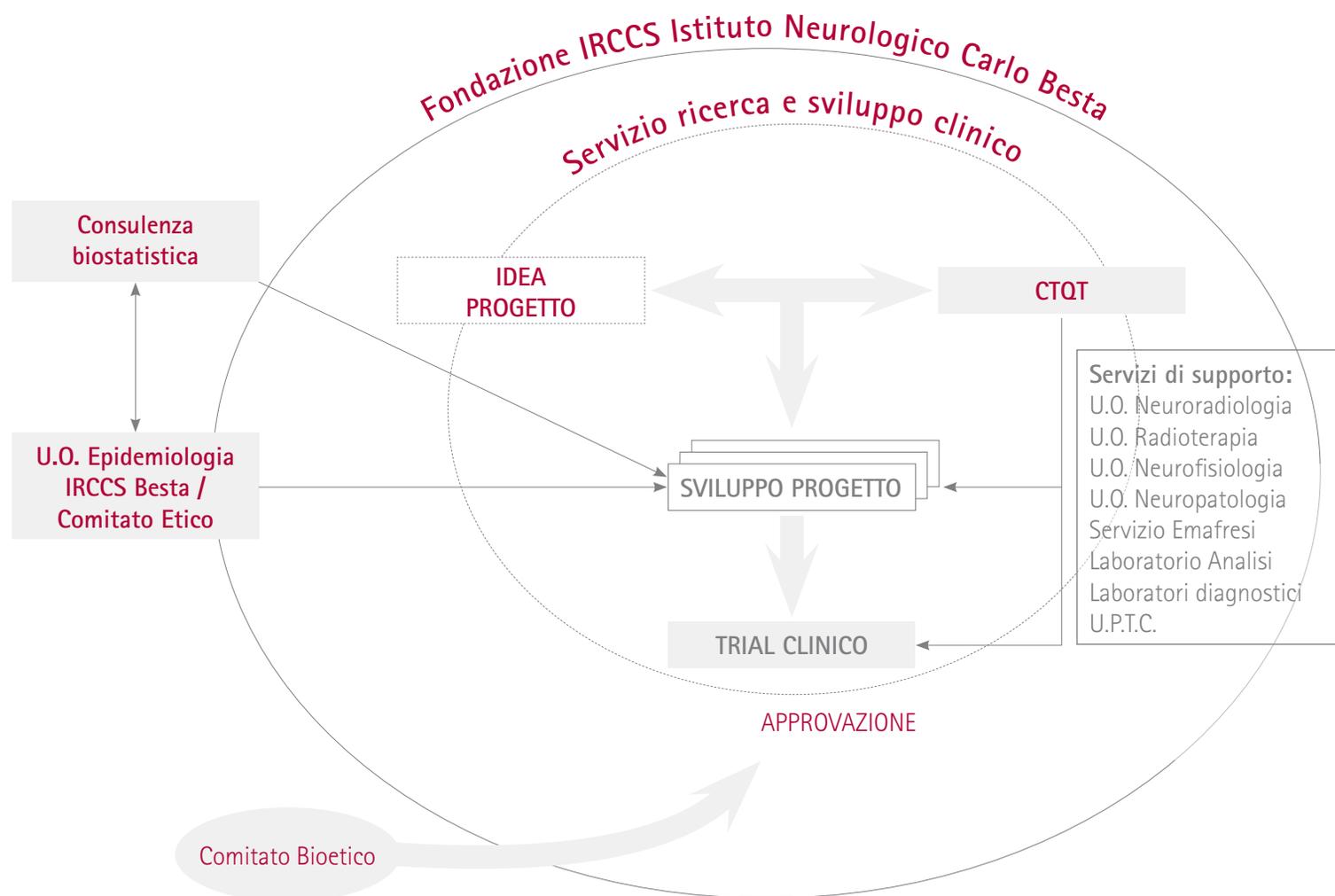


Il percorso di un trial no-profit dopo la riorganizzazione del Servizio ricerca e sviluppo clinico

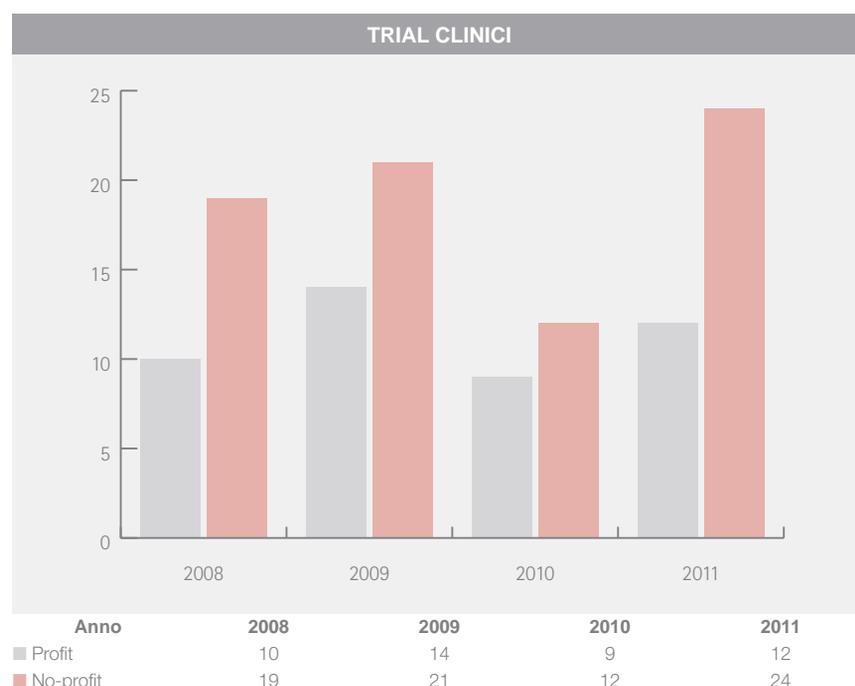
Servizio di ricerca e sviluppo clinico

A partire dal secondo semestre 2009 ha avuto inizio il processo di riorganizzazione del Servizio di ricerca e sviluppo clinico della Fondazione – Responsabile Dr. Renato Mantegazza. Nell'ultimo anno, in particolare, il Servizio di ricerca e sviluppo clinico ha promosso:

- l'istituzione del Clinical Trial Quality Team (CTQT), composto da personale multidisciplinare sia interno che esterno alla Fondazione, con la finalità di assistere e supportare i ricercatori nella conduzione delle sperimentazioni cliniche no-profit;
- l'attivazione di una consulenza di statistica con il Dipartimento di Biostatistica dell'Università degli Studi di Pavia, che ha permesso di fornire un supporto sia statistico che metodologico ai ricercatori nella fase di stesura degli studi clinici e progetti di ricerca, in collaborazione con la U.O. di Neuroepidemiologia della Fondazione.



La nuova struttura del Servizio di ricerca e sviluppo clinico ha permesso di fornire ai ricercatori un sostegno sia dal punto di vista amministrativo che scientifico, in tutte le fasi dello studio clinico o del progetto di ricerca (disegno, stesura della documentazione relativa allo studio, presentazione dello studio/progetto al Comitato Etico per approvazione, attivazione di convenzioni specifiche, realizzazione e conduzione dello studio/progetto presso l'Istituto), fino alla pubblicazione dei dati. Questo supporto organizzativo ha comportato un notevole incremento dei trial no-profit promossi dalla Fondazione, come si evince dal grafico.



Eritropoietina e sclerosi laterale amiotrofica Lo studio EPOS

PROGETTO FINANZIATO CON I FONDI 5 x 1000

Responsabile: Giuseppe Lauria

La Sclerosi Laterale Amiotrofica (SLA) è una malattia degenerativa del sistema nervoso, la cui incidenza varia da 2 a 5 casi per 100.000 abitanti/anno. In Italia si registrano circa 1.000 nuovi casi di malattia l'anno e ci sono circa 5.000 persone colpite dalla malattia. La SLA è considerata una malattia rara, ma l'impatto sulla vita delle persone malate, dei loro familiari e della comunità è tale da renderla una delle patologie di maggiore importanza in medicina.

La Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta ha permesso di disegnare, avviare e condurre lo studio dal titolo *Safety and Efficacy of Erythropoietin in Amyotrophic Lateral Sclerosis: a randomized, placebo-controlled clinical trial (EPOS trial)*, grazie allo stanziamento di fondi 5x1000. Il Comitato Etico della Fondazione ha esaminato ed approvato il progetto in data 4 novembre 2009.

Si tratta di una sperimentazione clinica indipendente, disegnata sulla base dell'esperienza maturata nel progetto pilota pubblicato nel 2009. Il suo obiettivo è comprendere se l'eritropoietina è in grado di modificare il decorso della malattia. Lo studio EPOS è stato avviato nel luglio 2010 presso l'Istituto Neurologico Besta ed ha coinvolto altri 25 Centri Neurologici Ospedalieri ed Universitari in tutto il territorio nazionale, offrendo quindi la possibilità a pazienti residenti in quasi tutte le regioni italiane di partecipare alla sperimentazione.

Il 30 novembre 2011 è stata chiusa la randomizzazione, essendo stati inclusi nello studio 203 pazienti. Questo numero ci permetterà di eseguire un'adeguata analisi di efficacia.

La sperimentazione si concluderà nel maggio 2013 ed i risultati finali saranno resi disponibili entro i 3 mesi successivi.



Responsabile
Matide Leonardi

Jerome Bickenbach
Milda Cerniauskaite
Venusia Covelli
Eleni Koutsogeorgou
Paolo Meucci
Marco Pagani
Rui Quintas
Alberto Raggi
Davide Sattin
Silvia Schiavolin

Antonio Malafarina

Ambra Giovannetti

Paola Bucciarelli
Mick Power

Anna Moiana
Barbara Maistrello



Attività di ricerca

L'attività di ricerca della SOSD Neurologia, Salute Pubblica e Disabilità si sviluppa prevalentemente su tre linee.

Progetti di public health:

- invecchiamento/ageing, sui determinanti di salute e disabilità nell'invecchiamento, che evidenzierà come i fattori legati all'ambiente fisico ed alle reti sociali possano spiegare il livello di salute e di qualità di vita delle persone;
- child health research.

Ricerca su salute e disabilità nelle malattie neurologiche:

- si è concluso il progetto europeo MURINET, nel quale sono state raccolte informazioni sulla disabilità di pazienti con epilessia e stroke, mentre è in corso il progetto europeo PARADISE, nel quale saranno raccolte informazioni su pazienti con epilessia, stroke, sclerosi multipla, emicrania e malattia di Parkinson.

Ricerca sui disturbi della coscienza:

- stato vegetativo e stato di minima coscienza;
- progetto nazionale CCM (2009-2010) Funzionamento e Disabilità negli SV e SMC, in cui sono stati coinvolti 78 centri italiani. Tale studio ha permesso di identificare dati di prevalenza relativi ad eziologia, uso di dispositivi, consumo di farmaci, presenza di menomazioni fisiche e profilo di disabilità. Parallelamente è stato possibile ottenere un quadro del carico assistenziale e del burden di operatori e familiari;
- progetto nazionale CCM PRECIOUS, 2010-2012 in cui il Besta è partner.

Di particolare rilevanza è, infine, lo start-up del Centro Ricerche sul Coma, CRC, progetto finanziato dalla Regione Lombardia, che posiziona la SOSD e la Fondazione Istituto Besta in una posizione di assoluta avanguardia a livello nazionale ed internazionale nello studio dei disturbi della coscienza e che vede la collaborazione interdipartimentale ed interdisciplinare e l'integrazione di competenze differenti, dal neuroimaging, alla neurofisiologia, dalla neurologia clinica di base alla fisiatria.

Prospettive

Nei prossimi anni la SOSD Neurologia, Salute Pubblica e Disabilità proseguirà il suo impegno nell'ambito di:

- public health, sia sul versante di child health research (con la prosecuzione del progetto RICHE), sia per quello degli studi di ageing (con la prosecuzione del progetto COURAGE), sia ancora su quello di iniziative con il WHO CC Centro Collaboratore Italiano OMS su ICF, ICD 11, invalidità e punto unico di accesso;
- salute e disabilità nelle malattie neurologiche; rientrano in quest'area i progetti di ricerca europei, italiani e le sperimentazioni spontanee che porteranno, nei prossimi anni, a definire in maniera ancora più precisa come le malattie neurologiche colpiscono gli individui non solo in termini di riduzione di salute, ma anche in termini di limitazione nelle attività di vita quotidiana e produttività lavorativa;
- prosecuzione degli studi sui disturbi della coscienza e intensificazione delle attività del Centro Ricerche sul Coma.

Centro Studi INAIL - Besta

Responsabile: Graziano Arbosti

Il Centro Studi è nato nel 2009 presso la sede dell'INAIL di via Mangiagalli, 3, a Milano. Il Centro offre i seguenti servizi:

- Servizio per la ricerca socio-sanitaria
- Turismo accessibile ed inclusivo e Riabilitazione
- Centro per le neuropatie periferiche ed il dolore neuropatico
- Neuroepidemiologia – Centro Cochrane Multiple Sclerosis
- Neurologia cognitiva e comportamentale.

Nello specifico la ricerca socio-sanitaria ha attivato i seguenti progetti:

- istituzione del Punto Informativo neuroncologico PINO, in collaborazione con AIMAC nell'ambito del Progetto *Informa Cancro*;
- Progetto *Costi sociali e bisogni assistenziali nelle malattie rare*, in collaborazione con IAS, UNIAMO, Orphanet e Farindustria;
- Progetto di integrazione socio-sanitaria ed assistenziale per la presa in carico di persone con malattia di Parkinson giovanile in RSA;
- Progetto Ministeriale *Tutela della Salute nei luoghi di lavoro per la riammissione al lavoro di portatori di tumori neurologici*;
- Progetto cure termali di persone con patologie della colonna;
- nell'ambito del bando di ricerca 2010 dell'INAIL, il progetto dal titolo *Sclerosi multipla; disabilità e lavoro: progetto nazionale per lo sviluppo di protocolli di analisi basato sulla Classificazione Internazionale del Funzionamento della Disabilità e della Salute (ICF), dell'interazione persona-ambiente di lavoro, finalizzato al reinserimento e mantenimento lavorativo e sociale*;
- valutazione dei bisogni e le attività per il tempo libero nei pazienti con disabilità neurologica;
- *Neurological Disability and Needs for Leisure Time Activities*.

Nell'ambito del Tavolo Salute EXPO 2015, sono stati avviati 3 progetti:

- *Prevenire la Demenza di Alzheimer con l'Alimentazione*;
- *Per un EXPO FRUIBILE ed INCLUSIVO: dalla conoscenza dei bisogni alla partecipazione*;
- *La Città dell'Alimentazione Sana e Sostenibile*.



Fondazione IRCCS
Istituto Neurologico Carlo Besta

Dipartimenti e Unità Operative

Dipartimento di Neuroscienze cliniche

	Gennaro Bussone
Neurologia I Disturbi del movimento	Alberto Albanese
Neurologia II Neuroncologia	Andrea Salmaggi
Neurologia III Cefalee	Gennaro Bussone
SOSD Neuromodulazione del dolore	Massimo Leone
Neurologia IV Neuroimmunologia e Malattie neuromuscolari	Renato Emilio Mantegazza
SOSD Neuroimmunologia clinica e Malattie neuromuscolari	Carlo Antozzi
Neurologia VIII Neuroncologia molecolare	Gaetano Finocchiaro
SOSD Neuropatie degenerative centrali e periferiche	Davide Pareyson
Neurologia IX Malattie cerebrovascolari	Eugenio Parati
UPTC Unità Produttiva per Terapie Cellulari	Eugenio Parati

Dipartimento di Diagnostica e Tecnologia applicata

	Roberto Spreafico
Neurologia V Neuropatologia	Fabrizio Tagliavini
Neurologia VI Neurofisiopatologia ed Epilettologia diagnostica	Silvana Franceschetti
SOSD Ingegneria biomedica	Ferruccio Panzica
Neurologia VII Epilettologia clinica e Neurofisiologia sperimentale	Roberto Spreafico
SOSD Neuroanatomia e Patogenesi molecolare	Giorgio Battaglia
SOSD Neurofisiologia ed Epilettologia sperimentale	Marco De Curtis
Neurogenetica molecolare	Massimo Zeviani
Laboratorio di Patologia clinica e Genetica medica	Franco Taroni
SOSD Genetica delle malattie neurodegenerative e metaboliche	Franco Taroni
Neuroradiologia	Maria Grazia Bruzzone
SOSD Neuroradiologia interventzionale	Elisa Ciceri

Dipartimento di Neurochirurgia

	Carlo Lazzaro Solero
Neurochirurgia I	Francesco Di Meco
Neurochirurgia II	Carlo Lazzaro Solero
SOSD Neurochirurgia mini-invasiva vascolare ed endoscopica	Paolo Ferroli
SOSD Neurochirurgia spinale	Carlo Visintini
Neurochirurgia III	Angelo Franzini
SOSD Neurochirurgia pediatrica	Laura Grazia Valentini
SOSD Chirurgia del dolore e della spasticità	Ivano Dones
Radioterapia	Laura Fariselli
Neuroanestesia e Rianimazione	Dario Caldiroli

Dipartimento di Neuroscienze pediatriche

	Daria Riva
Neuropsichiatria infantile	Nardo Nardocci
SOSD Malattie metaboliche genetiche e neurodegenerative	Graziella Uziel
Neurologia dello sviluppo	Daria Riva



Direttore Dipartimento
Gennaro Bussone



Al Dipartimento afferiscono:

- U.O. Neurologia I – Disturbi del movimento
- U.O. Neurologia II – Neuroncologia
- U.O. Neurologia III – Cefalee
- U.O. Neurologia IV – Neuroimmunologia e Malattie neuromuscolari
- U.O. Neurologia VIII – Neuroncologia molecolare
- U.O. Neurologia IX – Malattie cerebrovascolari
- SOSD Neuropatie degenerative centrali e periferiche
- SOSD Neuroimmunologia clinica, Malattie neuromuscolari e Immunoterapia
- SOSD Neuromodulazione del dolore
- Servizio dipartimentale di Neuropsicologia clinica

L'Istituto Neurologico è stato concepito fin dalla sua fondazione come un Dipartimento di Neuroscienze, con un'intuizione che ha permesso di riunire in un'unica struttura tutte le competenze delle neuroscienze, dalla ricerca di base alla ricerca clinica, dalla clinica neurologica alla neurochirurgia, dalla neuropsichiatria infantile alla neuroradiologia.

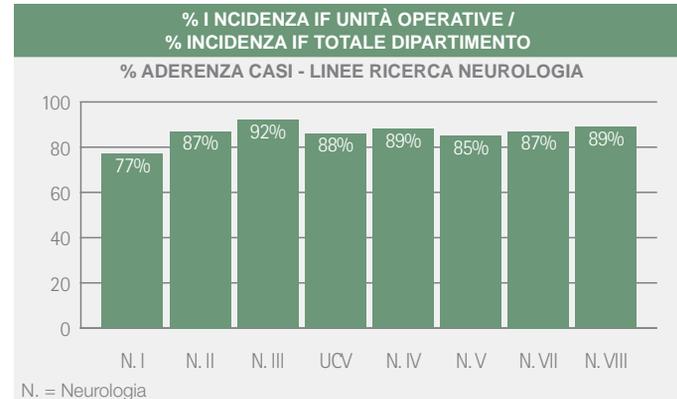
La struttura dipartimentale favorisce l'integrazione di conoscenze specifiche per un approccio completo ai problemi diagnostici e terapeutici della neurologia clinica. Aspetto qualificante dell'attività

del Dipartimento è la dimensione collaborativa che consente un approccio multidisciplinare alla patologia neurologica. L'obiettivo che si pone il Dipartimento di Neuroscienze cliniche è quello di rispondere al bisogno di salute del cittadino utente secondo criteri di qualità, efficienza e professionalità, avendo come valore di riferimento la centralità della persona che si rivolge al Dipartimento da paziente per ottenere una diagnosi possibilmente definitiva, un trattamento terapeutico il più aggiornato ed efficace possibile e un'assistenza adeguata. Per raggiungere questo obiettivo il Dipartimento di Neuroscienze cliniche, tenuto conto delle potenzialità già presenti e delle prospettive di sviluppo derivate dalla ricerca clinica e di base, deve essere il momento di sintesi tra ricerca e clinica. Lo sviluppo della neurobiologia ha messo a disposizione della neurologia nuove metodiche che hanno significativamente mutato l'approccio alla diagnostica e alla terapia delle malattie neurologiche. Ciò richiede da parte del neurologo uno sforzo costante di approfondimento scientifico, teso al buon uso delle nuove risorse esistenti e all'utilizzo di metodiche innovative generando una nuova cultura clinica neurologica.

ANNO 2010 PAZIENTI CON ETÀ SUPERIORE A 18 ANNI DIMESSI CON DRG MEDICI	
Numero di pazienti	2.864
Peso medio dei drg	0,8475
Durata media della degenza	7,5
Numero pazienti residenti fuori regione	1.665

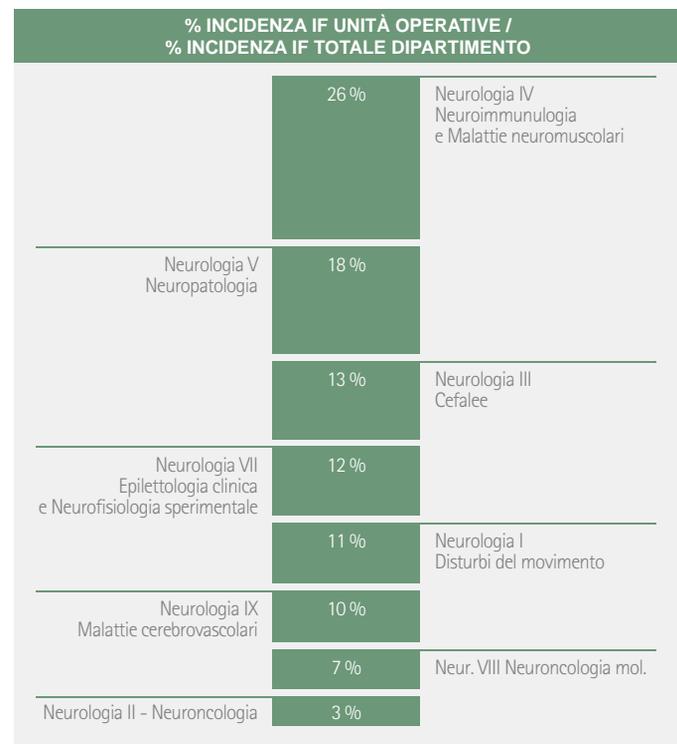
ANNO 2010 DRG MEDICI PIÙ FREQUENTI IN PAZIENTI CON ETÀ SUPERIORE A 18 ANNI				
DRG	Descrizione	Casi	Deg. media	Residenti fuori regione
012	Malattie degenerative del sistema nervoso	638	8,6	57%
011	Neoplasie del sistema nervoso senza CC	317	6,6	58%
522	Abuso o dipendenza da alcool/farmaci con terapia riabilitativa senza CC	296	8,5	59%
013	Sclerosi multipla e atassia cerebellare	291	8,5	57%
035	Altre malattie del sistema nervoso senza CC	222	6,3	64%
563	Convulsioni età >17 anni senza CC	104	5,9	57%
019	Malattie dei nervi cranici e periferici senza CC	85	7,0	61%
467	Altri fattori che influenzano lo stato di salute	74	2,0	64%
410	Chemioterapia senza dia. secondaria di leucemia acuta (solo per ricoveri in DO)	68	3,7	63%
010	Neoplasie del sistema nervoso con CC	66	9,1	47%
017	Malattie cerebrovascolari aspecifiche senza CC	56	8,9	68%
034	Altre malattie del sistema nervoso con CC	53	7,9	49%
564	Cefalea età >17 anni	52	6,1	56%
243	Affezioni mediche del dorso	44	7,8	59%
561	Infezioni non batteriche del sistema nervoso eccetto meningite virale	37	8,7	70%
045	Malattie neurologiche dell'occhio	32	7,7	63%
524	Ischemia cerebrale transitoria	32	7,3	47%
014	Emorragia intracranica o infarcocerebrale	32	8,5	47%
429	Disturbi organici e ritardo mentale	29	7,3	62%

ANNO 2010 DIAGNOSI PIÙ FREQUENTI NEI DRG MEDICI IN PAZIENTI CON ETÀ SUPERIORE A 18 ANNI				
Cod	Descrizione diagnosi	Casi	Deg. media	Residenti fuori regione
305	Abuso di droghe senza dipendenza	305	8,4	60%
191	Tumori maligni dell'encefalo	235	7,5	57%
340	Sclerosi multipla	182	8,0	55%
333	Altre malattie extrapiramidali e altri disturbi con movimenti anomali	166	8,6	59%
437	Altri e mal definiti disturbi circolatori dell'encefalo	156	5,7	57%
332	Morbo di Parkinson	117	9,8	57%
345	Epilessia	117	6,2	54%
331	Altre degenerazioni cerebrali	82	7,9	52%
335	Malattie delle cellule delle corna anteriori	80	7,3	59%
V64	Persone che ricorrono ai servizi sanitari per interventi specifici non eseguiti	72	2,0	64%
334	Malattie spinocerebellari	59	8,7	54%
341	Altre malattie demielinizzanti del sistema nervoso centrale	50	9,9	68%
237	Tumori di comportamento incerto delle ghiandole endocrine e del sistema nervoso	49	5,5	63%
198	Tumori maligni secondari di altre sedi specifiche	47	7,4	51%
239	Tumori di natura non specificata	36	6,6	58%



IMPACT FACTOR DIPARTIMENTO DI NEUROSCIENZE CLINICHE TRIENNIO 2008-2010

	IF 2008-2010
Totale Istituto	2.394,35
Totale Neurologie	749,696
Neurologia I Disturbi del movimento	112,664
Neurologia II Neurooncologia	35,53
Neurologia III Cefalee	137,796
Neurologia IV Neuroimmunologia e Malattie neuromuscolari	285,906
Neurologia VIII Neurooncologia molecolare	72,06
Neurologia IX Malattie cerebrovascolari	105,74



INCIDENZA IF DIPARTIMENTO DI NEUROSCIENZE CLINICHE / IF TOTALE ISTITUTO

Istituto	69%
Neurologie	31%



Direttore Unità Operativa
Alberto Albanese

Francesco Carella
Luigi Romito
Paola Soliveri

Anna Castagna
Francesca Del Sorbo
Antonio Elia
Stefania Lalli

Dominga Paridi

Francesca Ferrè

Chiara Beltramo Ceppi



Attività di ricerca

- Indicazioni per l'uso delle tossine botuliniche nei disturbi del movimento. I temi trattati hanno riguardato due linee principali. Sono state valutate l'efficacia e la sicurezza nell'uso di onabotulinumtoxinA e di abobotulinumtoxinA in pazienti con disturbi del movimento trattati per 15 anni. Ciò ha consentito di mostrare alcune differenze nell'uso a lungo termine di queste due tossine. In secondo luogo, è stata effettuata una revisione sistematica dell'efficacia di onabotulinumtoxinA, abobotulinumtoxinA e rimabotulinumtoxinB in pazienti con spasticità post-ictus. Ciò ha evidenziato come gli studi disponibili siano carenti in rapporto a misure di outcome di tipo funzionale. Recentemente è stato pubblicato su JAMA un commentario che riassume le differenze tra le tossine botuliniche presenti in commercio.
- Efficacia a lungo termine degli impianti di neurostimolazione del nucleo subtalamico nei pazienti con malattia di Parkinson. È stato calcolato il valore di risparmio sulla levodopa, ottenuto nei pazienti trattati con neurostimolazione subtalamica per alcuni anni. Questi dati hanno consentito di verificare in modo più puntuale anche le caratteristiche dei pazienti da trattare con questa terapia. Inoltre, sono stati valutati i risultati motori e cognitivi del trattamento continuo per 8 anni con neurostimolazione subtalamica, scoprendo che tale terapia perde di efficacia sui sintomi assiali in media dopo 7 anni. Infine, la terapia di neurostimolazione subtalamica è stata confrontata con la terapia infusiva con levodopa o apomorfina, consentendo di chiarire similitudini e differenze tra queste tre terapie tecnologiche per la malattia di Parkinson.
- Distonie. Sono stati trattati diversi aspetti, sia relativi alla diagnosi differenziale che alle terapie. Dal punto di vista diagnostico è stato sviluppato il primo algoritmo per la distonia primaria. È stata anche effettuata una revisione sistematica, che ha prodotto linee guida internazionali sia sulla diagnosi che sulla terapia. Sono stati definiti i criteri d'inclusione dei pazienti candidati all'impianto di neurostimolazione cerebrale e i criteri di valutazione clinica che precedono l'intervento. Infine un importante studio di neuroimaging ha consentito di dimostrare che nelle distonie primarie esiste una disfunzione dei recettori GABA A nella corteccia somatosensoriale primaria. Nel corso del 2011 è stato anche fondato il Network Europeo della Distonia (coordinatore Prof. Albanese).

Prospettive

Le attività cliniche e di ricerca svolte negli ultimi anni hanno consentito di portare la Fondazione in una posizione di leadership in Italia, nel settore della malattia di Parkinson e dei Disturbi del movimento. Nel corso del 2011 è stato messo a punto un innovativo laboratorio di analisi del movimento, che consente di effettuare un ampio ventaglio di misurazioni cinetiche e cinematiche su pazienti con movimenti involontari o limitazioni del movimento volontario. Questo strumento potrà essere utilizzato allo scopo di perfezionare algoritmi diagnostici tendenti alla valutazione di modelli di movimento patologico da inserire in algoritmi computerizzati.

Un ulteriore sviluppo in questo settore consiste nella messa a punto di modelli sperimentali di malattia di Parkinson e di distonia. Si tratta per lo più di modelli transgenici in cui poter valutare l'efficacia di terapie innovative potenzialmente esportabili alla cura dei pazienti.

Laboratorio di analisi del movimento

Lo sviluppo del Laboratorio di analisi del movimento fornisce un'importante occasione di ricerca applicativa per l'Istituto Besta, poiché consente di sviluppare ricerche inedite sulla fenomenologia dei movimenti involontari nell'uomo. Questo laboratorio è composto da telecamere ad infrarossi, pedane di forza ed elettromiografia pluricanale senza fili. Tutti i dati raccolti convergono su un sistema di elaborazione in grado di identificare le variabili cinetiche, cinematiche, dinamiche e di attività muscolare connesse ai movimenti registrati. Attualmente è in corso un progetto di ricerca sulle sindromi parkinsoniane associate a mutazioni del gene parkina. In questi soggetti è in corso la valutazione delle caratteristiche della distonia associata ai segni parkinsoniani, in modo da evincerne le caratteristiche specifiche. I pazienti con malattia da parkina vengono paragonati a due popolazioni di controllo, una composta da soggetti sani, l'altra da malati di malattia di Parkinson non associata a mutazioni genetiche. Le possibilità di questo laboratorio sono enormi e attualmente si sta esplorando solo una parte del potenziale di ricerca associato a questo strumento.



Direttore Unità Operativa
Andrea Salmaggi

Andrea Botturi
Paola Gaviani
Elena Lamperti
Antonio Silvani

Daniela Ferrari

Claudia Y. Finocchiaro
Alessandra Petruzzi

Adele Mossa
Giorgia Simonetti



Attività di ricerca

L'attività di ricerca della U.O. di Neuroncologia clinica si è articolata in una serie di progetti di ricerca corrente, in un progetto di ricerca finalizzata e in trial clinici sponsorizzati e spontanei, come di seguito riportato:

- impatto psicologico della malattia nei pazienti con neoplasia cerebrale e nei caregivers (RC); in 81 pazienti con glioma recidivo sono stati valutati performance status, qualità di vita, livelli di ansia, depressione e distress percepito. I risultati suggeriscono la persistenza di meccanismi di adattamento molto efficienti, con una discrepanza tra il distress riferito (basso) e la qualità di vita (scadente) (ref.1). Uno studio su 100 caregivers di pazienti con glioma ha evidenziato la rilevanza dell'impatto della malattia su tutti i componenti del nucleo di supporto (in press su *J. Neuroncol.*);

- ruolo del sistema CXCL12-CXCR4-CXCR7 nella patogenesi dei gliomi di alto grado e nelle metastasi cerebrali (RC); l'espressione di CXCL12 e dei suoi 2 recettori, CXCR4 e CXCR7, è stata studiata con immunistoichimica in 56 pazienti con metastasi cerebrali da diverse neoplasie extracerebrali, riscontrando l'espressione di tutte e 3 le molecole – con profilo variabile – nei campioni esaminati, con una correlazione tra espressione di CXCL12 nell'endotelio tumorale e una più breve sopravvivenza;
- l'espressione delle 3 molecole è stata studiata anche in gliomi di basso e alto grado, mediante immunistoichimica, citometria a flusso e PCR, con riscontro di una localizzazione prevalentemente intracellulare per CXCR7 (ref. 4 e 5);
- ricerca sistematica di letteratura sulla profilassi ottimale degli eventi trombo-embolici perioperatori in neurochirurgia oncologica (RC); i risultati della ricerca evidenziano che l'utilizzo di calze elastiche è insufficiente a prevenire l'insorgenza di trombo-embolie nel perioperatorio, e sottolineano l'efficacia della compressione pneumatica intermittente; il profilo rischio/beneficio dell'eparina a basso peso molecolare resta da valutare in ulteriori studi;

- risultati di questo studio concorreranno alla messa a punto di raccomandazioni in collaborazione con AINO (Associazione Italiana di Neuroncologia);
- associazione di Gliadel impianto alla chemioterapia metronomica con temozolomide per 180 giorni nel glioblastoma di nuova diagnosi (trial spontaneo di fase II)(RC); 35 pazienti sono stati inseriti in questo studio, che ha ottenuto una percentuale di pazienti liberi da progressione a 12 mesi del 50%, una sopravvivenza mediana di 18 mesi e un buon profilo di tollerabilità (submitted);
- cilengitide nel glioblastoma di nuova diagnosi (trial sponsorizzato di fase III);
- campi elettrici nel glioblastoma di nuova diagnosi (trial sponsorizzato di fase III); in questo trial internazionale l'U.O. ha finora inserito 9 pazienti (primo centro europeo);
- studio osservazionale su autonomia, qualità di vita e mantenimento dell'attività lavorativa in pazienti con tumore cerebrale a lunga sopravvivenza (RF).

Prospettive

Le linee di sviluppo per il prossimo futuro comprendono:

- potenziamento della partecipazione collaborativa (con le altre UU.OO. del Dipartimento funzionale di Neuroncologia) a trial spontanei e multicentrici (EORTC, trial sponsorizzati); a questo proposito è già in corso la collaborazione con la Radioterapia per il trial EORTC su RT e CT in pazienti con glioblastoma over 65 e per lo studio TEMA (radioterapia stereotassica ipofrazionata accelerata in concomitanza a temozolomide nel glioblastoma di nuova diagnosi) e con il Dipartimento di Neurochirurgia per lo studio multicentrico Sigma (Gliadel + Stupp in Glioblastoma);
- sviluppo del monitoraggio degli aspetti psicologici e sociali dei pazienti con neoplasie cerebrali e delle loro famiglie;
- studi osservazionali su aspetti clinicamente rilevanti in ambito neuroncologico nei pazienti non inseriti in trial terapeutici;
- attivazione di percorsi di continuità assistenziale per i pazienti neuroncologici;
- studio degli effetti collaterali dei trattamenti e delle complicanze di malattia in rapporto a metabolismo e funzione immunitaria, con particolare riferimento ai glioblastomi recidivi;
- sviluppo di protocolli di trattamento integrati nei gliomi maligni recidivi;

- studio sull'utilizzo di terapie complementari/alternative in neuroncologia, con particolare riferimento al management dell'edema cerebrale e al trattamento/prevenzione degli effetti collaterali da chemioterapia/radioterapia.

È prevista per il triennio 2012-2014 l'attivazione di un progetto di continuità assistenziale per i pazienti neuroncologici. Tale progetto riveste una particolare rilevanza nei pazienti "fragili" e nei pazienti residenti fuori dalla Regione Lombardia, per i quali un follow-up ottimale e la verifica della compliance alle terapie è spesso difficile nelle condizioni organizzative attuali. Il progetto prevede l'identificazione di un team (neuroncologo, nurse dedicata, psicologo in prima battuta, successivamente anche fisioterapista ed esperto in terapie palliative) che possa effettuare accessi al domicilio nei pazienti con residenza nella Regione Lombardia e coordinare per via di ICT (mail, telefono, video-collegamento) le attività del MMG e degli altri specialisti in caso di pazienti residenti a distanza. Si ritiene che il progetto possa condurre a un miglioramento dell'outcome clinico e a una riduzione di ricoveri inappropriati per complicanze di malattia e dei trattamenti.



Direttore Unità Operativa
Gennaro Bussone

Domenico D'Amico
Licia Grazzi
Massimo Leone
Eliana Mea
Susanna Usai

Marcella Curone
Alberto Proietti Cecchini
Vincenzo Tullo

Rosa Angela Giuffrida
Elena Dina Sedoni

Ernestina Pappalardo

Armando Maschini
Ilaria Azzurra Spiezia



Attività di ricerca

- Validazione di un percorso diagnostico-terapeutico per la gestione della cefalea a grappolo cronica farmacoresistente e dei pazienti sottoposti ad impianto ipotalamico. Continua l'attività di coordinazione nazionale ed internazionale da parte dell'U.O. Cefalee per la gestione dei pazienti affetti da cefalea a grappolo cronica farmacoresistente. I pazienti affetti da cefalea a grappolo cronica vengono sottoposti ad un percorso diagnostico e terapeutico che è stato standardizzato.
 - Cefalea attribuita a disturbi intracranici non vascolari. L'U.O. Cefalee in questi anni ha focalizzato la ricerca sulle cefalee attribuite a disturbi della dinamica liquorale. Si è proposta alla International Headache Society una revisione degli attuali criteri di classificazione della cefalea da ipotensione liquorale. È stato elaborato un database *ad hoc* per ottimizzare la raccolta dei dati clinici dei pazienti affetti da cefalea da ipotensione liquorale ed è stato applicato un percorso diagnostico-terapeutico *ad hoc*, in particolare proponendo il trattamento di cura con blood pach a livello lombare. A questa ricerca clinica hanno collaborato la U.O. Neuroradiologia e la U.O. Neurochirurgia III del nostro Istituto. Per quanto riguarda la cefalea
- attribuita a ipertensione liquorale (*pseudotumor cerebri*) è stato elaborato un database in collaborazione con la Neuroftalmologia dell'Ospedale San Raffaele, per produrre un percorso diagnostico terapeutico specifico.
- Valutazione della disabilità e della necessità di politerapia in pazienti con emicrania cronica associata ad abuso di analgesici. Il grado di disabilità nelle attività quotidiane e le alterazioni nella qualità di vita determinate dall'emicrania cronica hanno come ricaduta di ricerca la proposta dell'uso dei questionari utilizzati per indirizzare le strategie terapeutiche più adatte ad affrontare questa problematica che interessa sempre più pazienti.
 - Cefalee in età pediatrico-giovanile. La terapia farmacologica mirata è la conseguenza di studi clinici condotti presso l'U.O. Un trattamento comportamentale nelle forme cefalgiche dell'età giovanile è considerato utile in associazione al trattamento farmacologico. L'outcome terapeutico viene analizzato anche in termini di disabilità e di controllo delle variabili psicologiche quali ansia-depressione.

Prospettive

Le prospettive di ricerca nel campo delle cefalee nei prossimi anni saranno orientate in particolare al trattamento delle forme primarie croniche. Per quel che riguarda l'emicrania cronica con abuso di analgesico, verrà iniziato uno studio multicentrico nazionale coordinato dal gruppo per valutare l'efficacia del trattamento con tossina botulinica nei pazienti farmacoresistenti.

Per i pazienti affetti da emicrania cronicizzata verrà inoltre studiata la funzione immunitaria che è stata ipotizzata essere coinvolta nello sviluppo della cronicizzazione. Questo studio potrà avere ricadute per quanto riguarda nuove terapie mirate agli aspetti di neuroimmunologia delle cefalee. Proseguirà la collaborazione con il Dipartimento di Neuroradiologia del nostro Istituto per completare lo studio con fMRI nei pazienti con emicrania cronicizzata, allo scopo di approfondire la fisiopatologia del processo di cronicizzazione anche in rapporto al sistema limbico. Per le cefalee secondarie a disturbi della dinamica liquorale, dopo una revisione dei criteri classificativi, ci si propone una validazione delle ipotesi patogenetiche cui il gruppo ha dato un contributo negli anni scorsi. La U.O. Cefalee ha nella SOSD Neuromodulazione del dolore un'eccellenza internazionale in quanto per prima al mondo

ha iniziato a curare le cefalee croniche farmacoresistenti con la neurostimolazione stereotassica in collaborazione con la U.O. di Neurochirurgia III. Nuovi approcci di neurostimolazione del nervo grande occipitale e del nervo vago nei pazienti affetti da emicrania cronica farmacoresistente sono in corso di studio. Per quanto riguarda i pazienti affetti da cefalea a grappolo cronica farmacoresistente, sarà valutato un ulteriore approccio terapeutico mediante la stimolazione del ganglio sfeno-palatino.

SOSD Neuromodulazione del dolore

Responsabile: Massimo Leone

I pazienti affetti da cefalea a grappolo cronica intrattabile, potenziali candidati per la neurostimolazione centrale o periferica, vengono sottoposti a specifiche indagini secondo linee guida pubblicate a livello internazionale dall'U.O. Cefalee.

Il follow-up dei pazienti operati con Deep Brain Stimulation (DBS) ha raggiunto 10 anni di osservazione e l'analisi dei risultati inerenti gli effetti della stimolazione ipotalamica permette di confermare questo trattamento come prima scelta nella terapia della cefalea a grappolo cronica farmacoresistente.

La stimolazione del nervo grande occipitale nella cefalea a grappolo cronica farmacoresistente dimostra che questa procedura, sicuramente meno invasiva, può essere considerata ugualmente efficace.

Questa tecnica di neurostimolazione è il primo step nella cura di questa forma intrattabile e precede la DBS ipotalamica.



Direttore Unità Operativa
Renato Emilio Mantegazza

Carlo Giuseppe Antozzi
 Antonella Bellino
 Paolo Agostino Confalonieri
 Lucia Ovidia Morandi
 Rosetta Pedotti
 Paola Penza
 Giuseppe Lauria

Francesca Andreetta
 Fulvio Baggi
 Pia Bernasconi
 Cinzia Bragato
 Marina Domenica Mora

Lorenzo Maggi

Flavia Blasevich
 Eleonora Canioni
 Franco Salerno
 Ornella Simoncini
 Chiara Verpelli

Elisa Faggiani

Antonietta Boffa
 Simona Curci
 Maria Lorella Fantini
 Laura Rosa Ferradini
 Grazia Perneti
 Rita Tromellini



Attività di ricerca

L'attività di ricerca ha carattere fortemente traslazionale ed è dedicata a due grossi temi: le malattie neuromuscolari e la neuroimmunologia. Nella U.O. coesistono attività prettamente cliniche e attività di laboratorio in cui la diagnostica e la ricerca di laboratorio si integrano in modo stretto.

- Nell'ambito neuromuscolare e del dolore neuropatico l'attività di ricerca è incentrata sulla correlazione genotipo-fenotipo delle principali forme di distrofie muscolari: le distrofinopatie, la facio-scapolo-omerale, le distrofie congenite e le distrofie dei cingoli; inoltre da anni vengono studiati i meccanismi patologici e genetici di rare forme di miopatie vacuolari. La U.O. si occupa delle correlazioni tra genetica della distrofia miotonica, delle miotonie non distrofiche e delle canalopatie associate ai disturbi della giunzione neuromuscolare e gli aspetti clinici delle diverse forme. Nel corso degli ultimi anni il gruppo di ricerca sul dolore neuropatico ha concluso vari progetti clinici e pre-clinici nell'ambito di neuropatie periferiche, dolore neuropatico e studio della biopsia cutanea, la maggior parte dei quali con forte valenza traslazionale. Ha partecipato inoltre alla stesura di linee guida su neuropatia diabetica e biopsia cutanea e a trial clinici sul dolore neuropatico.

- Nell'ambito della neuroimmunologia da molti anni si studiamo diverse malattie immuno-mediate del SNC e SNP: nella Miastenia Gravis (MG) sono state analizzate le caratteristiche cliniche della malattia attraverso studi epidemiologici dei fattori prognostici e di outcome in una larga popolazione di questa malattia rara, i meccanismi d'azione degli anticorpi anti-AChR e di altre proteine presenti nella giunzione neuromuscolare e nel muscolo striato, il ruolo di citochine pro-infiammatorie nel timo e sono state messe a punto metodiche innovative per la rimozione degli anticorpi; nelle miopatie infiammatorie sono stati caratterizzati gli infiltrati cellulari e i meccanismi di citotossicità coinvolti nel danno muscolare; nella Sclerosi Multipla (SM) sono state analizzate le caratteristiche cliniche e immunologiche di pazienti in trattamento immunomodulante; è stato condotto uno studio sulla correlazione tra allergia e risposta autoimmune.

Prospettive

In ambito neuromuscolare e del dolore neuropatico l'U.O. è impegnata nelle seguenti attività di ricerca:

- lo studio dei meccanismi cellulari e molecolari alla base della degenerazione fibrotica del tessuto muscolare, evento trasversale di molte malattie muscolari; tale studio rappresenta la premessa per uno studio pilota sul trattamento antifibrotico dei pazienti distrofici;
- lo studio dei meccanismi cellulari che portano alla degenerazione motoneuronale nella Sclerosi Laterale Amiotrofica (SLA) tramite lo studio di modelli sperimentali murini e l'analisi di cellule staminali derivate dal midollo spinale, lo studio degli effetti funzionali di mutazioni del gene SOD1 su cellule neurali e la caratterizzazione morfo-funzionale di cellule iPS derivate dai pazienti con malattia del motoneurone;
- nella SLA dedicati alla valutazione di un possibile effetto neurotrofico dell'eritropoietina (EPO); in particolare è stato avviato il più grosso studio clinico italiano su questa malattia, con il coinvolgimento di 27 centri in tutta Italia;
- una caratterizzazione genetica dei pazienti affetti da dolore neuropatico, in particolare le forme familiari, al fine di implementare le conoscenze sui meccanismi generatori del dolore.

In ambito neuroimmunologico le linee di ricerca sono focalizzate su:

- MG: è in corso uno studio sul possibile coinvolgimento dei virus, e in particolare di EBV, nella patogenesi della miastenia, in particolare nell'organo cruciale, il timo; sono studiati sia i timi non neoplastici che quelli neoplastici;
- il modello sperimentale di miastenia (EAMG): le terapie cellulari a carattere sperimentale e potenzialmente traslabili per il trattamento della miastenia grave prevedono l'utilizzo di:
 - a) cellule dendritiche a fenotipo immunomodulante (DC)
 - o b) linfociti T CD4+ a fenotipo regolatorio (TReg);
- la farmacogenomica nei trattamenti immunosoppressori: relativamente al gene TPMT è stato individuato un nuovo aplotipo, definito TPMT*3E, che risulta essere fortemente associato ad intolleranza farmacologica ad azatioprina e verrà implementata la casistica e lo studio di nuovi geni associati alle risposte farmacologiche;

- Miopatie Infiammatorie (MI): verrà approfondito il coinvolgimento dei TLRs nei processi autofagici osservabili nel tessuto e nelle cellule muscolari di pazienti MI;
- SM: è iniziato uno studio di correlazione tra danno radiologico, compromissione cognitiva e deficit clinico; tutti i pazienti afferenti al nostro Istituto verranno sistematicamente analizzati con questo protocollo. Sono inoltre in corso sperimentazioni cliniche di fase II e III con nuovi farmaci immunomodulanti biologici.

A livello di ricerca pre-clinica sono studiati: a) i modelli di encefalite allergica sperimentale (EAE) e gli studi hanno evidenziato un ruolo protettivo delle mast cells nella EAE; b) il modello di demielinizzazione indotto da Theiler's murine encephalomyelitis virus in cui gli studi immunologici, in linea con le più recenti osservazioni nella SM umana relativamente ad un significativo coinvolgimento del virus di Epstein Barr nella patogenesi della malattia, potranno dare significative informazioni sui meccanismi di danno della mielina centrale.



SOSD Neuroimmunologia clinica, Malattie neuromuscolari e Immunoterapia

Responsabile: Carlo Antozzi

L'attività della SOSD è integrata nell'attività clinica e di ricerca della U.O. Neurologia IV e include l'aferesi terapeutica riconosciuta con deliberazione n. 3119/97 della seduta del 23 luglio 1997 del Consiglio di Amministrazione dell'Istituto Neurologico e denominata Unità Funzionale Aferesi ed Immunoterapia, attività specifica della U.O. Neurologia IV. Grazie a tale attività, la Fondazione Istituto Neurologico rappresenta l'unico ente di ricerca italiano specializzato in malattie neurologiche ad essere dotato di un'attività autonoma in grado di fornire tale tipologia di trattamento, sia acuto che immunomodulante cronico, validato a livello internazionale, a pazienti affetti da malattie autoimmuni del sistema nervoso centrale e periferico.

La SOSD dispone di apparecchiature per plasmateresi tradizionale (utilizzata principalmente come trattamento acuto) e per immunoassorbimento mediante proteina A o anticorpi anti-IgG umane (utilizzate come forma di immunomodulazione cronica per paziente affetti da forme farmacoresistenti).

La SOD collabora attivamente con:

- la Divisione di Neuroepidemiologia (Dr.ssa Filippini), per lo studio sull'efficacia della plasmateresi rispetto alle immunoglobuline endovena ad alte dosi nelle forme bulbari di miastenia grave;
- il Laboratorio di Neuroimmunologia sperimentale della U.O. Neurologia IV, per quanto concerne l'attività di ricerca relativa alla miastenia sperimentale ed aspetti immunologici relativa alla miastenia umana ed in particolare alla messa a punto di un protocollo di terapia cellulare mediante cellule dendritiche;
- il Laboratorio di Neuroncologia sperimentale della Fondazione Istituto Neurologico Carlo Besta e con la UPTC (Unità Produttiva Terapie Cellulari), relativamente al protocollo di vaccinazione mediante cellule dendritiche nel trattamento del glioblastoma (attualmente è in corso il protocollo DENDR1 (autorizzato da AIFA-ISS) per il trattamento dei pazienti affetti da glioblastomi ricorrenti);
- l'attività di ricerca sperimentale sull'encefalite allergica svolta dalla U.O. Neurologia IV, per lo studio dell'effetto degli anticorpi circolanti nel processo di demielinizzazione nella sclerosi multipla.





Direttore Unità Operativa
Gaetano Finocchiaro

Marica Eoli
Davide Pareyson

Serena Pellegatta

Elena Anghileri
Daniela Calabrese
Maria Lucia Ciciretti
Lucia Cuppini
Sara Guzzetti
Chiara Marchesi
Monica Patanè
Giuseppe Piscosquito
Federica Antonella Pisati
Ettore Salsano
Lorella Valletta

Gabriele Cantini
Veronique Frattini
Maria Cristina Ibba
Rosina Paterra
Maria Carmela Speranza

Donatella Bianchessi
Paola Porra

Stefania Cuzzubbo
Lorenzo Nanetti

Simona Curci
Rosanna Montone

Attività di ricerca

L'U.O. Neurologia VIII
Neuroncologia molecolare include
due aree cliniche:

- Neuroncologia: studio delle malattie rare;
- area diagnostica e di ricerca: biologia, genetica molecolare e immunologia dei tumori del sistema nervoso.

Neuroncologia clinica

Dal 2009 l'Unità Operativa ha iniziato un'attività clinica volta alla sperimentazione di nuovi trattamenti per i gliomi maligni. L'U.O. ha trattato per la prima volta in Italia pazienti con recidive di glioblastoma (GB) con bevacizumab, un anticorpo monoclonale contro VEGF,

il principale fattore pro-angiogenico prodotto dal tumore, partecipa alla sperimentazione di fase III sull'uso di bevacizumab alla prima diagnosi di GB. Ha inoltre iniziato due sperimentazioni di immunoterapia con cellule dendritiche in pazienti con GB alla prima diagnosi o recidivante.

Neuroncologia traslazionale

In questi triennio l'Unità Operativa ha sviluppato l'attività di due nuovi laboratori. Il primo è situato presso il campus IFOM-IEO ed è orientato allo sviluppo di nuove strategie di immunoterapia dei gliomi e alla caratterizzazione dei meccanismi molecolari di sviluppo di questi tumori, con specifica attenzione al contributo di microRNA e di geni regolatori l'assetto epigenetico. Il secondo laboratorio è stato organizzato dal novembre 2010 nella nuova sede della Fondazione di via Amadeo, ed è orientato alla diagnostica molecolare della neurofibromatosi di tipo 1, allo studio di marker di uso clinico in neuroncologia e alla valutazione pre-clinica di nuovi trattamenti in modelli murini di tumori dell'encefalo.



Prospettive

In ambito neuroncologico l'Unità Operativa si propone di potenziare la sua missione di sviluppo di terapie innovative per i gliomi. Il progetto di sequenziamento del genoma di centinaia di GB sviluppato negli USA ha permesso la definizione di sottoclassi con profili di espressione diversi e potenziali diversità di sensibilità terapeutica; nuovi anticorpi sono in corso

di verifica clinica: in questo contesto l'Unità Operativa intende potenziare la cultura della sperimentazione clinica al suo interno e in tutto il Dipartimento di Neuroncologia. A livello di ricerca si ritiene fondamentale approfondire, su modelli rilevanti dal punto di vista traslazionale, lo studio dei rapporti tra tumore e sistema immunitario. Le conoscenze in questo settore appaiono ancora preliminari e hanno limitato significativamente

il potenziale degli studi clinici pregressi. L'altra linea di ricerca che si persegue riguarda lo studio dell'assetto genetico e soprattutto epigenetico dei gliomi, prendendo spunto dagli studi in corso sul complesso Polycomb e su miRNA con espressione alterata nei GB. In entrambe le aree l'acquisizione di nuove specializzazioni in ambito biostatistico e biomatematico appare di importanza rilevante.

SOSD Neuropatie degenerative centrali e periferiche

Responsabile: Davide Pareyson

La SOSD Neuropatie degenerative centrali e periferiche svolge attività di ricerca clinica nell'ambito delle malattie rare, ereditarie e dimetaboliche dell'adulto.

Ha condotto la più vasta sperimentazione clinica controllata multicentrica nella malattia di Charcot-Marie-Tooth (CMT).

L'attività di ricerca clinica ha riguardato lo sviluppo di misure di outcome per la CMT, lo studio della storia naturale di malattia nelle varie forme genetiche di CMT e la caratterizzazione fenotipica di forme rare di CMT. La SOSD ha anche raccolto e valutato estesamente una vasta serie di soggetti affetti da varie malattie rare, contribuendo tra l'altro a definire pienamente il fenotipo della malattia di Alexander dell'adulto, ed identificando una nuova forma di paraparesi spastica autosomica recessiva in leucodistrofia (SPG44).

Prospettivamente l'attività è volta a preparare ed effettuare trial clinici nella CMT, mettendo a punto e testando nuove misure di outcome, proseguendo gli studi di storia naturale e di ricerca di fattori modificatori dell'espressione fenotipica ed avviando un registro nazionale della CMT, nell'ambito di vari progetti collaborativi nazionali e internazionali. Sarà avviato un analogo progetto di valutazione di misure di outcome, storia naturale e preparazione a trial clinici per la malattia di Kennedy. L'attività di diagnosi avanzata, caratterizzazione fenotipica e preparazione a sperimentazioni cliniche sarà concentrata su altre malattie ereditarie, incluse le leucodistrofie dell'adulto.





Direttore Unità Operativa
Eugenio Parati

Giorgio B. Boncoraglio
 Monica Bucci
 Luigi Caputi
 Maria Rita Carriero
 Francesca Ciaraffa

Giulio Alessandri
 Laura Canzi
 Marta Dossena
 Simona Frigerio
 Giovanni Marfia
 Sara Nava
 Stefania Elena Navone

Simona Pogliani

Andrea Elizabeth Smith



Attività di ricerca

Per quanto riguarda l'attività clinica gli ambiti specifici sono:

- fisiopatologia del circolo arterovenoso cerebrale: attraverso l'integrazione delle conoscenze fisiopatologiche nell'ambito extra-intracranico e cardiaco si sono consolidate metodiche di monitoraggio endovascolare nella prevenzione dell'*ictus cerebri*, identificando una tecnica *gold standard* per gli interventi su soggetti affetti da stenosi carotidea ad alto rischio;
- genetica delle malattie complesse: il progetto FP6 Neuroweb ha consentito di validare tecniche di ricerca di biomarker genetici per le malattie cerebrovascolari. In particolare, in collaborazione con l'International Stroke Genetics Consortium ed il progetto Metastroke, si sono identificati nuovi loci genetici associati ad un aumentato rischio di ictus ischemico (HDAC9). Utilizzando le stesse metodiche di elaborazione bioinformatica si stanno completando le identificazioni di nuovi loci associati a trombosi venose cerebrali, dissecazione delle arterie pre-cerebrali, aterosclerosi carotidea.

Per quanto riguarda l'attività pre-clinica gli ambiti specifici sono:

- caratterizzazione e validazione di sorgenti cellulari ad uso restaurativo, modelli cellulari e animali di patologie del SNC: negli studi di caratterizzazione

di differenti sorgenti cellulari, si è evidenziato il ruolo cruciale di scaffolds biocompatibili nella "riuscita biologica" delle terapie rigenerative neuronali in modelli murini di patologia neurologica (SLA, degenerazione discale, trauma spinale).

È stata inoltre messa a punto una metodica di isolamento di cellule endoteliali cerebrali umane, che è stata valutata nella prospettiva restaurativa in somministrazione singola o in associazione con scaffolds biocompatibili in modelli animali di ischemia cerebrale sperimentale. Paradigmi innovativi hanno consentito di verificare le componenti di plasticità neuronale in modelli animali di ischemia cerebrale;

- farmacoterapia cellulare: osservazione delle cellule staminali di midollo osseo in grado di assorbire elevate quantità di farmaci chemioterapici (ad esempio, Taxolo) e di rilasciarli successivamente senza andare incontro a morte. In vitro e in vivo si evidenzia un effetto terapeutico delle cellule staminali mesenchimali (MSCs) "caricate" in neoplasie neurali ed extra-neurali. Questo studio innovativo dà un ruolo alla farmacoterapia cellulare per le patologie umane e rappresenta un'assoluta novità, quale metodica di "caricamento" del farmaco che non implica alcuna manipolazione del genoma cellulare.

Prospettive

- Fisiopatologia del circolo arterovenoso cerebrale: l'utilizzo delle osservazioni riguardanti il ruolo del monitoraggio del flusso cerebrale in corso di intervento verranno estese ad altre procedure di rivascolarizzazione cerebrale. Il monitoraggio del flusso cerebrale utilizzato verrà integrato con nuove metodiche neuroradiologiche (Angio-RM quantitativa - NOVA) e neurosonologiche per l'identificazione di fenotipi clinici ad alto rischio di patologia cerebrovascolare.
- Genetica delle malattie complesse: il completamento delle metodiche di identificazione di biomarker genetici di malattia contribuirà al calcolo quantitativo individuale del rischio vascolare (medicina individuale). La reale prospettiva che darà plusvalore clinico a questo ambito di ricerca sarà l'integrazione dei dati ottenuti con l'analisi dei pathway metabolici implicati nella eziopatogenesi della malattia cerebrovascolare.
- Caratterizzazione e validazione di sorgenti cellulari ad uso restorativo, modelli cellulari e animali di patologie del SNC: i dati ottenuti permetteranno di identificare una tecnica trapiantologica efficace sul piano biologico così da studiare i meccanismi di plasticità e rimaneggiamento neurale da trasferire in clinica per l'individuazione di nuovi approcci terapeutici (supporto alle aree non lese per consentire la plasticità vs. repair delle aree lese). Dai dati di homing ottenuti si avranno inoltre sufficienti strumenti per verificare se è possibile una neuronogenesi endogena da poter stimolare o inibire anche nell'uomo.
- Farmacoterapia cellulare: espandere le osservazioni che dimostrano che le cellule staminali possono trasportare e rilasciare farmaci utilizzando cellule derivate dal sangue (della serie monocitaria) per poter sviluppare una procedura semplice che potrebbe arrivare rapidamente ad una validazione clinica della loro efficacia terapeutica, in patologie oncologiche (astrocitomi) e cerebrovascolari (Stroke).

Unità Produttiva per Terapie Cellulari (UPTC)

Responsabile: Eugenio Parati

Attività

La terapia cellulare fa parte di quella nuova frontiera della medicina chiamata Advanced Therapies dove vengono impiegate, con finalità terapeutica, cellule sottoposte a particolari procedure di prelievo, manipolazione e caratterizzazione. Il 12 marzo 2010 l'UPTC ha ottenuto l'autorizzazione da parte dell'Agenzia Italiana del Farmaco (Autorizzazione n° aM 36/2010) per la produzione di farmaci cellulari per uso clinico sperimentale. L'attività della UPTC è focalizzata sulla produzione di vaccini anti-tumorali per uso autologo, rappresentati da cellule dendritiche (DCs), nel trattamento del tumore cerebrale maligno più frequente, il glioblastoma multiforme (GBM).

L'effetto della vaccinazione è quello di attivare i linfociti T "naive" in linfociti T tumore-specifici. È stata completata la procedura di messa a punto del protocollo di produzione di DCs a scopo di vaccino autologo in pazienti affetti da GBM. In particolare, è stata apportata una modifica alla procedura di produzione di DCs al fine di garantire manipolazioni il più possibile a circuito chiuso, diminuendo il potenziale rischio di inquinamento del prodotto ed automatizzando parte

del processo al fine di evitare l'errore umano durante l'estrazione proteica, favorendo di conseguenza la resa.

Il nuovo protocollo di preparazione del lisato, a partire da tessuto tumorale autologo crioconservato, prevede la sostituzione della dissociazione manuale del campione con aghi e lame, con uno strumento automatizzato (GentleMACS). Per la validazione della nuova metodica sono state effettuate valutazioni comparative finalizzate al confronto delle due procedure di preparazione di lisato, confrontando la resa proteica finale per grammo di tessuto e la vitalità cellulare latente dopo la procedura di lisi. I dati ottenuti dal confronto dei due protocolli di preparazione di lisato tumorale autologo dimostrano che: a) il nuovo protocollo riduce i rischi di contaminazione del prodotto semilavorato; b) il nuovo protocollo garantisce assenza di vitalità cellulare latente post-lisi del tessuto in modo paragonabile al protocollo precedente; c) il nuovo protocollo mostra un aumento della resa proteica statisticamente significativa rispetto al protocollo classico ($p < 0,05$); d) il nuovo protocollo permette una drastica riduzione dei tempi di lavorazione. Ad oggi l'UPTC ha concluso 22 produzioni di vaccini cellulari. 18 su 22 pazienti hanno iniziato l'iter di vaccinazioni; 3 pazienti sono in attesa di iniziare il trattamento.

Prospettive e attività innovative dell'UPTC

- Recenti studi hanno dimostrato come l'angiogenesi sia uno dei componenti fisiopatologici della crescita del glioma e come la vascolarizzazione del GBM sembri coinvolgere le cellule staminali del tumore stesso. Target di un'ideale terapia contro il GBM sono quindi non solo l'intero tessuto tumorale, ma anche la sua componente endoteliale. A questo scopo verrà implementato il protocollo di produzione esistente in modo da ottenere un farmaco ancora più specifico di quello attualmente in trial. Per poter ottenere questa specificità si rende necessario ottimizzare un protocollo di coltura di endotelio di derivazione tumorale in condizioni GMP a cui seguirà la produzione di DCs caricate con proteine endoteliali di derivazione GBM.
- Le DCs sono cellule presentanti l'antigene di tipo professionale, in grado, in condizioni pro-infiammatorie, di attivare una grande varietà di risposte immunitarie. Le DCs possono infatti stimolare i linfociti T naive in cellule T effettrici di tipo Th1, Th2, Th3 o Th17, in base allo stimolo infiammatorio che esse ricevono in concomitanza all'antigene.
- Questa caratteristica duttilità delle DCs permette il loro utilizzo come attivatori di risposta immunitaria non solo per l'immunoterapia del GBM, ma anche per altre patologie neoplastiche.
- Inoltre, essendo le DCs in grado non solo di attivare una risposta T, ma anche di indurre tolleranza immunologica, esse potrebbero essere potenzialmente utilizzate anche nella cura di patologie autoimmuni quali la sclerosi multipla o la miastenia gravis.
- Sfruttando la peculiare capacità delle DCs mature di migrare verso il linfonodo, una volta inoculate intra-derma, ulteriore prospettiva di utilizzo di questa tipologia cellulare è il loro impiego come carrier di farmaci antineoplastici già in uso (ad esempio, Taxolo), o di nuova generazione, per facilitare il raggiungimento del sito target da parte del farmaco, aumentandone quindi l'efficacia terapeutica.





Direttore Dipartimento
Roberto Spreafico



Il Dipartimento di Diagnostica e Tecnologia applicata raggruppa competenze tecnologiche per le quali il Besta prevede un programma di sviluppo nei prossimi anni decisivo per lo sviluppo delle neuroscienze cliniche. Lo studio del paziente neurologico nel nostro Istituto si avvale di tecniche di analisi sofisticate, mini-invasive, che complessivamente e in modo integrato forniscono una quantificazione dei segni e dei sintomi presentati dai singoli pazienti, tali da consentire la generazione di database per area nosografia (Parkinson, epilessia, atassia, tumori del SN, etc.). I database si basano su una valutazione dello stato di malattia oggettivabile sul piano metodologico e validabile sul piano procedurale.

Questi strumenti diagnostico-analitici integrati divengono la base essenziale della ricerca traslazionale, orientata sul paziente, compito primario dell'INNCB. Lo sviluppo, e la conseguente applicazione di sofisticate tecnologie analitiche, dipende dalla capacità di ricerca scientifica nei diversi settori del Dipartimento dotati di potenziale diagnostico: biochimica, biologia cellulare, genetica, fisiopatologia, morfologia e imaging neurologico. In questa direzione ogni Unità Operativa del Dipartimento svolge un'intensa attività di ricerca sia tecnologica sia patogenetica finalizzata, oltre che ad attività di ricerca pre-clinica, allo sviluppo di tecniche di diagnosi precoce e pre-sintomatica, alla identificazione di markers biologici di malattia, alla promozione di una diagnostica quantitativa dei segni e dei sintomi, alla validazione delle tecniche. In questo contesto ricerca e diagnostica sono integrate.

ANNO 2010 PRESTAZIONI AMBULATORIALI DI DIAGNOSTICA E TERAPIA	
Visite ambulatoriali di Neurologia	30.866
Altre prestazioni ambulatoriali di Neurologia	14.714
Visite ambulatoriali di Neurochirurgia	6.202
Visite ambulatoriali di Neuropsichiatria	8.583
Altre prestazioni ambulatoriali di Neuropsichiatria	30.394
Esami di Diagnostica per immagini	10.549
Esami di Neurofisiologia	16.375
Esami di laboratorio	145.531
Cicli di Radioterapia	8.458

IMPACT FACTOR DIPARTIMENTO DI NEUROSCIENZE PEDIATRICHE TRIENNIO 2008-2010	
	IF 2008-2010
Totale Istituto	2.394,35
Totale Diagnostica	1.060,88
Neurologia V - Neuropatologia	192,66
Neurologia VII - Epilettologia clinica e Neurofisiologia sperimentale	129,95
Neurologia VI - Neurofisiopatologia ed Epilettologia diagnostica	152,64
Laboratorio di Patologia clinica e Genetica medica	235,11
Neuroradiologia	105,32
Neurogenetica molecolare	245,2

% INCIDENZA IF UNITÀ OPERATIVE % INCIDENZA IF TOTALE DIPARTIMENTO	
Neurogenetica molecolare	24 %
Laboratorio di Patologia clinica e Genetica medica	22 %
Neurologia V - Neuropatologia	18 %
Neurologia VI - Neurofisiopatologia ed Epilettologia diagnostica	14 %
Neurologia VII - Epilettologia clinica e Neurofisiologia sperimentale	12 %
Neuroradiologia	10 %

INCIDENZA IF DIPARTIMENTO DI DIAGNOSTICA E TECNOLOGIA APPLICATA / IF TOTALE ISTITUTO	
Istituto	69 %
Diagnostica	31 %

Il Dipartimento è composto da:

- Unità Operativa Laboratorio Analisi
- SOSD afferente: SOSD Genetica delle malattie neurodegenerative e metaboliche
- Unità Operativa Neurologia V
- Neuropatologia
- Unità Operativa Neurologia VI
- Neurofisiopatologia ed Epilettologia diagnostica
- SOSD afferente: SOSD Ingegneria biomedica
- Unità Operativa Neurologia VII
- Epilettologia clinica e Neurofisiologia sperimentale
- SOSD afferenti: SOSD Neuroanatomia e Patogenesi molecolare e SOSD Neurofisiologia ed Epilettologia sperimentale
- Unità Operativa Neuroradiologia
- SOSD afferente
- SOSD Neuroradiologia interventzionale
- Unità Operativa Neurogenetica molecolare



Direttore Unità Operativa
Fabrizio Tagliavini

Giuseppe Di Fede
Giorgio Giaccone
Florianò Girotti
Michela Morbin
Raffaele Nunziata
Bianca Pollo

Chiara Calatozzolo
Ilaria Campagnani
Marcella Catania
Antonio Dario Indaco
Adriana Kubis
Emanuela Maderna
Fabio Moda
Claudio Pasquali
Giacomina Rossi
Silvia Suardi

Maria Luisa Moro
Elena Piccoli
Margherita Ruggerone
Andrea Uggetti

Francesca C. Cacciatore
Sonia Spinello

Deborah Caldera
Maria Invernizzi
Sonia Magani



Attività di ricerca

Sono state sviluppate linee di ricerca clinica e pre-clinica nel campo delle demenze degenerative e della neuroncologia con i seguenti risultati:

- malattia di Alzheimer (AD):
l'Unità Operativa ha coordinato un programma strategico ministeriale finalizzato a sviluppo e validazione di un protocollo multifattoriale per la diagnosi e il monitoraggio della fase prodromica di AD e al suo trasferimento al servizio sanitario nazionale; sono state identificate e caratterizzate nuove mutazioni dominanti associate ad AD e amiloidosi cerebrovascolare, ed è stata individuata la prima mutazione recessiva (APP A673V), la quale ha straordinario interesse in quanto è patogena in omozigosi, ma inibisce l'amiloidogenesi in eterozigosi. Questa proprietà sarà utilizzata per lo sviluppo di una nuova strategia terapeutica. A tal fine, sono stati generati modelli cellulari e animali (C. elegans e topi transgenici), esperimenti APP A673V per studi di patogenesi e sono stati prodotti peptidi A mutati per definire le caratteristiche strutturali essenziali per l'attività anti-amiloidogena. La molecola più promettente è un peptide di 6 amminoacidi, che costituirà il prototipo per gli studi futuri;

- Demenza Frontotemporale (FTD):
sono state identificate nuove mutazioni tau e progranulina e sono stati caratterizzati i relativi fenotipi clinico-patologici. Le mutazioni tau sono state analizzate sul piano funzionale; determinando i loro effetti sull'aggregazione e sulla polimerizzazione della tubulina, è proseguito lo studio sul ruolo della tau nella stabilità cromosomica, nato dall'osservazione che pazienti FTD con mutazione P301L presentano aberrazioni cromosomiche numeriche e strutturali nei linfociti e nei fibroblasti. Il dato è stato confermato su pazienti con 10 diverse mutazioni tau e topi transgenici con mutazione P301L;

- malattie da prioni: sono state identificate nuove mutazioni della proteina prionica associate a malattia di Creutzfeldt-Jakob (CJD) e caratterizzate forme atipiche di malattia; è stato completato un trial randomizzato in doppio cieco con doxiciclina verso placebo in pazienti CJD sponsorizzato da AIFA. L'analisi di efficacia verrà fatta entro il 2011 unendo i dati con quelli di trial identici eseguiti in Francia e Germania. È stata analizzata la distribuzione del prione in tessuti periferici di bovini con la forma atipica di BSE denominata BASE. Lo studio ha dimostrato livelli significativi di infettività in diversi muscoli scheletrici, dato che ha importanti implicazioni per la salute pubblica;
- tumori cerebrali: sono stati condotti studi per la tipizzazione di tumori embrionali come il medulloblastoma e per l'identificazione di fattori biomolecolari che regolano proliferazione, invasione e angiogenesi nei gliomi, al fine di individuare marker diagnostici, prognostici e predittivi, e nuove strategie terapeutiche basate su molecole target. Queste ricerche hanno permesso di trasferire i dati della biologia molecolare alla diagnostica neuroncologica con tecniche più rapide ed economiche, come l'immunoistochimica.

Prospettive

Nel campo della ricerca clinica sulle demenze degenerative, l'Unità Operativa realizzerà trial in pazienti AD con farmaci "disease modifying" (in particolare anticorpi anti-A e modulatori disecretasi), coordinerà un trial per valutare l'efficacia preventiva della dieta nella conversione del declino cognitivo lieve in AD e avvierà un trial con doxiciclina in una popolazione di portatori della mutazione associata a insonnia fatale familiare in fase pre-sintomatica. L'Unità Operativa parteciperà a reti internazionali per la validazione dei nuovi criteri diagnostici per le fasi precoci di AD, lo sviluppo di nuovi criteri diagnostici per FTD e CJD, l'armonizzazione delle procedure di analisi dei marker liquorali e lo sviluppo di biomarcatori predittivi basati sull'amplificazione delle proteine malattia-specifiche. I nuovi protocolli verranno trasferiti al Servizio Sanitario Nazionale. Verrà condotto uno studio clinico volto a indagare l'incidenza di neoplasie nelle famiglie FTD con mutazione tau, basato sull'osservazione che i pazienti con tau mutata presentano aberrazioni cromosomiche in cellule periferiche che potrebbero determinare lo sviluppo di tumori.

A livello pre-clinico, l'attività sarà focalizzata su:

- lo sviluppo di una nuova terapia per AD basata sulle proprietà anti-amiloidogeniche di peptidi A con mutazione A673V, studio della basi molecolari delle taupatie secondarie e dell'eterogeneità fenotipica di AD attraverso la caratterizzazione dei peptidi A associati a diversi fenotipi clinico-patologici ed esperimenti di trasmissione in animali suscettibili;
- lo studio delle relazioni fra instabilità cromosomica e neurodegenerazione in modelli animali di FTD;
- per quanto riguarda la neuroncologia, verranno sviluppati gli studi volti all'individuazione di marker diagnostici, prognostici e predittivi nei tumori del sistema nervoso centrale in età pediatrica e nell'adulto, in particolare nei gliomi.

Una nuova strategia terapeutica per la malattia di Alzheimer

Il progetto più innovativo riguarda lo sviluppo di una nuova strategia terapeutica per AD basata su peptidi A con mutazione A673V o su molecole peptido-mimetiche. I peptidi A verranno espressi nel cervello mediante virus adeno-associati ingegnerizzati o verranno veicolati al cervello mediante sequenze TAT e nanoparticelle. Sono già stati preparati diversi composti prototipici (in particolare peptidi A 1-6 mutati in versione D), i quali verranno testati in modelli animali di AD.

L'innovazione tecnologica più significativa introdotta dalla U.O. è la Microscopia a Forza Atomica (AFM), tecnica di analisi strutturale che produce un reale profilo tridimensionale della superficie del campione, consentendo di ottenere proiezioni estremamente dettagliate non solo di cellule, ma anche di macromolecole proteiche e acidi nucleici. Queste proprietà rendono l'AFM uno strumento ideale per lo studio in vivo di macromolecole, cellule e organismi, in quanto consente di analizzare processi dinamici e valutare le caratteristiche fisiche e meccaniche delle strutture (ad esempio, elasticità, viscosità e resistenza delle membrane cellulari o modificazioni del citoscheletro), oltre a quelle morfologiche. L'AFM verrà impiegata in laboratorio soprattutto nel campo della ricerca sulle demenze degenerative quali AD. In particolare, si stanno studiando i meccanismi di aggregazione di A che sono alla base della malattia, le modificazioni che A aggregata determina a livello delle membrane dei neuroni e le caratteristiche chimico-fisiche di forme varianti di A che posseggono attività anti-aggregante e potrebbero essere utilizzate a scopo terapeutico. Contemporaneamente si sta valutando l'applicazione delle tecniche AFM per la differenziazione di gruppi eterogenei di malattie caratterizzate dall'accumulo intracellulare di materiale strutturato quali le ceroidolipofuscinosi, e alla neuroncologia per la caratterizzazione delle cellule neoplastiche.





Direttore Unità Operativa
Silvana Franceschetti

Dina Battino
Simona Binelli
Laura Canafoglia
Marina M. L. Casazza
Claudia Ciano
Vidmer Scaioli

Ferruccio Panzica

Nicoletta Levati
Flavia Tripaldi

Flavio Arienti
Maia Chikhladze
Elisa Colombo
Patric Fazio
Massimo Mantegazza
Davide Rossi
Paolo Scalmani
Benedetta Terragni
Katrine Turner
Elisa Visani

Giulia Bechi
Giulia Varotto
Stefano Verdesca

Sara Alverà
Paola Anversa
Antonella Bettinelli
Sergio Curzi
Alice Granvillano
Laura Maria Grigoletti
Angela Rita Napolitano
Antonina Pazzola
Alessandra Peirano
Barbara Rigoldi
Elena Schiaffi

Isabella Gilioli

Margherita Carminati
Giovanna Doglio
Gaia Nardini
Maria Teresa Pasquali

Attività di ricerca

L'Unità Operativa associa alla funzione diagnostica estesa e complessa un'attività di ricerca clinica che si sviluppa in diversi campi, ma principalmente si basa sull'implementazione di tecniche di indagine multimodali per conoscere e affrontare le patologie di interesse elettivo della stessa U.O. e di altri gruppi che operano presso la Fondazione. L'U.O. include inoltre un laboratorio pre-clinico che studia con tecniche elettrofisiologiche e biomolecolari, in modelli cellulari e animali, i meccanismi sottesi ad alcune malattie neurologiche e possibili strategie di trattamento. Le principali linee di ricerca hanno riguardato:

- lo studio neurofisiologico-clinico di malattie geneticamente determinate e/o neurodegenerative che sostengono l'epilessia o i disturbi del movimento di origine corticale. Tale studio è condotto con il supporto diagnostico biomolecolare di strutture interne e internazionali. Recentemente, nell'ambito di una di tali collaborazioni, sono state identificate le basi genetiche di due nuove malattie. In parallelo, il laboratorio pre-clinico studia alcuni modelli di malattia, in particolare il modello di epilessia mioclonica EPM1;

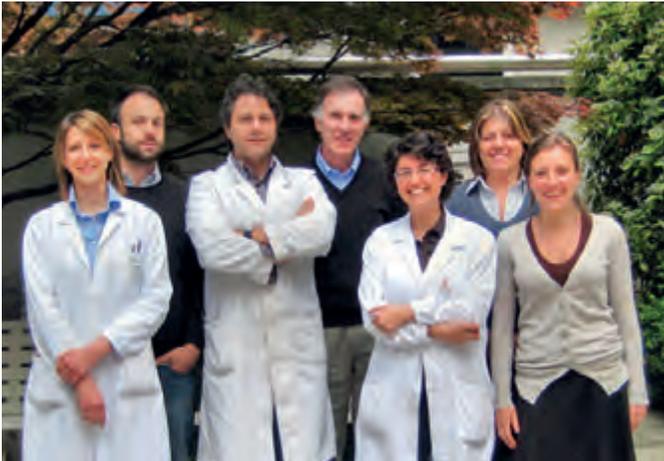
- lo studio neurofisiologico-clinico e trattamento di epilessie severe in età infantile o adulta. In parallelo, il laboratorio pre-clinico studia i meccanismi di eccitabilità distorta in modelli animali di displasia corticale e i meccanismi disfunzionali dovuti ad alterazioni geneticamente determinate di proteine canale. In quest'ultimo ambito, sono stati individuati meccanismi disfunzionali parzialmente restituibili a una funzione fisiologica da parte di farmaci modulatori, aprendo la possibilità di trattamenti innovativi;
- lo studio dei disturbi di coscienza nell'ambito del progetto Coma Research Center con tecniche neurofisiologiche multimodali. Tutti i progetti si avvalgono di sviluppo, messa a punto e applicazione di tecniche di indagine multimodale e tecniche innovative di analisi dei segnali, che costituiscono un'attività prevalentemente sviluppata e applicata da parte della SOSD di Ingegneria biomedica.

Prospettive

Gli sviluppi dell'attività prevedono l'utilizzo delle risorse esistenti e di nuove. In termini di temi di ricerca si prevede di mantenere e sviluppare i progetti già in corso, che costituiscono un ambito di eccellenza "storica" nazionale e internazionale, e di estendere le applicazioni all'ambito dell'identificazione e quantificazione su base elettrofisiologica e di bioimmagine di difetti specifici neurologici e neuropsicologici e di riabilitazione di specifiche funzioni. In particolare, saranno applicate e sviluppate le tecniche di analisi basate su algoritmi innovativi, le registrazioni multimodali e tutte le tecniche già applicative o in fase di messa a punto in grado di fornire in modo qualitativo e quantitativo parametri utili alla diagnosi di specifici disordini neurologici e la valutazione di interventi riabilitativi. Sono inoltre già stati approntati protocolli che si avvalgono della stimolazione magnetica transcranica che, utilizzando metodiche atte a modificare la plasticità neuronale, possono avere rilevanti risultati terapeutici. L'utilizzo di strumentazione ad elevate prestazioni, come l'EEG ad alta densità, recentemente acquisito, e la magnetoencefalografia (MEG, che



sarà installata nei prossimi mesi), potranno fornire ulteriori elementi di sviluppo e consolidare le collaborazioni interne ed esterne nella valutazione di malattie neurologiche nelle quali il disturbo funzionale è dominante e passibile di interventi riabilitativi o farmacologici. In area pre-clinica è apparso e appare utile (oltre che necessario per una visione scientifica dei problemi) lo sviluppo di tecniche molecolari ed elettrofisiologiche, atte ad identificare meccanismi disfunzionali riconoscibili e passibili di intervento terapeutico innovativo (canalopatie, riarrangiamenti circuitali risultanti da malattie genetiche o neurodegenerative).



SOSD di Ingegneria biomedica

Responsabile: Ferruccio Panzica

Le attività comprendono lo studio della connettività EEG e l'applicazione di tecniche derivate dalla teoria dei sistemi complessi, in particolare la teoria dei grafi e dall'analisi statistica multivariata; la stimolazione magnetica transcranica con tecnica di brain-mapping assistita da neuronavigatore; lo studio di potenziali evento-correlati atti a valutare l'elaborazione corticale di stimoli semplici e complessi; co-registrazione e confronto di segnali elettrofisiologici, con tecniche di bioimmagine, come la fMRI e la Near InfraRed Spectroscopy (NIRS), in collaborazione con il Politecnico di Milano (Dipartimenti di Bioingegneria e di Fisica).

Tali tecniche, oltre che per progetti propri della SOSD di Bioingegneria e della U.O. di Neurofisiopatologia, sono applicate nell'ambito di studi in collaborazione con altre UU.OO. Fra quelli in corso o recentemente avviati, si citano quelli che riguardano disfunzioni neuropsicologiche specifiche, disturbi del movimento sia deficitari che ipercinetici in soggetti in età adulta e infantile. Un campo specifico di applicazione è poi quello dei pazienti afferenti al Coma Research Center, cui viene applicato un ampio studio neurofisiologico associato ad algoritmi di analisi innovativi. A tale progetto collaborano due medici ed un ingegnere, oltre che i responsabili della U.O. e della SOSD.

Attività innovative

Area di neurofisiologia clinica: integrazione di differenti metodiche neurofisiologiche, funzionali ed emodinamiche (EEG-fMRI, EEG-TMS, EEG-NIRS). Un nuovo sviluppo sarà dato dall'utilizzo dell'EEG ad alta densità e dalla MEG di prossima installazione.

Area pre-clinica: sviluppo di tecniche di modulazione in grado di restituire funzionalità normale a proteine canale con difetti di conformazione (misfolding).

Area di analisi dei segnali (SOSD di Ingegneria biomedica): studio della sincronizzazione, della connettività funzionale o effettiva dell'attività elettrica spontanea o in risposta a eventi/stimolazioni specifici, tra differenti aree corticali; applicazione di misure e indici derivati dalla teoria dei sistemi complessi e dei grafi.





Direttore Unità Operativa
Roberto Spreafico

Giorgio Stefano Battaglia
Marco De Curtis
Giuseppe Didato
Flavio Villani

Alexander Pincherle

Carolina Frassoni

Alessandro Cattalini
Ambra Dominese
Sabrina Moretti
Maria Cristina Regondi

Davide Francesco Boido
Silvia Capra
Barbara Cipelletti
Francesca Ada Colciaghi
Simona Curci
Adele Finardi
Rita Garbelli
Vadym Gnatkovsky
Laura Librizzi
Denise Locatelli
Ramona Frida Moroni
Chiara Pastori
Federica Trombin
Laura Uva

Gianluca Breschi
Giovanni Carriero
Paolo D'Errico
Francesca Inverardi
Valentina Medici
Paola Nobili
Laura Rossini

Gloria Milesi

Anna Maria Callipo
Patrizia Cesare
Dora Goldschvied
Alessandra Orcese

Attività di ricerca

L'Unità Operativa comprende anche le SOSD di Neurofisiologia ed Epilettologia sperimentale e di Neuroanatomia e Patogenesi molecolare.

La ricerca clinica si è concentrata sullo studio delle epilessie farmaco-resistenti chirurgicamente trattabili, sviluppando tecniche di registrazione video-EEG e nuove metodiche istopatologiche per una sempre maggior precisione diagnostica delle malformazioni corticali e delle epilessie temporo-mesiali con sclerosi ippocampale. Inoltre, per quanto concerne la patologia del sonno, gli studi si sono concentrati sullo studio degli episodi parossistici non epilettici durante il sonno. A livello pre-clinico è stato sviluppato e studiato un modello sperimentale di malformazione corticale, che ha permesso di mettere a punto tecniche istopatologiche trasferibili in neuropatologia.

Prospettive

Proseguiranno gli studi e le registrazioni video-EEG da vari modelli sperimentali di epilessia e di malformazioni corticali e sui meccanismi di ictogenesi focale (sia sperimentale che umana). Inizieranno nuovi progetti rivolti allo studio dell'epilessia secondaria ad ictus cerebrale, con anche l'acquisizione di nuovi strumenti per registrare le modifiche di tono vascolare insieme alle registrazioni neurofisiologiche durante ischemia focale cerebrale e durante crisi epilettiche focali. Infine, sarà attivato un set-up sperimentale per lo studio in vitro del tessuto umano cerebrale ottenuto dagli interventi di chirurgia delle epilessie.



SOSD di Neuroanatomia e Patogenesi molecolare

Responsabile: Giorgio Battaglia

L'attività di ricerca della SOSD di Neuroanatomia e Patogenesi molecolare si muove su due linee sperimentali:

- sviluppo di un modello sperimentale di epilessia severa associata a malformazione dello sviluppo corticale (ratto MAM-pilocarpina). In questo modello, oltre alla caratterizzazione video-EEG delle crisi epilettiche, vengono analizzate le modificazioni strutturali e biochimico-molecolari (con particolare riguardo ai recettori NMDA) indotti dall'epilessia, e i pathways intracellulari che favoriscono la morte cellulare. Il modello suggerisce l'ipotesi che l'epilessia, anche nell'uomo, sia un processo di plasticità patologica dannoso per il tessuto cerebrale;
- studio della patogenesi della SMA, Atrofia Muscolare Spinale, e del ruolo della proteina a-SMN, scoperta in laboratorio. L'analisi viene specificamente concentrata sulla particolare funzionalità di a-SMN nello stimolo della crescita assonale, in diversi contesti cellulari e in vivo, con lo scopo ultimo di mettere a punto nuove strategie terapeutiche per questa malattia finora incurabile.

Prospettive

Verrà messo a punto un protocollo di terapia genica con vettori virali AAV (Virus Adeno-Associati) che si svolgerà in Istituto su modelli murini di SMA. Questo progetto potrà avere un impatto traslazionale per la futura terapia di bambini affetti da SMA.



SOSD di Neurofisiologia ed Epilettologia sperimentale

Responsabile: Marco De Curtis

L'attività della SOSD di Neurofisiologia ed Epilettologia sperimentale è stata concentrata su tre linee sperimentali:

- sviluppo della metodica di registrazione video-EEG da modelli animali di epilessia. Sviluppo e caratterizzazione di un modello di epilessia del lobo temporale nella cavia. Caratterizzazione elettrofisiologica mediante video-EEG di modelli di displasia corticale (MAM + pilocarpina e BCNU) ed è iniziato lo studio in un modello di epilessia genetica (SMEI);
- studio dei meccanismi di ictogenesi sia su modelli animali di crisi parziale (focalizzato sui meccanismi di inizio delle crisi e sulla transizione interictale/ictale), sia sull'uomo mediante l'analisi di registrazioni intracraniche realizzate presso il Centro Chirurgia Epilessia di Niguarda durante il monitoraggio pre-chirurgico di pazienti con epilessia farmaco-resistente;
- studio dei meccanismi precoci di ischemia cerebrale in un nuovo modello sperimentale in vitro.

Prospettive

Implementazione delle registrazioni video-EEG per i pazienti candidati alla chirurgia dell'epilessia con la prospettiva di attivare anche registrazioni mediante elettrodi intracerebrali; inoltre, verranno messe a punto tecniche di immagini combinate PET/MRI per l'identificazione anatomofunzionale delle aree epilettogene nei pazienti candidati alla chirurgia dell'epilessia.





Dirigente Unità Operativa
Massimo Zeviani

Costanza Lamperti

Barbara Garavaglia
Valeria Tiranti
Carlo Viscomi

Raffaele Cerutti

Chiara Barzaghi
Dario Brunetti
Daniele Ghezzi
Federica Invernizzi
Eleonora Lamantea

Manuela Bottani
Gabriele A. Civiletto
Ilaria D'Amato
Ivano Di Meo
Daria Diodato
Sabrina Dusi
Laura Melchionda
Alessia Nasca
Celeste Panteghini
Chiara Reale
Paola Venco

Roberto Bellavia
Valentina Bruno
Franco Carrara

Maria Pia Iermito
Concetta Giacchi



Attività di ricerca

L'attività di ricerca si concentra su tre linee principali:

- identificazione di nuovi geni malattia: è stato identificato e caratterizzato il primo fattore di assemblaggio del complesso II della catena respiratoria mitocondriale (MRC), chiamato SDHAF1; è stata descritta la prima mutazione in una proteina AIF coinvolta nei processi di morte cellulare programmata che causa riduzione dell'attività enzimatica dei complessi della MRC. Attraverso l'utilizzo dell'exome-sequencing è stato scoperto un nuovo gene malattia, ACAD9, associato a difetti del complesso I in pazienti affetti da cardiopatia; è stato individuato un nuovo fattore di assemblaggio del complesso III, chiamato TTC19. Mutazioni non-senso in TTC19 sono state trovate in soggetti affetti da encefalopatia progressiva associata ad un isolato difetto del complesso III della MRC;

- studio dei meccanismi patogenetici delle malattie mitocondriali e delle patologie da accumulo di ferro encefalico: lo studio si è principalmente concentrato sui meccanismi molecolari coinvolti dall'azione dei nuovi geni identificati nel corso del triennio, sia nelle forme selvatiche che in quelle mutate. Per quanto riguarda le patologie da accumulo di ferro encefalico (NBIA) è stato dimostrato che sia PANK2, responsabile della malattia PKAN, che PLA2G6, responsabile della INAD, sono proteine mitocondriali di membrana. È stato inoltre dimostrato che mutazioni con perdita di funzione, associate all'assenza della proteina PANK2, determinano una frammentazione del network mitocondriale e un'alterazione del metabolismo energetico. Si è infine contribuito alla caratterizzazione di un nuovo gene responsabile di una forma di NBIA che codifica per una proteina mitocondriale denominata MMIN (Mitochondrial Membrane protein Involved in NBIA), che sembra avere un ruolo cruciale nel metabolismo lipidico;

- modelli animali di patologie genetiche: per quanto riguarda i modelli animali, è stato espanso il pannello di modelli murini. Attualmente sono disponibili 12 modelli differenti di topi transgenici coinvolti in alterazioni dei mitocondri che possono essere utilizzati per a) studi sulla patogenesi delle malattie umane; b) studi di terapia sperimentale. I principali risultati ottenuti sono stati: a) la delucidazione della patogenesi della encefalopatia etilmalonica, dovuta al malfunzionamento di un enzima coinvolto nella detossificazione dell'acido solfidrico; b) la messa a punto di una terapia farmacologica mirata a ridurre il carico di acido solfidrico nel modello animale e, soprattutto, in un gruppo di pazienti; c) la dimostrazione che un composto (AICAR), in grado di stimolare la biogenesi mitocondriale, ha effetti positivi su alcuni modelli animali di miopatia mitocondriale.

Prospettive

Grazie alla forte integrazione dell'attività di ricerca con l'attività diagnostica, continuerà la raccolta di famiglie e pazienti informativi per la scoperta di nuovi geni responsabili, sia di patologie mitocondriali che dei disturbi del movimento. I nuovi geni malattia verranno caratterizzati per validare la patogenicità delle mutazioni

trovate ed individuarne i meccanismi patogenetici con lo scopo ultimo di identificare terapie adeguate. Proseguirà anche lo studio dei meccanismi patogenetici alla base delle NBIA, utilizzando sia modelli cellulari che modelli animali. In particolare, per quanto riguarda i modelli animali KO per PANK2 e PLA2G6, verranno sperimentati trattamenti per svelare un fenotipo patologico che in condizioni normali si manifesta solo in topi di 2 anni. Esperimenti preliminari mostrano che utilizzando una dieta ricca di lipidi si è in grado di far insorgere la malattia in animali di 2 mesi di età. Questi stessi animali verranno quindi usati per testare trattamenti farmacologici in grado di prevenire l'insorgenza dei segni neurologici. Sempre nell'ambito delle patologie

NBIA, verrà inoltre condotto uno studio del metaboloma su sieri e linee cellulari di pazienti. L'attività di ricerca sui modelli animali di patologie mitocondriali verterà su:

- il completamento della produzione e caratterizzazione degli animali ricombinanti attualmente in corso;
- l'utilizzo di nuovi composti per l'attivazione della biogenesi mitocondriale, quali ad esempio il nicotinamide riboside (NR), il resveratrolo e gli inibitori di PARP1, che attivano PGC1alpha agendo sulla deacetilasi Sirt1 e di composti in grado di stimolare i recettori degli acidi biliari TGR5;
- l'implementazione di strategie di terapia genica e cellulare per alcune patologie, in particolare EE e MNGIE (Mitochondrial Neurogastrointestinal Encephalopathy).

Tecnologie e procedure innovative

Nel corso del triennio, attraverso l'attuazione di diversi progetti di ricerca e stabilendo collaborazioni con centri italiani ed esteri, sono state implementate le seguenti tecnologie e procedure innovative:

- ossigrafia su cellule in microscala, mediante una partnership con SeaHorse Technology, USA;
- Next Generation Sequencing (exome sequencing), mediante una collaborazione con l'Helmholtz Zentrum für Human Genetik, Monaco di Baviera, Germania;
- microscopia funzionale in live imaging;
- terapia genica sperimentale su modelli murini di malattie neuromuscolari mediante l'uso di vettori virali adeno-associati, in collaborazione con il TIGEM, Napoli;
- allestimento di cellule iPS da fibroblasti in coltura, mediante una collaborazione con il Dr. Vania Broccoli, HSR, Milano.



Direttore Unità Operativa
Franco Taroni

Gaetano Bernardi
Caterina Mariotti

Emilio Ciusani
Elena Mariagrazia Corsini
Ugo De Grazia
Cinzia Gellera
Monica Lazzaroni
Marco Rimoldi
Ambra Rizzo
Francesca Luisa Sciacca
Chiara Vasco

Simona Allievi
Sergio Astori
Silvia Baratta
Sara Brambilla
Claudio Caccia
Barbara Castellotti
Alessia Mariarosa Castucci

Elena Ceglia
Maria Fulvia De Leva
Giovanni Del Mese
Saverio Diciocia
Federica Fontana
Ivana Gabrieleto
Francesca Gilardoni
Anna Guacci
Valerio Leoni
Micaela Milani
Marta Clementina Panzeri
Anna Maria Porini
Massimo Plumari
Elena Rizzo
Anna Verando

Serena Maria Caldarazzo
Valentina Fracasso
Stefania Magri
Viviana Pensato
Manuela Rizzetto
Elisa Sarto

Antje Bublitz
Donatella Maderna
Sonia Tibaldi



Attività di ricerca

L'attività di ricerca della U.O. si svolge nell'ambito di tre aree principali.

- Un'area di Patologia clinica e cellulare, focalizzata sullo studio dei fenomeni fisiopatologici che determinano la risposta di alcuni tumori del sistema nervoso centrale al trattamento radiante e farmacologico.

1. Meccanismi cellulari nella risposta al trattamento dei gliomi. Sono stati studiati gli effetti di diversi trattamenti radianti (acceleratore lineare, LINAC, versus Cyberknife) sui meccanismi di difesa, proliferazione e sopravvivenza di linee tumorali per valutare nuove strategie terapeutiche e ottimizzare le terapie antitumorali. I risultati ottenuti hanno mostrato che il trattamento in vitro con Cyberknife riduce la frazione di cellule sopravvivenenti rispetto a quello con LINAC convenzionale e che la resistenza delle cellule tumorali è legata all'espressione di proteine coinvolte nel riparo del DNA che agiscono entro 6 ore dal trattamento.

2. Identificazione di marker precoci delle metastasi leptomeningee (ML). Il metodo attualmente utilizzato per la diagnosi di ML è la ricerca di cellule tumorali nel liquor. Questo metodo è altamente specifico, ma la sua sensibilità è relativamente bassa e l'esecuzione può richiedere vari giorni. Il laboratorio ha validato un metodo per la diagnosi precoce utilizzando il dosaggio

di alcuni marcatori tumorali nel liquor, valutandone in particolare la sintesi intratecale.

- Un'area di Ricerca clinica/Malattie rare, focalizzata sulla definizione della storia naturale di malattia e sulla conduzione di trial terapeutici in alcune importanti malattie ereditarie del sistema nervoso (atassie spinocerebellari e malattia di Huntington).
1. Caratterizzazione della storia naturale della malattia nelle forme SCA e nella malattia di Huntington. Lo scopo di questi studi è stato l'identificazione di segni clinici e strumentali (fMRI) e di marcatori biologici precoci e sensibili, come alcuni metaboliti del colesterolo nella malattia di Huntington, che possano essere utilizzati nel disegno e nella sperimentazione di nuovi trattamenti. Esecuzione di trial clinici nell'atassia di Friedreich.
2. Nell'ambito del programma sulle Malattie rare della Regione Lombardia, l'U.O. ha coordinato ed elaborato i percorsi diagnostici, terapeutici ed assistenziali (PDTA) per le malattie spinocerebellari e la malattia di Huntington, ora adottati dal Servizio Sanitario Regionale.
- Un'area di Genetica molecolare/Malattie rare, focalizzata sullo studio delle basi molecolari e dei meccanismi patogenetici di alcune importanti malattie ereditarie (SOSD Genetica delle malattie neurodegenerative e metaboliche).

Prospettive

- Identificazione di nuovi geni malattia nelle forme di atassia familiare e sclerosi laterale amiotrofica familiare, mediante sequenziamento dell'esoma in famiglie candidate. Studi funzionali di geni malattia candidati mediante modelli sperimentali cellulari e animali.
- Sviluppo di modelli animali semplici e a basso costo (*C. elegans*, *D. melanogaster*) per lo studio dei meccanismi neurodegenerativi nelle atassie ereditarie. Introduzione di nuove tecniche di indagine (array-CGH)

per le diagnosi dei ritardi mentali e per l'approfondimento di studi a scopo di ricerca.

- Studi in vitro sull'efficacia dei farmaci e del trattamento radiante sulle cellule tumorali cerebrali.
- Studi in vitro su un modello di barriera emato-encefalica per valutare il neurotropismo delle cellule tumorali.
- Sviluppo di protocolli di risonanza funzionale (fMRI) per lo studio longitudinale della progressione di malattia nelle atassie ereditarie e nella malattia di Huntington.
- Nuovi trial terapeutici per l'atassia di Friedreich e le SCA.

- Meccanismi patogenetici comuni nelle degenerazioni spinocerebellari. Per la realizzazione del progetto, focalizzato sulle forme SCA28 e SPG7 e finanziato dal Ministero della Salute e da Telethon, verranno integrati approcci di genetica molecolare, biologia molecolare, biologia cellulare e biochimica e verranno sviluppati modelli cellulari in diverse specie (lievito, roditori, uomo).
- Sequenziamento dell'esoma con "next generation sequencing" per l'identificazione di nuovi geni responsabili delle atassie spinocerebellari, delle paraparesi spastiche familiari e della Sclerosi Laterale Amiotrofica (SLA).
- Sviluppo di un modello in vitro di barriera-ematoencefalica allo scopo di valutare singole popolazioni cellulari per la loro capacità di transmigrazione.
- Sviluppo della tecnica array-CGH per lo studio delle malattie neurologiche determinate da anomalie quantitative del genoma.
- Sviluppo di protocolli fMRI per la definizione della storia naturale del processo neurodegenerativo nelle atassie e nella malattia di Huntington.



SOSD Genetica delle malattie neurodegenerative e metaboliche

Responsabile: Franco Taroni

Degenerazioni spinocerebellari (atassie e paraparesi spastiche): identificazione di nuovi geni malattia e analisi dei meccanismi patogenetici. L'analisi genetica e mutazionale è attualmente in grado di identificare la causa della malattia in non più del 40-50% dei casi di atassia spinocerebellare dominante (SCA) o di paraparesi spastica (HSP/SPG). I rimanenti casi sono verosimilmente dovuti a geni molto rari o non ancora identificati. Nell'ambito degli studi che sono stati condotti negli ultimi anni, in un vasto gruppo di famiglie con forme di SCA o di paraparesi spastica negative per mutazioni nei loci-malattia noti, è stato identificato e caratterizzato funzionalmente un nuovo gene malattia (AFG3L2) responsabile della forma di atassia dominante denominata SCA28 descritta e mappata in precedenza sul cromosoma 18p11.

Malattie del motoneurone: identificazione di geni malattia e geni di suscettibilità nella Sclerosi Laterale Amiotrofica (SLA). La ricerca di nuovi geni coinvolti nella patogenesi delle forme familiari è stata svolta mediante mappatura per omozigosi e sequenziamento dell'esoma (exome sequencing) e ha condotto all'identificazione di varianti non descritte in 6 famiglie.

L'identificazione di geni di suscettibilità nella SLA sporadica è stata condotta mediante analisi GWAS ("genome-wide association studies") in un gruppo di 2000 pazienti con SLA sporadica e 2000 soggetti di controllo nell'ambito di un progetto consorziale al quale la U.O. ha contribuito con più di 1200 pazienti.



Direttore Unità Operativa
Maria Grazia Bruzzone

Alberto Bizzi
Elisa F. M. Ciceri
Luisa Chiapparini
Valeria Cuccarini
Ludovico D'Incerti
Alessandra Erbetta
Giuseppe Faragò
Laura Luisa Farina
Marina Grisoli
Carmelo Maccagnano

Domenico Aquino
Stefania Ferraro
Simone Nava
Elena Prodi

Maria Luisa Mandelli
Elisa Valeria

Luciana Maria Caposio
Nazario Sagaria

Roberta Cambié
Irene Maria Cane
Marinella Monica Cova
Dagmar Di Fiore
Santo Di Maio
Francesca Epifani
Francesco Faedda
Riccardo Giorgi
Lidia Maiocchi
Emilio Moggia
Emanuela Papa
Claudio Passarella
Michela Picchetti
Paolo Reggiori
Francesca Renzi
Fabiola Scarpina
Stella Silvestri

Adrian Stefan Andronache
Anna Nigri

Addolorata Cottano
Marina Pedretti

Maria Pia Cavalli
Alessandro Motta

Attività di ricerca

L'Unità Operativa si distingue per l'attività clinica, sia diagnostica che terapeutica, con l'utilizzo di tre apparecchiature di Risonanza Magnetica (RM) di cui una a campo magnetico 3 Tesla e di una apparecchiatura angiografica biplanare. L'attività di ricerca è stata svolta su diverse patologie.

- **Neuroncologia:**
 - applicazione di fMRI (risonanza funzionale) e DTI (Diffusion Tensor Imaging) nello studio delle funzioni linguistiche in pazienti con tumori cerebrali per identificare alterazioni delle aree corticali eloquenti e dei fascicoli della sostanza bianca che le connettono;
 - applicazione di diffusione, perfusione e spettroscopia a tumori cerebrali per individuare marker predittivi e per monitorare diverse strategie terapeutiche.

- **Malattie neurodegenerative:**
 - DTI e fMRI sono state applicate per la definizione di biomarker precoci, markers predittivi e per il follow-up alla malattia di Huntington presintomatica, alla malattia di Parkinson e nei portatori di atassie spinocerebellari. È stato studiato il ruolo dei nuclei della base, insula e corteccia prefrontale negli aspetti cognitivi ed emotivi del decision-making con lo sviluppo di tecniche di imaging multimodale e modellizzazione computazionale preliminare all'applicazione su pazienti affetti da malattie neurodegenerative;
 - studio e sviluppo di nuove forme di indagine funzionale come la fMRI resting-state, che può essere l'unica forma di fMRI in pazienti che non sono cognitivamente in grado di eseguire compiti attivi e fornisce informazioni sull'attività neurale spontanea del cervello e dei suoi collegamenti.
- **Epilessia:** sono stati portati avanti progetti basati sulle correlazioni tra aspetti di RM strutturale e DTI e alterazioni ultrastrutturali alla microscopia elettronica in casi di pazienti con epilessia temporale farmacoresistente.

Prospettive

La RM 3T consente informazioni anatomo-strutturali con risoluzione spaziale dell'ordine dei decimi di millimetro. Le principali ricerche che verranno condotte ad alto campo saranno:

- lo studio dell'architettura corticale, nella valutazione anche pre-chirurgica dell'epilessia grazie all'alto rapporto segnale-rumore, risoluzione submillimetrica;
- la tipizzazione dei tumori e il follow-up di terapie antiangiogeniche per l'incremento della qualità degli studi di perfusione con e senza mezzo di contrasto;
- lo studio metabolico dei tumori e delle malattie degenerative grazie all'alta risoluzione spettroscopica;
- la mappatura pre-chirurgica delle connessioni strutturali tra aree, grazie ai miglioramenti qualitativi degli studi di trattografia con risonanza magnetica;
- lo studio dell'attività cerebrale e delle connessioni funzionali nelle malattie degenerative e nei disturbi della coscienza grazie all'incremento delle informazioni.



SOSD Neuroradiologia interventoriale

Responsabile: Elisa Ciceri

L'attività clinica angiografica, sia diagnostica che terapeutica, utilizza un'apparecchiatura biplanare di ultima generazione, con la quale è possibile effettuare acquisizioni tridimensionali e pseudo CT che possono essere fuse ad immagini complementari RM anche funzionali. Grazie alla estrema precisione e versatilità dell'apparecchiatura possono essere studiati dettagliatamente e trattati in maggiore sicurezza casi con malformazioni vascolari estremamente complesse come a) fistole durali cerebrali con polimero liquido, b) aneurismi intracranici con stent a diversione di flusso, c) applicazioni a RM ad alto campo.

Progetti di ricerca in collaborazione anche con altre UU.OO. dell'Istituto ed esterne:

- *trattamento endovascolare con polimero liquido di malformazioni arterovenose durali cerebrali. Indicazioni, protocollo di trattamento e risultati.* Studio multicentrico (Niguarda, Parma, Brescia) per effettuare un'analisi esaustiva sulle indicazioni e la tecnica di trattamento di questa patologia. Successivamente alla raccolta dati dei casi trattati verrà eseguita

una analisi multifattoriale che consideri le diverse opzioni terapeutiche e la metodologia di somministrazione delle stesse per evincere la tecnica di trattamento migliore. In questo modo ci si ripropone di tracciare delle linee guida di comportamento medico, sia per quanto riguarda la diagnosi, sia per il trattamento ed il follow-up delle fistole durali intracraniche;

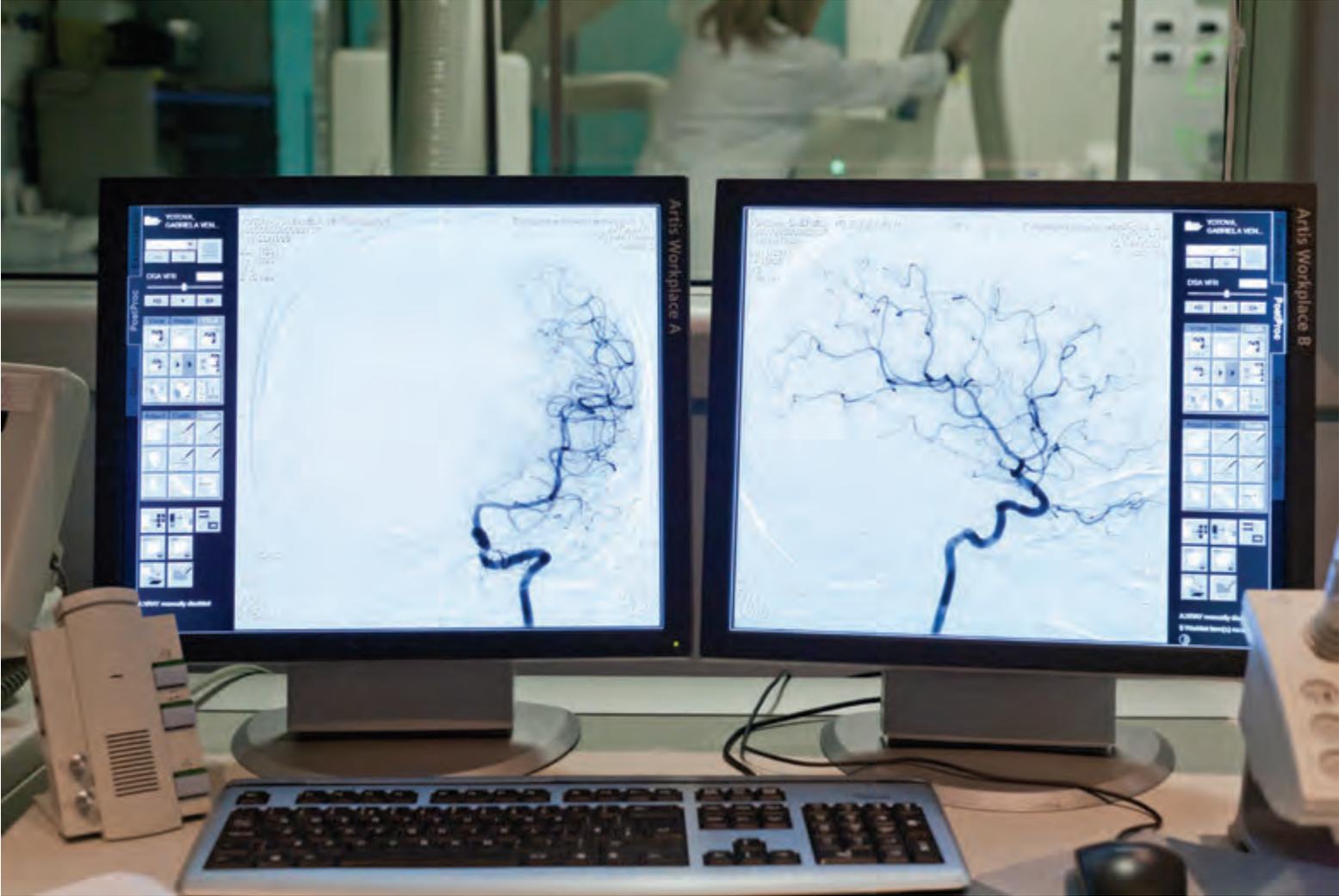
- *studio dei flussi arteriosi con protocollo NOVA in pazienti con stent intracranico a diversione di flusso (FD) per il trattamento di malformazioni vascolari intracraniche.* Il protocollo RM NOVA (Non-invasive Optimal Vessel Analysis) è in grado di quantificare il flusso vascolare cerebrale in maniera non invasiva con risonanza. Gli FD rappresentano l'ultima generazione di stent porosi a maglie fitte destinati al trattamento degli aneurismi cerebrali. Lo studio si propone di valutare la fattibilità dell'esame RM con NOVA in pazienti sottoposti a posizionamento di FD, valutare l'imaging di RM e gli eventuali artefatti dovuti alla presenza dell'FD, evidenziare effettive variazioni del flusso ematico intracranico dopo

il posizionamento di FD;

- *valutazione della fattibilità e della compatibilità a materiali endovascolari dello studio del flusso ematico distrettuale con tecnica di angioRM NOVA® con magneti ad alto campo (7 Tesla), anche durante test di occlusione vascolare.* Obiettivo primario dello studio è una valutazione sperimentale su animali per valutare la compatibilità alla RM e all'angioRM NOVA® dei cateteri endovascolari e dei palloncini utilizzati normalmente durante il Balloon Test Occlusion (BTO).

Prospettive

Valutazione preliminare di studi perfusionali con angiografia diretta. Gli angiografi digitali di nuova generazione con tecnologia flat panel sono attualmente predisposti per acquisizioni perfusionali cardiache e cerebrali quantitative. Questo permetterebbe di ottenere dati più precisi, riducendo i tempi diagnostici e programmando trattamenti maggiormente mirati e sicuri. Gli obiettivi dello studio sono: validare la metodica, la qualità dei risultati e l'applicabilità clinica, anche a confronto con esami di PWI con TC e/o RM. Stilare un protocollo di utilizzo e gli standard clinici.





Direttore Dipartimento
Carlo Lazzaro Solero



Il Dipartimento di Neurochirurgia è uno dei centri leader per la neurochirurgia di elezione (non traumatologica) in Italia. Nel Dipartimento vengono trattate tutte le condizioni di interesse neurochirurgico di elezione sia dell'adulto sia pediatriche, che includono tumori cerebrali e spinali, malformazioni del cranio e colonna, malformazioni vascolari, patologie degenerative della colonna, patologie del movimento e sindromi dolorose. Ciascuna di queste rappresenta aree specifiche di eccellenza in un contesto di altissimo rilievo scientifico a marcata vocazione di ricerca. L'analisi costante della loro estesa casistica permette di individuare le migliori strategie terapeutiche in relazione alle varie patologie e l'accesso a vari trial clinici sperimentali mono e multicentrici. Il Dipartimento è attivamente coinvolto nel miglioramento continuo del sistema qualità e dei progetti di Risk Management.

L'attività di ricerca comprende:

- **neuroncologia:** le ricerche pre-cliniche si concentrano prevalentemente sulla caratterizzazione delle cancer stem cells nei glioblastomi e nel "targeting" di queste ultime attraverso strategie di carattere differenziativo;
- **metodiche di chirurgia funzionale:** i risultati ottenuti hanno confermato l'efficacia delle procedure di neuromodulazione (DBS e VNS e stimolazione corticale) per il trattamento di patologie afferenti a diverse aree neurologiche e psichiatriche, considerate farmacoresistenti e di difficile trattamento;
- **tecniche di chirurgia mini-invasiva assistite da immagini:** l'ulteriore sviluppo delle metodiche mini-invasive, guidate da immagini sia in fase preoperatoria (dextroscope) che intraoperatoria (neuronavigazione), ha permesso una migliore selezione dell'approccio chirurgico per differenti patologie oncologiche e vascolari, ed un miglioramento dei risultati chirurgici nei confronti di metodiche non guidate da immagini;
- **tecniche di radioterapia guidate da immagini e utilizzo e sviluppo di sistemi protesici:** l'utilizzo dell'ecografo intraoperatorio ha fornito la possibilità di migliorare la precisione della chirurgia guidata da immagini, attraverso la correzione del brain shift, con una metodica a rapido impiego e a basso costo.

ANNO 2010 - PAZIENTI DIMESSI CON DRG CHIRURGICI

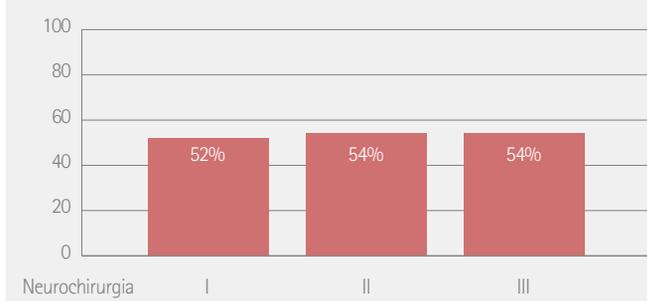
Numero pazienti	2.394
Peso medio dei drg	1,9632
Durata media della degenza	8,1
Numero pazienti residenti fuori regione	1.290

ANNO 2010 - DRG CHIRURGICI PIÙ FREQUENTI

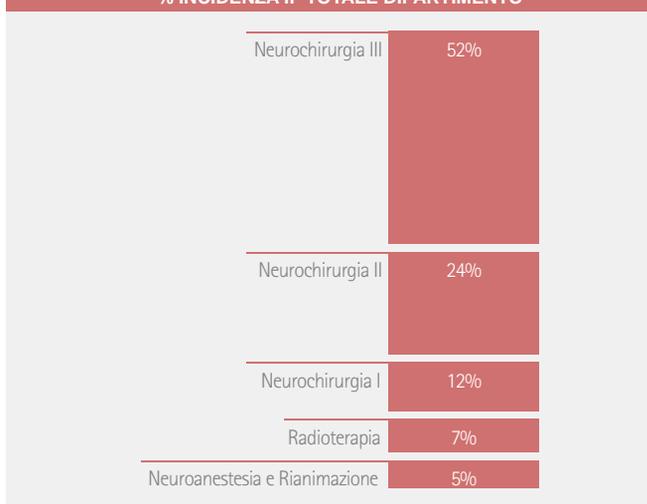
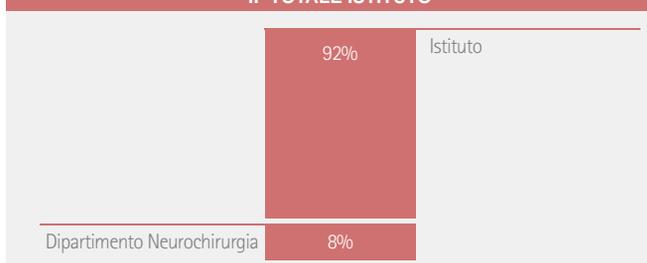
DRG	Descrizione	Casi	Deg. media	Residenti fuori regione
002	Craniotomia età > 17 anni senza CC	938	8,1	67%
500	Interventi su dorso e collo eccetto per artrodesi vertebrale senza CC	515	3,0	33%
008	Interventi su nervi periferici e cranici e altri interventi su sistema nervoso senza CC	197	4,3	51%
532	Interventi sul midollo spinale senza CC	119	8,2	54%
003	Craniotomia età < 18 anni	93	13,0	39%
001	Craniotomia età > 17 anni con CC	80	17,2	69%
520	Artrodesi vertebrale cervicale senza CC	80	3,3	49%
286	Interventi sul surrene e sulla ipofisi	65	9,1	49%
530	Interventi di anastomosi ventricolare senza CC	49	10,1	59%
234	Altri interventi su sistema muscolo-scheletrico e tessuto connettivo senza CC	31	4,4	52%
543	Craniotomia con impianto di dispositivo maggiore o diagnosi principale di patologia acuta complessa SNC	29	15,9	69%
541	Tracheostomia con ventilazione meccanica per 96 ore o più, con intervento chirurgico maggiore	28	63,9	68%
564	Cefalea età >17 anni	52	6,1	56%
243	Affezioni mediche del dorso	44	7,8	59%
561	Infezioni non batteriche del sistema nervoso eccetto meningite virale	37	8,7	70%
045	Malattie neurologiche dell'occhio	32	7,7	63%
524	Ischemia cerebrale transitoria	32	7,3	47%
014	Emorragia intracranica o infarto cerebrale	32	8,5	47%
429	Disturbi organici e ritardo mentale	29	7,3	62%

ANNO 2010 - DIAGNOSI PIÙ FREQUENTI NEI DRG CHIRURGICI

Cod	Descrizione diagnosi	Casi	Deg. media	Residenti fuori regione
722	Disturbi dei dischi intervertebrali	443	2,8	34%
225	Tumori benigni dell'encefalo e delle altre parti del sistema nervoso	368	9,0	60%
191	Tumori maligni dell'encefalo	280	12,1	73%
237	Tumori di comportamento incerto delle ghiandole endocrine e del sistema nervoso	136	8,9	68%
724	Altri e non specificati disturbi del dorso	115	3,9	30%
348	Altre condizioni morbose dell'encefalo	82	7,6	48%
350	Disturbi del nervo trigemino	75	4,2	55%
198	Tumori maligni secondari di altre sedi specifiche	71	12,0	66%
331	Altre degenerazioni cerebrali	66	10,8	62%
227	Tumori benigni delle altre ghiandole endocrine e strutture connesse	55	8,9	47%
437	Altri e mal definiti disturbi circolatori dell'encefalo	48	6,9	54%
332	Morbo di Parkinson	40	10,6	75%
333	Altre malattie extrapiramidali e altri disturbi con movimenti anomali	38	7,7	71%
198	Tumori maligni secondari di altre sedi specifiche	47	7,4	51%
239	Tumori di natura non specificata	36	6,6	58%

CONGRUENZA DELL'ATTIVITÀ CLINICA CON LE LINEE DI RICERCA RICONOSCIUTE ALL'ISTITUTO ANNO 2010**IMPACT FACTOR DIPARTIMENTO DI NEUROCHIRURGIA TRIENNIO 2008-2010**

	IF 2008-2010
Totale Istituto	2.394,35
Totale Dipartimento Neurochirurgia	237,01
Neurochirurgia I	16,77
Neurochirurgia II	57,41
Neurochirurgia III	123,09
Radioterapia	27,81
Neuroanestesia e Rianimazione	11,93

% INCIDENZA IF UNITÀ OPERATIVE / % INCIDENZA IF TOTALE DIPARTIMENTO**INCIDENZA IF DIPARTIMENTO NCH / IF TOTALE ISTITUTO**

Con la maggiore esperienza delle tecniche endoscopiche è stato possibile ampliare le indicazioni a diverse patologie. Lo studio delle metodiche di monitoraggio clinico e neurofisiologico intraoperatorio associate a metodiche di imaging funzionale e fiber tracking per la cura dei tumori, delle patologie vascolari e dell'epilessia dimostrano l'importanza di questo moderno approccio nella localizzazione e preservazione delle strutture eloquenti e conseguentemente nella riduzione della frequenza dei deficit neurologici. Gli studi sui biomateriali utilizzati in chirurgia vertebrale hanno permesso di migliorare la selezione di specifici tipi di protesi per la patologia degenerativa.

Per la radioterapia sono continuati gli studi per valutare la maggior precisione dei trattamenti sul target bersaglio, con riduzione della dose sui tessuti sani.

Inoltre l'Unità Operativa di Radioterapia ha proceduto all'interno del Dipartimento di Neuroncologia a valutare l'efficacia terapeutica di nuovi protocolli di radioterapia per i glioblastomi multiformi e il trattamento di meningiomi e neurinomi dell'acustico con tecnica radiochirurgica.

L'Unità Operativa prevede l'avvio di protocolli per lo studio e la cura di disturbi funzionali, in particolare tremore nel morbo di Parkinson e nella SM. Si prevede inoltre di procedere con la partecipazione a trial con EORTC in corso e di nuovo avvio.

Infine l'attività dell'Unità Operativa di Neuroanestesia e Rianimazione è stata indirizzata all'acquisizione di nuove tecnologie finalizzate:

- alla gestione del rischio (intubazione con visione diretta con video-laringoscopi, incannulazione venosa centrale con ecografia, monitoraggio intraoperatorio ed anestesia con EEG);
- alla programmazione di ambulatorio per la valutazione delle difficoltà di intubazione;
- ai corsi accreditati di aggiornamento per la gestione del rischio anestesilogico.

Prospettive

Per il futuro, il Dipartimento di Neurochirurgia si propone due obiettivi fondamentali al fine di tradurre in atto in maniera ottimale le vocazioni dipartimentali storiche della "cura" e della "formazione". Un obiettivo sarà quindi rappresentato dall'incremento dell'attività di ricerca clinica, senza che questa si ripercuota in una contrazione dell'attività assistenziale grazie a uno sforzo di ulteriore razionalizzazione della stessa. Inoltre proseguiranno le ricerche su:

- terapia chirurgica nei disturbi del movimento, del tremore e della spasticità;
- terapia microchirurgica ed endoscopica dei tumori (basi cranio, intraparenchimali sopra e sottotentoriali, del tronco, della fossa posteriore, intraventricolari);
- neuronavigazione;

- monitoraggio neurofisiologico intraoperatorio;
- ecografia intraoperatoria;
- asportazione gliomi con fluorescina;
- neurochirurgia vascolare (aneurismi, angiomi artero-venosi, fistole artero-venose cerebrali e spinali);
- neurochirurgia dell'epilessia;
- neurochirurgia spinale degenerativa e tumorale;
- impianto di sistemi protesici nella colonna cervicale, dorsale e lombare;
- neurochirurgia pediatrica malformativa;
- neurochirurgia sistema nervoso periferico;
- trattamento chirurgico del dolore;
- radioterapia cranica e spinale.

Al Dipartimento afferiscono

- U.O. Neurochirurgia I
- U.O. Neurochirurgia II
- SOSD Neurochirurgia mini-invasiva vascolare ed endoscopica
- SOSD Neurochirurgia spinale
- U.O. Neurochirurgia III
- SOSD Neurochirurgia pediatrica
- SOSD Trattamento chirurgico del dolore e della spasticità
- U.O. Radioterapia
- U.O. Neuroanestesia e Rianimazione



Neurochirurgia I

Direttore Unità Operativa
Francesco Di Meco

Sandro Lodrini
Cecilia Casali
Federico Legnani
Francesco Prada
Marco Saini

Andrea Saladino

Luca Mattei

Antonella Mangraviti

Emanuela Cassol



Neurochirurgia II

Direttore Unità Operativa
Carlo Lazzaro Solero

Francesco Acerbi
Stefano Brock
Alberto Cusin
Paolo Feroli
Sergio Visintini

Marco Paolo Schiariti

Carlo Efsio Marras



Neurochirurgia III

Direttore Unità Operativa
Angelo Franzini

Giovanni Broggi
Ivano Dones
Vittoria Nazzi
Giovanni Tringali
Laura Grazia Valentini

Morgan Aldo Broggi
Roberto Cordella
Giuseppe Messina

Melina Castiglione

Francesco Peia





Radioterapia

Direttore Unità Operativa
Laura Fariselli

Ida Maddalena Milanesi

Manuela Pessina

Alberto Brunettin
Giorgio Corradino
Davide Fiocco
Walter Gallo
Renato Vincenti

Erika Di Betta

Vincenzo Parini



Neuroanestesia e Rianimazione

Direttore Unità Operativa
Dario Caldiroli

Carla Carozzi
Paolo Cortellazzi
Giovanni D'Onofrio
Laura Grandi
Massimo Lamperti
Amanda Oriana
Stefania Parlato
Carmela Pinto
Bruno Regi
Adriana Scardigli
Amalia Maria Scola
Alberto Sommariva
Matteo Subert
Davide Vailati

Eleonora Francesca Orena



SOSD di Neurochirurgia mini-invasiva vascolare ed endoscopica

Responsabile: Paolo Ferrolì

La SOSD di Neurochirurgia mini-invasiva vascolare ed endoscopica si occupa dell'applicazione delle nuove tecniche e tecnologie atte a ridurre l'impatto dell'intervento neurochirurgico sulla vita del paziente. L'utilizzo dell'endoscopia e la minimizzazione degli approcci neurochirurgici classici, che vengono adattati alle specifiche caratteristiche del paziente, già costituiscono un know-how acquisito nell'ambito della SOSD.

Per il futuro ci si propone di misurare l'outcome in termini di risultati e complicanze e confrontarlo con i controlli istituzionali storici ed i dati di letteratura (Programma di Ricerca Corrente 2012-2015).

SOSD di Neurochirurgia spinale

Responsabile: Carlo Visintini

L'attività della SOSD di Neurochirurgia spinale consiste nell'organizzazione della gestione della attività di chirurgia spinale, in particolare per la patologia degenerativa del rachide, che da alcuni mesi si svolge presso l'Ospedale Fatebenefratelli di Erba (con l'obiettivo di ridurre le liste di attesa della nostra Fondazione).

L'accordo interaziendale sotto l'egida della Regione Lombardia rappresenta una nuova visione di un'attività chirurgica ad alta specializzazione. È inoltre previsto uno studio prospettico sulla chirurgia protesica nel trattamento delle patologie relative al rachide cervicale e valutazione dell'impatto sociale di questa patologia di larga diffusione.

SOSD di Neurochirurgia pediatrica

Responsabile: Laura Grazia Valentini

L'attività della SOSD di Neurochirurgia Pediatrica si sviluppa in:

- ambulatorio speciale settimanale;
- collaborazione mensile nell'ambito di un team multidisciplinare presso l'Ospedale Buzzi per la valutazione delle craniostenosi e delle spine bifide.

Tutta l'attività della struttura è caratterizzata da un lavoro multidisciplinare per tutti i casi trattati: riunioni settimanali neuro-radio-chirurgiche e mensili per quelle tumorali.

L'attività chirurgica è in continua crescita sulla patologia malformativa e tumorale; per questa l'Istituto è un punto di riferimento: vengono operati di circa 300 bambini all'anno; il carico futuro per la patologia d'elezione potrebbe essere circa 600 bambini. In futuro si prevede di incrementare il trattamento dell'epilessia pediatrica e di creare un team *ad hoc* per il trattamento delle paralisi cerebrali.

SOSD di Chirurgia del dolore e della spasticità

Responsabile: Ivano Dones

L'attività della SOSD di Chirurgia del dolore e della spasticità si sviluppa attraverso:

- ambulatorio speciale per la spasticità: vengono diagnosticati e seguiti pazienti affetti da spasticità di diversa origine;
- ambulatorio neurochirurgico generale: mirato alla valutazione dei pazienti affetti da dolore cronico, dei pazienti per accertamenti e per provvedimenti terapeutici in termini sia di impianto di sistemi di infusione che di farmaci per via intratecale, valutazione di impianto di sistemi di stimolazione elettrica corticale, epidurale spinale e sottocutanea, per il controllo del dolore cronico prevalentemente neurogeno.

Inoltre la struttura partecipa allo studio nazionale sul controllo del dolore cronico con stimolazione epidurale spinale ed è parte del gruppo internazionale di valutazione della stimolazione sottocutanea.



Direttore Dipartimento
Daria Riva



Il Dipartimento di Neuroscienze pediatriche dedica la sua attività clinica e scientifica ad un ampio spettro di condizioni patologiche, statiche ed evolutive del sistema nervoso, la cui specificità è accresciuta dal fatto che esse interessano il sistema nervoso durante lo sviluppo. Lo studio di queste patologie si avvale di una complessa attività clinico-diagnostica e di parallele attività di ricerca interne al Dipartimento che si interfacciano con i laboratori clinici e di ricerca dell'Istituto in modo imprescindibile, proponendo per molte di esse un'impostazione neuroriabilitativa in un ciclo virtuoso che va dalla diagnosi alla terapia e alla riabilitazione.

Tale attività sul versante diagnostico e della ricerca clinica si articola in:

- codifica di percorsi diagnostici e terapeutici e incremento della capacità diagnostica per la patologia complessa e rara nelle patologie di interesse: malattie neurodegenerative, sindromi genetico-cliniche e disturbi neuroevolutivi;
- sviluppo delle Neuroscienze cognitive con l'implementazione di protocolli specifici di valutazione di laboratorio e di protocolli d'indagine neurobiologica a cui correrarle, dei disturbi neuroevolutivi, spettro dei disturbi autistici, ritardo mentale sindromico e non, disturbi cognitivi complessi secondari a patologia lesionale e malformativa del SNC;
- individuazione di meccanismi patogenetici (grazie alla sinergia con la ricerca pre-clinica), come premessa all'introduzione di terapie innovative;
- implementazione di trial farmacologici, di ricerca clinica ed osservazionali, anche indipendenti, nelle patologie di elezione;



- sviluppo di nuove metodologie riabilitative dei disturbi motori, derivate dalla conoscenza dei meccanismi riparativi della plasticità cerebrale in età evolutiva (CIMT - stimolazione magnetica transcranica, stimolazione bottom-up) con possibilità di verifica della loro efficacia;
- sviluppo di metodologie d'indagine neurofisiologica nei disturbi evolutivi del linguaggio per il modellamento individuale del trattamento riabilitativo.

Sul versante terapeutico:

- implementazione di trattamenti innovativi (stimolazione cerebrale profonda e corticale per i disturbi del movimento, chirurgia delle epilessie farmaco-resistenti in età sempre più precoce, selezione ed avvio di pazienti con malattie lisosomiali al trapianto di cellule staminali ematopoietiche);
- implementazione di trattamenti farmacologici per i disturbi neuro evolutivi;
- potenziamento dei trattamenti neuroriabilitativi con estensione anche alla patologia neuromotoria periferica (distrofie muscolari e neuropatie).

Al Dipartimento afferiscono:

- U.O. Neuropsichiatria infantile
- SOSD Malattie metaboliche genetiche e degenerative in età pediatrica
- U.O. Neurologia dello sviluppo.

DIPARTIMENTO DI NEUROSCIENZE PEDIATRICHE

ANNO 2010 - PAZIENTI CON ETÀ INFERIORE A 18 ANNI DIMESSI CON DRG MEDICI

Numero pazienti	758
Peso medio dei drg	1,101
Durata media della degenza	6,9
Numero pazienti residenti fuori regione	405

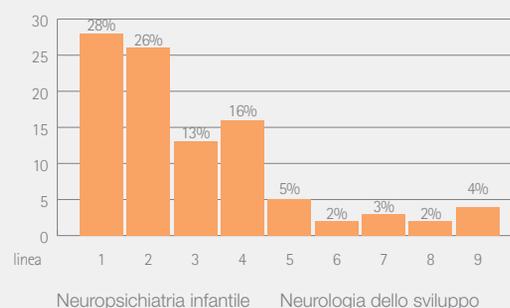
ANNO 2010
DRG MEDICI PIÙ FREQUENTI IN PAZIENTI CON ETÀ INFERIORE A 18 ANNI

DRG	Descrizione	Casi	Deg. media	Residenti fuori regione
026	Convulsioni e cefalea età < 18 anni	165	8,3	48%
012	Malattie degenerative del sistema nervoso	93	6,1	54%
256	Altre diagnosi del sistema muscolo-scheletrico e del tessuto connettivo	62	5,1	42%
035	Altre malattie del sistema nervoso senza CC	35	4,9	43%
429	Disturbi organici e ritardo mentale	33	4,9	61%
013	Sclerosi multipla e atassia cerebellare	27	7,8	44%
431	Disturbi mentali dell'infanzia	22	7,0	32%
009	Malattie e traumatismi del midollo spinale	19	5,3	42%

ANNO 2010
DIAGNOSI PIÙ FREQUENTI NEI DRG MEDICI IN PAZIENTI CON ETÀ INFERIORE A 18 ANNI

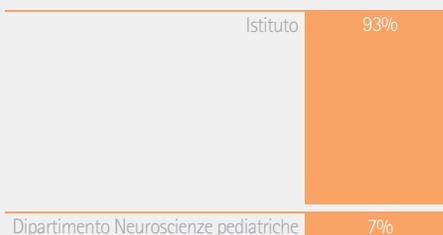
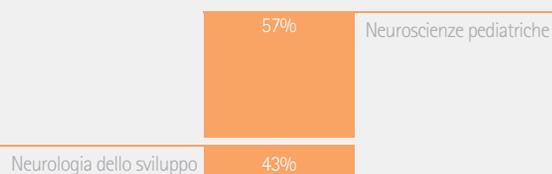
Cod	Descrizione diagnosi	Casi	Deg. Media	Residenti fuori regione
345	Epilessia	133	8,5	51%
759	Altre e non specificate malformazioni congenite	53	5,0	49%
330	Degenerazioni cerebrali che si manifestano abitualmente nell'infanzia	49	6,9	47%
333	Altre malattie extrapiramidali e altri disturbi con movimenti anomali	25	4,9	64%
318	Altre oligofrenie specificate	23	5,0	65%
315	Ritardi specifici dello sviluppo	22	7,0	32%
237	Tumori di comportamento incerto delle ghiandole endocrine e del sistema nervoso	20	4,2	50%
348	Altre condizioni morbose dell'encefalo	19	7,4	63%
343	Paralisi cerebrale infantile	17	5,2	41%
334	Malattie spinocerebellari	15	8,3	60%
300	Disturbi neurotici	15	5,7	60%
346	Emicrania	12	4,5	33%
756	Altre malformazioni congenite del sistema osteomuscolare	10	4,6	50%
437	Altri e mal definiti disturbi circolatori dell'encefalo	10	9,7	40%

CONGRUENZA DELL'ATTIVITÀ CLINICA CON LE LINEE DI RICERCA RICONOSCIUTE ALL'ISTITUTO ANNO 2010

% ADERENZA CASI
LINEE RICERCA NEUROSCIENZE PEDIATRICHE

IMPACT FACTOR DIPARTIMENTO DI NEUROSCIENZE PEDIATRICHE TRIENNIO 2008-2010

IF 2008-2010	
Totale Istituto	2.394,35
Totale Dipartimento Neuroscienze pediatriche	167,96
U.O. Neurologia dello sviluppo	73,06
U.O. Neuroscienze pediatriche	94,9

INCIDENZA IF DIPARTIMENTO
NEUROSCIENZE PEDIATRICHE / IF TOTALE ISTITUTO% INCIDENZA IF UNITÀ OPERATIVE /
% INCIDENZA IF TOTALE DIPARTIMENTO





Direttore Unità Operativa
Nardo Nardocci

Margherita Estienne
Tiziana Granata
Nicoletta Milani
Isabella Moroni
Graziella Uziel
Federica Zibordi
Giovanna Zorzi

Anna Ardisson
Carlotta Canavese
Vanessa Cavallera
Ilaria De Giorgi
Elena Freri
Claudia Gandioli
Silvia Genitrini
Giorgio Seragni
Carla Zorzi

Francesca Ragona
Giovanni Tricomi

Valentina De Giorgis
Francesca Zanzottera



Attività di ricerca

L'attività dell'Unità Operativa riguarda le malattie rare nell'ambito di epilessia, disordini del movimento, malattie neuromuscolari, malattie metaboliche e degenerative. La ricerca clinica è orientata all'identificazione di criteri diagnostici e terapeutici, caratterizzazione fenotipica, identificazione di geni malattia, studi di efficacia di trattamenti terapeutici, elaborazione di percorsi e linee guida diagnostiche e terapeutiche, utilizzo di misure di outcome standardizzate e conduzione di trial osservazionali ed interventzionali. In particolare l'attività sopra descritta si riferisce a:

- Parkinsonismo giovanile
- Corea
- Analisi cinematica ed elettromiografica nella distonia
- Analisi cinematica del cammino nei pazienti CMT
- Encefalopatie mitocondriali da deficit della catena respiratoria
- Epilessie a esordio nel primo anno di vita
- Sindrome di West Epilessie a genesi immunomediata
- Encefalite di Rasmussen
- Mioclono epilessie progressive
- Epilessia Parziale Continua
- Sindrome di Dravet
- Emiplegia alternante
- Distonia primaria

Prospettive

- Attivazione del sistema di video-polimografica per analisi ed assessment di distonia e mioclono e di sistema di video-EEGr notturno per selezione e monitoraggio pre- e post-chirurgico di pazienti con epilessia farmaco-resistente.
- Verifica di tecniche di analisi computerizzata nell'assessment dei DM in età pediatrica, e valutazione efficacia di tecniche riabilitative di "rimodulazione" somatosensoriale.
- Ampliamento della capacità diagnostica dei pazienti non classificati attraverso l'uso di nuove tecnologie, exome sequencing, ricerca di geni candidati attraverso dati ottenuti dal CGH array e analisi di piattaforme multigeniche costruite *ad hoc*.
- Puntualizzazione e ricerca di trattamenti efficaci sia con farmaci regolatori dell'espressione genica, di potenti antiossidanti per le malattie con danno mitocondriale e di molecole che agiscono come chaperonine nel modificare il folding delle proteine, sia con l'utilizzo di cellule staminali per allotrapianti o autotrapianti con correzione genica.
- Prosecuzione e implementazione dell'attività di ricerca clinica nell'ambito di epilessie a eziologia particolare: patologia da canali, patologia infiammatoria, encefalite di Rasmussen e quadri correlati, encefalopatie epilettiche al fine di individuare indicatori specifici per terapie innovative.

SOSD Malattie metaboliche genetiche e neurodegenerative in età pediatrica

Responsabile: Graziella Uziel

Le malattie su cui è stata concentrata l'attività di ricerca sono:

- le encefalopatie da errori congeniti del metabolismo con particolare riferimento alle malattie mitocondriali: revisione critica ed aggiornamento dei dati raccolti nel database organizzato secondo campi che consentono di riesaminare longitudinalmente i dati clinici, neuroradiologici, biologici, biochimici e molecolari dei pazienti in cui si è raggiunta la definizione diagnostica;
- le leucoencefalopatie genetiche: implementazione di un database per un supporto tecnico nella registrazione dei parametri clinici e neuroradiologici per definire la storia naturale delle seguenti leucodistrofie: malattia di Alexander, leucodistrofia metacromatica, leucodistrofia a cellule globoidi, vanishing white matter disorder, adrenoleucodistrofia, Pelizaeus Merzbacher e malattia di Canavan; caratterizzazione clinica di una nuova forma di leucodistrofia;
- le malattie neurodegenerative ad esordio nell'infanzia (atassie progressive e paraparesi spastiche ereditarie);
- le neuropatie periferiche ereditarie;
- le miopatie geneticamente determinate;
- le malattie neuromuscolari immunomediate.

Prospettive

- Ampliamento della capacità diagnostica dei pazienti per cui manca una definizione genetica attraverso l'utilizzo di nuove tecnologie, exome sequencing, ricerca di geni candidati attraverso dati ottenuti dal CGH array e analisi di piattaforme multigeniche costruite *ad hoc*.
- Puntualizzazione e ricerca di trattamenti efficaci sia con farmaci regolatori dell'espressione genica, di potenti antiossidanti per le malattie con danno mitocondriale e di molecole che agiscano come chaperonine nel modificare il folding delle proteine, sia con l'utilizzo di cellule staminali per allotrapianti o autotrapianti con correzione genica.





Direttore Dipartimento
Daria Riva

Enrico Alfei
Giovanni Baranello
Stefano D'Arrigo
Elisa Granocchio
Bruna Molteni
Emanuela Pagliano
Chiara Pantaleoni
Veronica Saletti

Adriana Anderloni
Sara Bulgheroni
Daniela Maria Sarti

Silvia Esposito
Morena Doz

Gloria Liliana Airaghi
Santina Magazù
Maria Rosa Scopelliti

Maria Teresa Arnoldi
Corlatti Alice
Maria Foscan
Alessia Marchi

Chiara Treccani

Francesca A. Perego
Federica Riva

Arianna Marta Usilla
Chiara Vago

Manuela Frittoli

Manuela Rosiglioni



Attività di ricerca

L'attività clinica e di ricerca della Unità Operativa si articola nei seguenti ambiti:

- neuroscienze cognitive: studio dei fenotipi cognitivo-comportamentali del ritardo mentale sindromico e non, autismo, sindromi neurogenetiche con l'obiettivo di correlarle con le caratteristiche neuroanatomiche della sostanza grigia e bianca, studiate con metodologie di neuroimmagine VBM e DTI, ed il genotipo con l'uso del High resolution array-CGH and gene expression analyses. L'attività di ricerca si è rivolta anche alla validazione di tecniche neurofunzionali e comportamentali per lo studio della lateralizzazione del linguaggio in bambini con lesione cerebrale unilaterale, per validare l'uso dell'Eco Doppler transcranico funzionale;
- dismorfologia clinica: studio di bambini con malformazioni congenite del cervelletto distinguendole in: ipoplasia/diplasia cerebellare isolata o associata a componente atrofica, atrofia cerebellare congenita non progressiva e ipoplasie pontocerebellari, con lo scopo di correlare i dati neuroradiologici con genotipi specifici individuati con sequenziamento di geni candidati, microarray CGH, allo scopo di definire l'inquadramento nosologico di queste patologie e conseguentemente proporre un protocollo diagnostico;
- diagnosi e riabilitazione dei disordini del linguaggio e dell'apprendimento: individuazione dei fenotipi comunicativo-linguistici in bambini con grave ritardo di linguaggio di età prescolare per la diagnosi differenziale con i PDD-nos, e studio dei potenziali evocati uditivi eventocorrelati in bambini con disturbo specifico di linguaggio;
- diagnosi e riabilitazione disturbi dello sviluppo motorio: per le emiplegie congenite sperimentazione di terapie riabilitative innovative: a) constraint-induced movement therapy verso training intensivo bimanuale; b) training riabilitativo di cycling indotto da stimolazione elettrica funzionale; per le malattie neuromuscolari: definizione di misure di outcome nella neuropatia geneticamente determinata CMT1A in correlazione con un protocollo di Gait Analysis e per i bambini con distrofia muscolare di Duchenne.

Prospettive

- Nelle macro-aree appena identificate, le neuroscienze cognitive continueranno nei disordini neuroevolutivi gli studi di correlazione comportamento e funzionamento del cervello; in particolare, per quanto riguarda lo studio dello spettro dei disordini autistici e del ritardo mentale, gli studi svilupperanno ed implementeranno questa correlazione anche attraverso studi di connettività funzionale e studi combinati neuroradiologici e neurofisiologici, ponendo le premesse per la sperimentazione di terapie farmacologiche e riabilitative innovative. L'obiettivo principale è quello di migliorare la comprensione dei meccanismi neuropatologici e neurofunzionali sottostanti ai disordini dello spettro autistico e ai quadri di ritardo mentale idiopatico per poter definire endofenotipi neuroradiologici e neurocomportamentali, che possano orientare le indagini genetiche e la formulazione di interventi riabilitativi individuali e specifici.
- Nell'ambito più strettamente riabilitativo neuromotorio, nel settore delle paralisi cerebrali infantili l'obiettivo non sarà solo l'applicazione di metodologie innovative neuroriabilitative, ma anche la scelta di trattamenti individuali neurofunzionali a priori, in base ai diversi tipi di pattern di riorganizzazione post-lesionale del sistema cortico-spinale, individuati mediante stimolazione magnetica transcranica e la conseguente verifica dei suoi effetti/efficacia, e l'applicazione della riabilitazione anche a patologie neuromuscolari.
- Nell'ambito della riabilitazione dei disturbi precoci del linguaggio, dove storicamente si è sempre utilizzato il canale verbo/gestuale, si progetta l'uso di un training percettivo-uditivo con suoni ambientali per l'induzione attenzionale al sequenziamento di suoni e la conseguente modulazione dei potenziali uditivi eventocorrelati, e la loro modificazione per la preparazione alla decodifica fonologica del linguaggio, comparato agli effetti del trattamento verbale.

**Associazioni
e volontariato**

Associazioni
e volontariato



FONDAZIONE PIERFRANCO E LUISA MARIANI

La Fondazione Pierfranco e Luisa Mariani è stata istituita da Luisa Toffoloni Mariani nel 1984 in memoria del marito, noto industriale milanese. Attiva da oltre 25 anni, è un'organizzazione no-profit che si dedica alla Neurologia infantile. I suoi settori di intervento sono: Assistenza, Formazione, Ricerca e Cooperazione internazionale.

La Fondazione opera in appoggio a numerosi istituti scientifici e assistenziali, attraverso un'azione complementare (e non sostitutiva) rispetto a quella delle strutture pubbliche con cui collabora, con l'intento di promuovere iniziative nel campo dell'assistenza, sostenere la formazione del personale medico e paramedico, finanziare la ricerca scientifica.



**Fondazione
Pierfranco e Luisa Mariani
neurologia infantile**

Lo statuto indica come interlocutore privilegiato per la realizzazione di progetti e attività formative la Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta di Milano. Nel giugno 2009 è stata stipulata una convenzione che sancisce l'ingresso della Fondazione Mariani nella Fondazione Carlo Besta quale primo e unico partecipante privato al fianco dei fondatori pubblici (Ministero della Salute, Regione Lombardia e Comune di Milano).





Associazioni per l'assistenza e il sostegno in ospedale

ASSOCIAZIONE BAMBINI IN OSPEDALE – ABIO

Il gruppo ABIO Milano è uno delle oltre 50 sedi ABIO presenti su tutto il territorio nazionale. Proprio da ABIO Milano è partito nel 1978 il progetto di trasformare gli ospedali presenti in tutta Italia in ambienti accoglienti per sdrammatizzare l'impatto del bambino e della sua famiglia con le strutture sanitarie, secondo il principio della *Carta dei diritti del bambino in ospedale*. L'impegno di ABIO si prodiga attraverso l'opera di numerosi volontari debitamente formati e presenti nei reparti per intrattenere i bambini, aiutare e assistere i genitori all'interno delle strutture ospedaliere.

ASSOCIAZIONE ITALIANA CRANIOSTENOSI – AICRA

Organizzazione di volontariato senza fini di lucro, nasce il 4 agosto 2010 dall'idea di un gruppo di genitori che si sono imbattuti in una diagnosi di craniostenosi e si rivolge ai piccoli pazienti e alle loro famiglie, cercando di fornire un sostegno morale e un supporto psicologico.

Gli obiettivi dell'Associazione sono: favorire la conoscenza delle craniostenosi attraverso interventi su media, convegni ed eventi di varia natura; finanziare progetti di ricerca genetica di laboratorio per studiare gli aspetti ancora sconosciuti della malformazione; migliorare le condizioni di ricovero dei bambini affetti da craniostenosi presso i reparti di neurochirurgia, attrezzando stanze e luoghi di ritrovo dedicati solo ai piccoli pazienti, con operatori sanitari specializzati in pediatria e volontari che intrattengano i bambini durante il loro ricovero; creare percorsi diagnostici dedicati dalla diagnosi al post-operatorio; creare una rete di genitori di bambini già curati ai quali le nuove famiglie possano rivolgersi per chiedere informazioni e ricevere un supporto; fornire un supporto psicologico attraverso il lavoro di psicologi che seguano le famiglie durante l'iter di cura; fornire delle linee guida sul percorso sanitario e burocratico per il riconoscimento dell'esenzione per malattia rara e dell'invalidità civile nei casi più gravi.

ASSOCIAZIONE ITALIANA MALATI DI CANCRO – AIMaC

L'AIMaC, fondata nel 1997, è un'organizzazione non lucrativa di utilità sociale-ONLUS costituita per offrire informazioni sul cancro e sulle terapie ai malati, alle loro famiglie e amici, per assicurare sostegno psicologico ai malati e per promuovere iniziative per diffondere più capillarmente le informazioni sul cancro. Il punto di informazione ed accoglienza, presso l'Istituto Besta, offre materiale divulgativo di qualità, comprensibile ed aggiornato riguardo le patologie oncologiche. L'iniziativa nasce dal desiderio di soddisfare il bisogno informativo manifestato da pazienti, parenti ed amici.

ASSOCIAZIONE VOLONTARI AIUTI PER LA SCLEROSI MULTIPLA – AVASM

L'AVASM Onlus è un'associazione di volontariato che raccoglie fondi da destinare alla ricerca per combattere e debellare la grave malattia della sclerosi multipla. Opera a livello nazionale rivolgendosi a enti pubblici, grandi e piccole aziende e chiunque voglia aiutare nella lotta alla sclerosi multipla. Le risorse pubbliche destinate alla ricerca sono estremamente ridotte rispetto alle necessità di una moderna sperimentazione, per questo l'Associazione vuole che il proprio apporto, che si basa sulla generosità e sensibilità delle persone che rispondono all'appello, contribuisca a portare maggiori possibilità a coloro che ogni giorno si impegnano nella lotta a questa grave patologia. Migliaia di ricercatori sono impegnati nei laboratori di tutto il mondo e l'Italia si distingue in questa attività meritoria.

A.V.A.S.M. ONLUS
ASSOCIAZIONE VOLONTARI AIUTI
PER LA SCLEROSI MULTIPLA

ASSOCIAZIONE VOLONTARI OSPEDALIERI – AVO

L'Associazione Volontari Ospedalieri rappresenta una delle più importanti e riconosciute realtà nel settore del volontariato socio-sanitario: può fare parte di questa associazione chiunque abbia il desiderio di mettere al servizio degli ammalati degenti negli ospedali parte del proprio tempo. Nata nel 1975, l'AVO di Milano è presente in tutte le più importanti strutture ospedaliere, grazie all'impegno e alla dedizione di oltre 1.000 volontari. L'Associazione è inoltre estesa su tutto il territorio nazionale, con 217 sedi riunite nella Federavo: in totale si contano circa 27.000 volontari.



ASSOCIAZIONE AMICI DIVISIONE INFANTILE – CBDIN

L'associazione CBDIN rappresenta l'evoluzione dello storico Comitato di Assistenza, costituitosi nel 1930 con il sorgere dell'Istituto Neurologico Carlo Besta. Nel tempo il Comitato ha concentrato la propria attenzione e il proprio sostegno alla neuropsichiatria infantile. Nel 1988 si trasforma in Associazione con il nome di CBDIN. In tutto il suo operato l'Associazione conferma lo spirito originario di presenza sensibile e sollecita nel rispondere ai problemi sociali, ed altresì pronta nel sostenere e valorizzare iniziative innovatrici nel campo della neuropsichiatria infantile.





ASSOCIAZIONE ITALIANA MALFORMAZIONE DI CHIARI CHILD - AIMA-CHILD ONLUS

L'AIMA-Child è l'Associazione italiana di pazienti affetti da malformazione di Chiari, una rara malformazione congenita del sistema nervoso, ed altre malattie connesse e si rivolge principalmente ai pazienti in età pediatrica e alle loro famiglie. I progetti chiave nel futuro sono: fornire delle linee guida sul percorso sanitario e burocratico, nonché un elenco delle strutture di eccellenza nazionali e internazionali per la diagnosi e la cura della malformazione di Chiari; creare percorsi dedicati diagnostici di indagini strumentali precoci; ottenere il supporto della ricerca genetica; creazione di un database dei pazienti su tutto il territorio nazionale e internazionale; sensibilizzare circa l'importanza della neurofisiopatologia nella diagnosi e nella prognosi della malformazione di Chiari; realizzare progetti multimediali ed eventi dedicati alla diffusione della conoscenza della patologia, al reperimento di informazioni e al sostegno delle finalità dell'associazione.



FONDAZIONE THEODORA

La missione della Fondazione Theodora Onlus è offrire ai reparti pediatrici italiani la visita dei Dottor Sogni, artisti professionisti che attraverso l'ascolto, il gioco e il sorriso aiutano i bambini in ospedale e le loro famiglie ad affrontare la difficile prova del ricovero. I 29 Dottor Sogni di Fondazione Theodora sono presenti in 15 ospedali e visitano oltre 35.000 bambini all'anno. La Fondazione Theodora Onlus, grazie al prezioso sostegno della Fondazione Pierfranco e Luisa Mariani, è presente dal 2000 ogni martedì pomeriggio per 4 ore con due clown nei reparti infantili dell'Istituto Neurologico Carlo Besta.

Associazioni di pazienti con sede legale nell'Istituto Besta

ASSOCIAZIONE ITALIANA COREA DI HUNTINGTON – AICH MILANO

L'Associazione viene fondata nel 1974. Essa si prefigge di dare una migliore informazione sulla natura della malattia ai parenti, ai malati, ai medici e ad altri operatori sociali, oltre al coinvolgimento delle strutture pubbliche per una migliore assistenza di questi malati e delle loro famiglie e al potenziamento dell'attività di ricerca.

Dell'AICH possono far parte medici, malati, le loro famiglie e tutti coloro che sono interessati a portare un contributo personale per combattere tale patologia. Si tratta di problemi particolarmente gravi per i coreici, perché spesso, all'inizio, la malattia non viene riconosciuta e anche quando si ottiene l'invalidità, è necessaria un'assistenza continua che le strutture pubbliche non sono attualmente in grado di garantire.

In tal modo, tutto il carico assistenziale ricade completamente sulle famiglie già gravate dal fatto che la malattia insorge in età lavorativa.



ASSOCIAZIONE ITALIANA PER LA LOTTA CONTRO LA MIASTENIA – AIM AMICI DEL BESTA

L'AIM è un'organizzazione che ha lo scopo di divulgare la conoscenza della miastenia tra il pubblico e gli operatori sanitari, per sensibilizzare le strutture sanitarie affinché affrontino in modo corretto la malattia con diagnosi tempestive e cure adeguate. L'AIM si occupa di diffondere sul territorio nazionale le nuove conoscenze scientifiche in modo da rendere sempre più uniforme il trattamento della malattia, di incoraggiare e finanziare la ricerca sulle cause ed il modo di progredire della miastenia, condizioni cruciali per la sua definitiva sconfitta.



ASSOCIAZIONE ITALIANA PER LA LOTTA ALLE SINDROMI ATASSICHE – AISA

L'Associazione Italiana per la lotta alle Sindromi Atassiche è formata unicamente da volontari ed opera nel campo del volontariato sociale e sanitario per incoraggiare e promuovere la ricerca scientifica genetico-molecolare, biochimica ed immunologica sulle atassie. Svolge attività di informazione e promozione per la loro prevenzione, presta sostegno globale ai pazienti atassici e alle loro famiglie, aiutandoli nella risoluzione dei problemi derivanti dalla comparsa della malattia, e raccoglie fondi per realizzare tali obiettivi.





Associazioni principalmente dedite alla promozione della ricerca in campo neurologico

ASSOCIAZIONE ITALIANA PER I TUMORI CEREBRALI – AITC

L'Associazione Italiana per i Tumori Cerebrali nasce nel settembre 1998 per volontà di alcune persone accomunate dalla tragica perdita dei propri cari per glioblastoma. Lo scopo dell'AITC è quindi aiutare, nel limite del possibile e secondo le proprie esperienze e capacità, coloro che dovessero trovarsi in analoga situazione e attivare e promuovere le ricerche e gli studi affinché tragedie come queste non si abbiano più a vivere impotenti e disorientati di fronte ad un verdetto quasi sempre inappellabile. Altre motivazioni nascono dalle esperienze cliniche vissute, che hanno fatto emergere carenze di collegamento interdisciplinare e scarsa conoscenza sulle esperienze tra i centri di studio della malattia. Pertanto l'AITC si attiva a stimolare il dialogo e la stretta collaborazione fra gli specialisti delle varie discipline che devono concorrere alla cura dei tumori cerebrali e ricercare la massima collaborazione fra i centri di ricerca e di cura, promuovendo lo scambio di esperienze e informazioni.

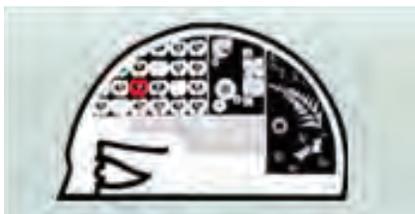


ARIN
ONLUS

ASSOCIAZIONE PER LA PROMOZIONE
DELLE RICERCHE NEUROLOGICHE

ASSOCIAZIONE PER LA PROMOZIONE DELLE RICERCHE NEUROLOGICHE – ARIN ONLUS

ARIN Onlus si è assegnata il compito di aiutare l'intelligenza dei ricercatori italiani a poter lavorare per aiutare l'intelligenza degli uomini a restare tale ed utile alla società, superando, quando colpiti, i disagi provenienti dal Parkinson, dall'Alzheimer, dalle ischemie cerebrali, dalla sclerosi multipla, dal Sids che colpisce i neonati e così via in una lunga e dolorosa serie di nomi. L'ARIN Onlus è impegnata da oltre vent'anni in questo settore del volontariato con grande determinazione, ha sviluppato un'intensa attività di raccolta fondi, destinandoli a ricerche e studi di giovani scienziati, sia presso laboratori italiani che stranieri. La rivista *Neuroricerca* rappresenta la sua voce ufficiale. Diversamente da altre associazioni no-profit, ARIN Onlus ha scelto di affrontare la sofferenza generata dalle malattie neurologiche non attraverso l'assistenza sociale diretta e il volontariato, ma con la raccolta di fondi destinati alla ricerca.



ASSOCIAZIONE PAOLO ZORZI PER LE NEUROSCIENZE

L'Associazione si costituisce nel 1983 ed è intitolata a Paolo Zorzi, economista, morto tragicamente e prematuramente, il quale era stato entusiasta e generoso sostenitore dell'attività clinica e di ricerca di un gruppo interdisciplinare di medici dell'IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta di Milano con competenze di neurologia, neurofisiologia, neurochirurgia e neuropsichiatria infantile. Alcuni di quegli stessi medici sono ora membri del Comitato Scientifico. La caratterizzazione specifica dell'Associazione è sempre stata quella di promuovere studi mirati all'integrazione tra ricerca neurobiologica e attività clinica, in accordo con le finalità di un istituto di ricovero e cura a carattere scientifico quale è il Besta.

Ha sostenuto negli anni diversi progetti di ricerca e di assistenza, tra cui quelli dedicati ai disordini del movimento in età pediatrica, alla neurochirurgia funzionale, alle complicanze neurologiche dell'AIDS nel bambino all'epilessia. Dal 2004 è stata realizzata una convenzione tra l'Associazione e la Fondazione IRCSS Istituto Neurologico Carlo Besta. Dal 2007 l'Associazione ha ottenuto il riconoscimento di Onlus.

Associazioni dedite alla raccolta di contributi finalizzati alla ricerca

ASSOCIAZIONE PINELLA CASPANELLO BRANCATELLI ONLUS

Lo scopo sociale dell'Associazione è quello di sostenere la ricerca scientifica in oncologia e sui tumori cerebrali direttamente o in collaborazione con Enti di ricerca, Università e Fondazioni, basandosi sul convincimento che sostenere la ricerca scientifica non è solo un dovere civile, ma è soprattutto un dovere morale. Attualmente i progetti di ricerca sostenuti sono: l'istituzione del primo Laboratorio italiano di genetica clinica per i tumori cerebrali presso l'Istituto Neurologico Carlo Besta di Milano, finanziato insieme al Ministero della Salute e alla Regione Lombardia; lo studio genetico sui tumori cerebrali, finanziato insieme al Ministero della Salute e l'AIRC, attuato presso l'Istituto Neurologico Carlo Besta di Milano; l'utilizzo delle cellule dendritiche per trattare i tumori cerebrali, in attuazione presso l'Istituto Neurologico Carlo Besta, finanziato insieme al Ministero della Salute, il Fondo di Gio, l'AIRC ed altre fondazioni.

IL FONDO DI GIO ONLUS

Il Fondo di Gio Onlus si occupa specificamente di promuovere il finanziamento della ricerca scientifica nell'ambito dei tumori cerebrali, con particolare riguardo a quelli infantili. Il finanziamento della ricerca scientifica previsto dallo studio associativo comporta in maniera esclusiva l'impegno fondamentale di destinare tutto il denaro alla ricerca ed alla promozione dei risultati della stessa. Ad esclusione di qualsiasi attività di tipo diverso, ad esempio nel campo della comunicazione.

La comunicazione viene dunque necessariamente ad essere comunicazione "scientifica", finalizzata a raggiungere soprattutto i sostenitori del Fondo. È infatti orientata a coltivare, divulgare, pubblicizzare quelli che sono i risultati della ricerca che si ottengono con le donazioni ricevute.

ASSOCIAZIONE PINELLA
CASPANELLO BRANCATELLI
ONLUS



Progetti

Ente finanziatore	Titolo progetto	Data inizio	Data fine
AIFA	Monitoraggio della possibile associazione tra vaccinazione antinfluenzale e sindrome di Guillain-Barré	22-10-2010	1-11-2011
AIRC	Investigations on the role of EZH2, a member of the Polycomb Repressive Complex 2, in glioma cancer stem cells	1-01-2011	31-12-2011
Alzheimer's Association	The role of tau in chromosome stability and its link to neurodegeneration	1-11-2011	31-10-2013
	Trans-suppression of Abeta amyloidogenesis in cellular and nematode models	1-12-2010	30-11-2012
ARISLA	EPOSS - ErythroPoietin in ALS: a Study of dose-finding and Safety	1-07-2011	31-12-2012
	EXOMEFALS - Identification of candidate disease genes in FALS using a targeted exon capture and resequencing approach	20-07-2010	19-07-2012
CARIPISA	Ruolo del nanoincapsulamento mediante multistrati di nanostrutture con proprietà anti-infiammatorie e del posizionamento guidato mediante nanoparticelle nel trapianto di isole pancreatiche per il trattamento del diabete di tipo I	24-01-2011	23-01-2014
CARIPLO	L'impatto della generazione del danno al DNA e dell'attivazione della risposta al danno al DNA in cellule staminali neuronali e glioblastomi	1-04-2011	31-03-2014
	Meccanismi di neurodegenerazione ed eterogeneità fenotipica nelle malattie da prioni ereditarie: ruolo fisiopatologico della proteina prionica nel trasporto di membrana e signaling	1-03-2011	28-02-2013
	New generation of fluorinated materials as smart reporter agents in 19F MRI	1-02-2010	31-01-2013
	Novel therapeutic strategies for Alzheimer's disease and other amyloides: analysis of their efficacy in transgenic C. elegans expressing human amyloid proteins	1-01-2010	31-12-2011
	Study of Glut1 expression and Glut3, Glut4 co-expression in white blood cells of Glut1 deficiency syndrome patients	1-09-2011	31-08-2013

Ente finanziatore	Titolo progetto	Data inizio	Data fine
FISM	Implementation of the "Sapere Migliora" information aid for newly diagnosed MS patients in routine clinical practice	1-01-2011	31-12-2011
	The Italian version of "The Motherhood Choice": a decision aid for human with MS who are considering motherhood	1-01-2011	31-12-2011
Fondazione Banca del Monte di Lombardia	Nuove metodiche per l'indagine morfo-funzionale delle epilessie del lobo temporale: studio combinato istopatologico e di imaging mediante MR ad alto campo	1-01-2011	31-12-2011
Fondazione Mariani	A new metabolic and biochemical approach to study the pathogenesis of Neurodegeneration with Brain Iron Accumulation and Infantile Neuroaxonal Dystrophy disorders	1-01-2010	31-12-2011
	Efficacy of auditory-perceptual training in pre-school children with Specific Language Impairment	1-01-2011	31-12-2012
	Validazione di tecniche neurofunzionali per la valutazione della lateralizzazione e lo sviluppo del linguaggio in condizioni eccezionali: i bambini con lesione cerebrale focale ed i bambini con impianto cocleare	1-01-2010	31-12-2012
INAIL	Sclerosi multipla, disabilità e lavoro: progetto nazionale per lo sviluppo di protocolli di analisi basato sulla Classificazione Internazionale del Funzionamento della Disabilità e della Salute (ICF), dell'interazione persona-ambiente di lavoro, finalizzato al reinserimento e mantenimento lavorativo e sociale	13-10-2011	12-10-2013
MDA	North American CMT Network	1-04-2010	31-03-2011

Ente finanziatore	Titolo progetto	Data inizio	Data fine
Ministero della Salute	Advanced diagnostics and innovative procedures for diagnosis and therapy in striated muscle channelopathies	1-12-2011	30-11-2014
	Allergic components in experimental multiple sclerosis: novel targets for immune intervention	1-12-2011	30-11-2014
	CCM - PRECIOUS - La presa in carico delle persone con grave cerebrolesione acquisita(GCA): rilevazione e implementazione dei percorsi di cura e degli strumenti di gestione	19-10-2010	18-10-2012
	Differentiation Therapy in Human Glioblastoma Cancer Stem Cells: a study conducive to phase I clinical trial with bone morpho genetic proteins	16-06-2011	15-06-2013
	Development of Alzheimer's disease therapeutics based on a natural variant of amyloid-beta that hinders amyloidogenesis	1-12-2011	30-11-2014
	Epigenetics of glioblastoma multiforme: pathogenetic role of the genes controlling H3K27 methylation	16-06-2011	15-06-2013
	Gene therapy in transgenic mouse models of inherited prion disease	1-06-2011	30-05-2013
	Indirizzi per l'applicazione nei luoghi di lavoro di misure preventive per l'obiettivo della massima tutela della sicurezza e della salute dei soggetti disabili o fragili, nella fase del loro inserimento e nell'espletamento della mansione cui sono adibiti	1-10-2010	30-09-2012
	Molecular bases and pathogenic mechanisms of hereditary spinocerebellar degenerations caused by defects of mitochondrial protein quality control	1-12-2011	30-11-2014
	Motor neuron death in Spinal Muscular Atrophy (SMA): new animal models and innovative therapeutic strategies	1-12-2011	30-11-2014
	New Animal Model, Nanotechnologies and Neuroimaging to Study Interactions and Homing of Human Neural Stem Cells in Stroke	16-06-2011	15-06-2013
	Novel approaches to imaging and treatment of epilepsy: virus-like striped nanoparticles	1-12-2011	30-11-2014
	Optimization of criteria for the diagnosis of late-onset epilepsies and assessment of their prevalence and diagnostic/therapeutic appropriateness in different clinical settings	26-07-2010	25-07-2012
	Phenotypic characterization of parkinsonian syndromes associated with glucosocerebrosidase mutations	1-12-2011	30-11-2014

Ente finanziatore	Titolo progetto	Data inizio	Data fine
Ministero Salute	Resistance to bevacizumab in patients with relapsing glioblastoma	1-07-2010	30-06-2012
	Study of cholesterol metabolism as biomarker in Huntington disease: new insights in the pathogenesis of neurodegeneration	1-12-2010	30-11-2013
	Subthalamic Nucleus Deep Brain Stimulation in Tourettes Syndrome	1-12-2011	30-11-2014
	The novel emergence of atypical animal and human TSEs. A clinical, pathological, molecular and experimental approach to define interspecies similarities and strain connections	1-12-2011	30-11-2014
MIUR	Application of Advanced Nanotechnology in the Development of Innovative Cancer Diagnostics Tools	31-12-2011	30-12-2016
	Materiali Fluorurati Nanostrutturati come Mezzi di Contrasto Intelligenti in 19F RMN (FLUORIMAGING)		
	Genomica Funzionale delle Malattie Neurodegenerative		
Regione Lombardia	Applicazione della farmacogenomica per la definizione di biomarcatori nell'ottimizzazione della terapia immunosoppressiva in pazienti miastenici ad alto rischio di ricovero in terapia intensiva	1-03-2011	28-02-2013
	Formazione e aggiornamento di personale sanitario ucraino nell'ambito della neurochirurgia pediatrica, con particolare riferimento ai pazienti oncologici	1-06-2010	30-05-2012
	Messa a punto ed uso di un modello in vitro di giunzione neuromuscolare per la diagnosi di sclerosi laterale amiotrofica	1-01-2010	31-12-2011
	Start-up Coma Research Center (CRC). Diagnosi e prognosi dei disturbi della coscienza	15-09-2010	14-09-2012

Ente finanziatore	Titolo progetto	Data inizio	Data fine
Telethon	A multicenter study to evaluate the effects on Charcot-Marie-Tooth neuropathy type 1A of a composite Treadmill, Stretching and Proprioceptive Exercise (TreSPE)	29-12-2010	28-12-2012
	Bad gene, good gene: a recessive APP mutation can be both. New therapeutic perspective for Alzheimer's disease based on an Aβ variant with dominant-negative effect on amyloidogenesis	1-11-2010	31-10-2013
	Cell line and DNA bank of paediatric movement disorders	1-01-2010	31-12-2010
	Clinical and laboratory network for LGMD diagnosis, in view of a national registry	1-05-2010	30-04-2012
	Combating mitochondrial dysfunction in mouse models	28-12-2010	27-12-2013
	Construction of a database for a nation-wide Italian collaborative network of mitochondrial diseases	1-10-2010	30-09-2012
	Fatal familial insomnia: preventive treatment with doxycycline in risk individuals	25-02-2011	24-02-2014
	Interneural dysfunction in genetic epilepsies: insight from a mouse model of severe myoclonic epilepsy of infancy (SMEI)	28-12-2010	27-12-2012
	Outcome measures in Duchenne muscular dystrophy: validation of the pediatric quality of life inventory TM neuromuscular module in the Italian population and correlation with other functional assessments	1-05-2010	30-04-2012
	Rete Telethon di biobanche genetiche	23-03-2011	22-03-2012
	The role of Iron and mitochondria in the pathogenesis of Pantothenate Kinase Associated Neurodegeneration (PKAN): development of new neuronal cellular systems and analysis of a mouse model	1-11-2011	31-10-2014
	The role of the mitochondrial m-AAA protease complex in the pathogenesis of hereditary spinocerebellar degenerations	1-01-2010	31-12-2012

Ente finanziatore	Titolo progetto	Data inizio	Data fine
Unione Europea	ACTIVE - Active Constraints Technologies for Ill-defined or Volatile Environments	1-04-2011	31-03-2015
	Development of new experimental models for mental retardation and autism by iPS technology: generation of human affected and animal model neurons by reprogramming skin fibroblasts and testing gene correction using in vitro and in vivo models	1-02-2011	31-01-2014
	EFACT - European Friedreich's Ataxia Consortium for Translational Studies	1-03-2010	28-02-2014
	High-speed two-photon imaging for in vivo analysis of brain disease - 2p-Imaging	1-04-2010	31-03-2013
	GENOMIT - Mitochondrial disorders - Connecting Biobanks, Empowering Genetic Diagnostics and Exploring Disease Models	1-05-2012	30-04-2015
	Nosology and molecular diagnosis of the degenerative recessive ataxias	1-05-2012	30-04-2015
	PARADISE - Psychosocial Factors Relevant to Brain Disorders in Europe	1-01-2010	31-12-2012
	RICHE - A platform and inventory for child: health research in Europe	1-02-2010	31-01-2013
	LEUKOTREAT - Therapeutic Challenge in Leukodistrophies: translational and ethical research toward clinical trials	1-03-2010	28-02-2012
	TIRCON - Treat Irons-Related Childhood-Onset Neurodegeneration	1-11-2011	31-10-2015

Nuovo CdA

I nuovi organi
di amministrazione
e direzione

Il Presidente e il Consiglio di Amministrazione

Con il 2012 sono entrati in carica fino alla fine del 2014 i nuovi componenti degli organi della Fondazione. A loro il compito di guidare il Besta anche in direzione di nuovi obiettivi finalizzati a confermarne il prestigio e il ruolo di primaria importanza che esso occupa nel Sistema Sanitario Nazionale e nella ricerca internazionale nel campo delle neuroscienze.



Alberto Guglielmo
Presidente

Nato il 2 aprile 1953. È stato Assessore Regionale all'Industria, Commercio, Turismo e Fiere dal 1995 al 2000 e all'Istruzione, Formazione, Università e Lavoro dal 2000 al 2006. In ambito sanitario è stato Presidente della Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo di Pavia dal 2006 al 2009 e componente del Consiglio di Amministrazione della Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori dal 2009 al 2011. È Presidente di Fiera Milano Media spa.





Carlo Mauro Agliardi
Consigliere

Nato il 30 dicembre 1953. Laureato in Medicina e Chirurgia e specializzato in Chirurgia Generale. È stato dal 1981 al 2000 Dirigente Medico di Chirurgia presso l'Ospedale Bassini. Tra il 2003 e il 2009 Vice Commissario e poi Consigliere di Amministrazione del Policlinico San Matteo di Pavia. Dal 2009 al 2011 Direttore Sociale dell'ASL Milano 2. Già amministratore di società di servizi in ambito sanitario e socio-sanitario.



Irvano Locatelli
Consigliere

Nato il 14 febbraio 1951. Laureato in Medicina e Chirurgia. È Medico di Medicina Generale e dal 2008 Direttore Sanitario del Centro Medico S. Restituto di Bozzolo (MN).



Antonio L. Magnocavallo
Consigliere

Nato l'11 aprile 1937. È avvocato nel campo del diritto civile e societario. Presiede diversi enti culturali e sociali tra cui la Casa di Riposo per Musicisti - Fondazione Giuseppe Verdi e la Società del Quartetto. È Consigliere a vita della Fondazione Mariani sin dalla sua costituzione nel 1984 e l'ha presieduta sino al 2010, quando ne è diventato Vice Presidente vicario con l'ingresso nel Consiglio di Amministrazione della Fondazione Besta quale suo rappresentante.



Loredana Maspes
Consigliere

Nata il 15 febbraio 1943. È laureata in Sociologia ed ha svolto altri studi all'estero. Carriera maturata esclusivamente in ambito sanitario. Tra il 2005 e il 2011 è stata Commissario Straordinario dell'Istituto Nazionale per lo Studio e la Cura dei Tumori di Milano (IRCCS) e Direttore Amministrativo dell'Azienda Ospedaliera Istituto Gaetano Pini di Milano. È iscritta nel Ruolo Nazionale dei Revisori contabili-legali.



Luigi Sala
Consigliere

Nato il 20 giugno 1944. È laureato in Scienze Statistiche ed Economiche. È stato Vice Commissario del Policlinico IRCCS San Matteo di Pavia, ora Fondazione, ed è membro del Consiglio di Amministrazione della Fondazione Carlo Besta dal 2006.



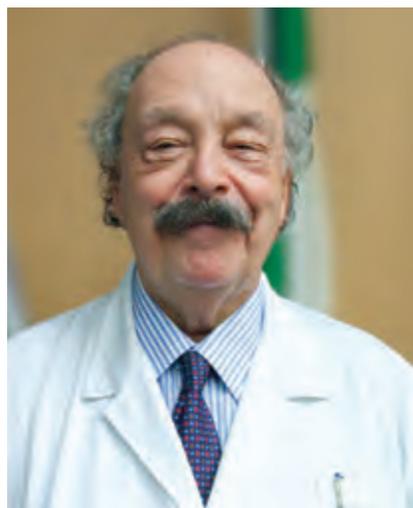
Giuseppe Zuccatelli
Consigliere

Nato il 14 luglio 1944. È laureato in Medicina e Chirurgia e specializzato in Igiene e Medicina Preventiva. Esperto nell'ambito del Sistema Nazionale di Verifica e Controllo sull'Assistenza Sanitaria (SiVeAS). È Direttore Generale dell'IRCCS-INRCA (Istituto Nazionale di Ricovero e Cura per Anziani) di Ancona e Presidente facente funzioni di AGENAS.



Pierluigi Zeli
Direttore Generale

Nato a Pralboino (BS) l'8 marzo 1946. Laureato in Scienze Biologiche nel 1973 presso l'Università degli Studi di Milano e in Medicina e Chirurgia nel 1983 all'Università degli Studi di Pavia. Idoneità a Primario di laboratorio di analisi chimico-cliniche e microbiologia. Diploma di specializzazione in Microbiologia e Virologia. Dal 1974 all'Ospedale di Cantù (CO), poi al Sant'Anna di Como e dal 1992 Dirigente presso laboratori di analisi di aziende del Servizio Sanitario Nazionale nella provincia di Sondrio. Nel 1997 Responsabile Sanitario dei presidi di Morbegno e Chiavenna (SO), Direttore Sanitario dell'ASL di Sondrio e dal 1999 Responsabile del Presidio ospedaliero unico dell'ASL di Sondrio. Dal gennaio 2003 Direttore generale dell'ASL della provincia di Varese.



Ferdinando Cornelio
Direttore Scientifico

Nato a Milano il 29 dicembre 1938. Consegue la Laurea in Medicina e Chirurgia con una tesi sperimentale su Elettrofisiologia e Istopatologia di alcune polineuriti sperimentali tossiche. Nel 2002 è nominato Direttore Scientifico dell'Istituto Neurologico Carlo Besta di Milano e dal luglio 2006 della Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta. Dal 2011 è riconfermato dalla Commissione Nazionale della Ricerca Sanitaria Coordinatore degli IRCCS pubblici. Pubblicazioni: oltre 300, edite in prevalenza su riviste estere, concernenti Malattie Neuromuscolari, Neuroimmunologia clinica, Neuroscienze.

Pubblicazioni

Pubblicazioni

Absinta M, Rocca MA, Moiola L, Ghezzi A, Milani N, Veggiotti P, Comi G, Filippi M: *Brain macro- and microscopic damage in patients with paediatric MS*, J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2010, 81(12), 1357-1362.

Acerbi F, Broggi M, Gaini SM, Tschaibitscher M: *Microsurgical endoscopic-assisted retrosigmoid intradural suprameatal approach: anatomical considerations*, J Neurosurg Sci, 2010, 54(2), 55-63.

Acerbi F, Genden E, Bederson J: *Circumferential watertight dural repair using nitinol u-clips in expanded endonasal and sublabial approaches to the cranial base*, Neurosurg, 2010, 67(2 Suppl Operative), 448-456.

Ai Tran HN, Sousa F, Moda F, Mandal S, Chanana M, Vimercati C, Morbin M, Krol S, Tagliavini F, Legname G: *A novel class of potential prion drugs: preliminary in vitro and in vivo data for multilayer coated gold nanoparticles*, Nanoscale, 2010, 2(12), 2724-2732.

Albanese A, Lalli S: *Distinguishing scan without evidence of dopaminergic depletion patients with asymmetric resting tremor from Parkinson's disease: a clinical diagnosis of dystonia is required*, Mov Disord, 2010, 25, 2899.

Allais G, Acuto G, Benedetto C, D'Andrea G, Grazi L, Manzoni GC, Moschiano F, D'Onofrio F, Valguarnera F, Bussone G: *Evolution of migraine-associated symptoms in menstrually related migraine following symptomatic treatment with almotriptan*, Neurol Sci, 2010, 31(1), S115-S119.

Arsava EM, Ballabio E: *The Causative Classification of Stroke system: an international reliability and optimization study*, Neurol, 2010, 75, 1277-1284.

Avanzini G: *A sound conceptual framework for an epilepsy classification is still lacking*, Epilepsia, 2010, 51, 720-722.

Avanzini G: *Editorial*, Epilepsy Res, 2010, 89, 1.

Bachetti T, Di Zanni E, Lantieri F, Caroli F, Regis S, Filocamo M, Rainero I, Gallone S, Cilia R, Romano S, Savoiaro M, Pareyson D, Biancheri R, Ravazzolo R, Ceccherini I: *A novel polymorphic AP-1 binding element of the GFAP promoter is associated with different allelic transcriptional activities*, Ann Hum Genet, 2010, 74(6), 506-515.

Backonja MM, Lauria G: *Taking a peek into pain, from skin to brain with ENFD and QST*, Pain, 2010, 151, 559-560.

Bakkers M, Faber CG, Drent M, Hermans MC, van Nes SI, Lauria G, De Baets M, Merkies IS: *Pain and autonomic dysfunction in patients with sarcoidosis and small fibre neuropathy*, J Neurol, 2010, 257, 2086-2090.

Barone MR, Battaglia D, Veredice C, De Waure C, Ricci D, Baranello G, Mercuri E, Guzzetta F: *Early development of epileptic infants with pre- or perinatal brain injuries: role of the epileptic disorder*, Neuropediatrics, 2010, 40(5), 218-223.

Beghi E, Bussone G, D'Amico D, Cortelli P, Cevoli S, Manzoni GC, Torelli P, Tonini MC, Allais G, De Simone R, D'Onofrio F, Genco S, Moschiano F, Beghi M, Salvi S: *Headache, anxiety and depressive disorders: the HADAS study*, J Headache Pain, 2010, 11, 141-150.

Bersano A, Ballabio E, Lanfranconi S, Boncoraglio G, Corti S, Locatelli F, Baron P, Bresolin N, Parati E, Candelise L: *Clinical studies in stem cells transplantation for stroke: a review*, Curr Vasc Pharmacol, 2010, 8, 29-34.

Biella G, Spaiardi P, Toselli M, De Curtis M, Gnatkovsky V: *Functional Interactions within the Parahippocampal region related by voltage-sensitive dye imaging in the isolated guinea pig brain*, J Neurophysiol, 2010, 103, 725-732.

Binelli S, Agazzi P, Canafoglia L, Scaioli V, Panzica F, Visani E, Di Fede G, Giaccone G, Bizzi A, Bugiani O, Avanzini G, Tagliavini F, Franceschetti S: *Myoclonus in Creutzfeldt-Jakob disease: polygraphic and video-electroencephalography assessment of 109 patients*, Mov Disord, 2010, 25(16), 2818-2827.

Björkhem I, Leoni V, Meaney S: *Genetic connections between neurological disorders and cholesterol metabolism*, J Lipid Res, 2010, 51, 2489-2503.

- Boncoraglio G, Bersano A, Candelise L, Reynolds BA, Parati E:** *Stem cell transplantation for ischemic stroke*, *Cochrane DB Syst Rev*, 2010, 8(9).
- Boncoraglio G, Parati E, Ciceri E, Rinaldi R, Capella GL:** *Intracranial cavernoma and speckled lentiginous nevus: extending the spectrum of phakomatoses?*, *Neurol Sci*, 2010, 31(6), 841-844.
- Breschi G, Librizzi L, Pastori C, Zucca I, Cattalini A, De Curtis M,** *Functional and structural correlates of MRI patterns in a model of focal cerebral ischemia in vitro model of cerebral ischemia by transient occlusion of the medial cerebral artery*, *Neurobiol Dis*, 2010, 39, 181-191.
- Brock S, Prada F, Maccagnano E, Giombini S:** *Interdural haemorrhage of the posterior fossa due to infraclinoidal carotid artery aneurysm rupture*, *Acta Neurochir*, 2010, 152(9), 1543-1546.
- Broggi G, Messina G, Marras C, Dones I, Franzini A:** *Neuromodulation for refractory headaches*, *Neurol Sci*, 2010, 31 (Suppl 1), S87-92.
- Brugnoni R, Maggi L, Canioni E, Moroni I, Pantaleoni C, D'Arrigo S, Riva D, Cornelio F, Bernasconi P, Mantegazza R:** *Identification of previously unreported mutations in CHRNA1, CHRNE and RAPSN genes in three unrelated Italian patients with congenital myasthenic syndromes*, *J Neurol*, 2010, 257, 1119-1123.
- Brunani A, Liuzzi A, Sirtori A, Raggi A, Berselli ME, Villa V, Ceriani F, Tacchini E, Vicari V, Parisio C, Vismara L, Zanini A, Vinci C, Contini F, Braga E, Ricappi A, Camerlengo M, Ristea M, Leonardi M:** *Mapping an obesity clinical evaluation protocol to the International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF)*, *Disabil Rehabil*, 2010, 32(5), 417-423.
- Bruni AC, Bernardi L, Colao R, Rubino E, Smirne N, Frangipane F, Terni B, Curcio SAM, Mirabelli M, Clodomiro A, Di Lorenzo R, Maletta R, Anfossi A, Gallo M, Geracitano S, Tomaino C, Muraca MG, Leotta A, Lio SG, Pinessi L, Rainero I, Sorbi S, Nee L, Milan G, Pappatà S, Postiglione A, Abbamondi N, Forlani G, St George Hyslop P, Rogava E, Bugiani D, Giaccone D, Foncin Jf, Spillantini MG, Puccio G:** *Worldwide distribution of PSEN1 Met146Leu mutation: a large variability for a founder mutation*, *Neurol*, 2010, 74, 798-806.
- Bugiani O, Giaccone G, Rossi G, Mangieri M, Capobianco R, Morbin M, Mazzoleni G, Cupidi C, Marcon G, Giovagnoli AR, Bizzi A, Di Fede G, Puoti G, Carella F, Salmaggi A, Romorini A, Patruno G:** *Hereditary cerebral hemorrhage with amyloidosis associated with E693K mutation of APP*, *Arch Neurol*, 2010, 67(8), 987-995.
- Burgunder JM, Finsterer J, Szolnoki Z, Fontaine B, Baets J, Van Broeckhoven C, Di Donato S, De Jonghe P, Lynch T, Mariotti C, Schöls L, Spinazzola A, Tabrizi SJ, Tallaksen C, Zeviani M, Harbo HF, Gasser T:** *EFNS guidelines on the molecular diagnosis of channelopathies, epilepsies, migraine, stroke, and dementias*, *Eur J Neurol*, 2010, 17(5), 641-648.
- Burns TM, Conaway MR, Sanders DB; MG Composite and MG-QOL 15 study group (Antozzi C, Mantegazza R):** *The MG Composite: a valid and reliable outcome measure for myasthenia gravis*, *Neurol*, 2010, 74, 1434-1440.
- Burns TM, Grouse CK, Conaway MR, Sanders DB; MG Composite and MG-QOL 15 study group (Antozzi C, Mantegazza R):** *Construct and concurrent validation of the MG-QOL 15 in the practice setting*, *Muscle Nerve*, 2010, 41, 219-226.
- Bussone G:** *Clinical considerations on chronic migraine, pharmacoresistance and refractoriness*, *Neurol Sci*, 2010, 31(1), S83-S85.
- Butera G, Biondi-Zoccai GG, Carminati M, Caputi L, Usai S, Bussone G, Meola G, Delogu AB, Sheiban I, Sangiorgi G:** *Systematic review and meta-analysis of currently available clinical evidence on migraine and Patent Foramen Ovale percutaneous closure: much ado about nothing?*, *Catheter Cardiovasc Interv*, 2010, 75(4), 494-504.
- Canafoglia L, Ciano C, Visani E, Anversa P, Panzica F, Viri M, Gennaro E, Zara F, Madia F, Franceschetti S:** *Short and long interval cortical inhibition in patients with Unverricht-Lundborg and Lafora body disease*, *Epilepsy Res*, 2010, 89, 232-237.
- Cantu G, Solero CL, Riccio S, Colombo S, Pompilio M, Aboh IV, Formillo P, Arana GH:** *Surgery for malignant maxillary tumors involving the middle cranial fossa*, *Skull Base*, 2010, 20(2), 55-60.
- Caputi L, Usai S, Carriero MR, Grazi L, D'Amico D, Falcone C, Anzola GP, Del Sette M, Parati E, Bussone G:** *Microembolic air load during contrast-transcranial doppler: a trigger for migraine with aura?*, *Headache*, 2010, 50, 1320-1327.
- Carriero G, Uva L, Gnatkovsky V, Avoli M, De Curtis M:** *Independent epileptiform discharge patterns in the olfactory and limbic areas of the in vitro isolated guinea pig brain during 4-aminopyridine treatment*, *J Neurophysiol*, 2010, 103, 2728-2736.
- Castiglioni E, Finazzi D, Goldwurm S, Levi S, Pezzoli G, Garavaglia B, Nardocci N, Malcovati L, Porta MG, Gallì A, Forni GL, Girelli D, Maccarinelli F, Poli M, Ferrari M, Cremonesi L, Arosio P:** *Sequence variations in mitochondrial ferritin: distribution in healthy controls and different types of patients*, *Genet Test Mol Bioma*, 2010, 14(6), 793-796.
- Cavalcante P, Barberis M, Cannone M, Baggi F, Antozzi C, Maggi L, Cornelio F, Barbi M, Didò P, Berrih-Aknin S, Mantegazza R, Bernasconi P:** *Detection of poliovirus-infected macrophages in thymus of patients with myasthenia gravis*, *Neurol*, 2010, 74, 1118-1126.
- Cavalcante P, Serafini B, Rosicarelli B, Maggi L, Barberis M, Antozzi C, Berrih-Aknin S, Bernasconi P, Aloisi F, Mantegazza R:** *Epstein-Barr virus persistence and reactivation in myasthenia gravis thymus*, *Ann Neurol*, 2010, 67, 726-738.

- Cermenati G, Giatti S, Cavaletti G, Bianchi R, Maschi O, Pesaresi M, Abbiati F, Volonterio A, Saez E, Caruso D, Melcangi RC, Mitro N: *Activation of the liver X receptor increases neuroactive steroid levels and protects from diabetes-induced peripheral neuropathy*, J Neurosci, 2010, 30, 11896-11901.
- Cervellini I, Bello E, Frapolli R, Porretta-Serapiglia C, Oggioni N, Canta A, Lombardi R, Camozzi F, Roglio I, Melcangi RC, D'Incalci M, Lauria G, Ghezzi P, Cavaletti G, Bianchi R: *The neuroprotective effect of erythropoietin in docetaxel-induced peripheral neuropathy causes no reduction of antitumour activity in 13762 adenocarcinoma-bearing rats*, Neurotox Res, 2010, 18, 151-160.
- Chiapparini L, Ferraro S, Grazi L, Bussone G: *Neuroimaging in chronic migraine*, Neurol Sci, 2010, 31(1), S19-S22.
- Ciceri E, Chiapparini L, Erbetta A, Longhi L, Cicardi B, Milani N, Solero CL, Savoirdo M: *Angiographically proven cervical venous engorgement: a possible concurrent cause in the pathophysiology of Hirayama's myelopathy*, Neurol Sci, 2010, 31(6), 845-848.
- Colombo G, Merico D, Boncoraglio G, De Paoli F, Ellul J, Frisoni G, Nagy Z, van der Lugt A, Vassany I, Antoniotti M: *An ontological modelling approach to cerebrovascular disease studies: The NEUROWEB case*, J Biomed Inform, 2010, 43(4), 469-484.
- Cordella R, Carella F, Franzini A, Marras C, Villani F, Messina G, Tringali G, Broggi G: *Intraoperative microrecordings in the posterior hypothalamus of anaesthetized humans with aggressive behaviour*, Neurol Sci, 2010, 31(2), 183-188.
- Cordiglieri C, Odoardi F, Zhang B, Nebel M, Kawakami N, Klinkert WE, Lodygin D, Lühder F, Breunig E, Schild D, Ulaganathan VK, Dornmair K, Dammermann W, Potter BV, Guse AH, Flügel A: *Nicotinic acid adenine dinucleotide phosphate-mediated calcium signalling in effector T cells regulates autoimmunity of the central nervous system*, Brain, 2010, 133, 1930-1943.
- Corrado L, Del Bo R, Castellotti B, Ratti A, Cereda C, Penco S, Sorarù G, Carlomagno Y, Ghezzi S, Pensato V, Colombrita C, Gagliardi S, Cozzi L, Orsetti V, Mancuso M, Siciliano G, Mazzini L, Comi GP, Gellera C, Ceroni M, D'Alfonso S, Silani V: *Mutations of FUS gene in sporadic amyotrophic lateral sclerosis*, J Med Genet, 2010, 47(3), 190-194.
- Cortellazzi P, Caldiroli D, Lamperti M, Bricchi M, Valentini LG: *Response to better for some, maybe not for all: a response to preemptive transfusion and infusion strategy in children during craniofacial reconstruction*, Pediatr Anesth, 2010, 20(7), 675.
- Cristini S, Navone S, Canzi L, Acerbi F, Ciusani E, Hladnik U, de Gemmis P, Alessandri G, Colombo A, Parati E, Invernici G: *Human neural stem cells: a model system for the study of Lesch-Nyhan disease neurological aspects*, Hum Mol Genet, 2010, 19(10), 1939-1950.
- Cupidi C, Capobianco R, Goffredo D, Marcon G, Ghetti B, Bugiani O, Tagliavini F, Giaccone G: *Neocortical variation of A load in fully expressed, pure Alzheimer disease*, J Alzheimers Dis, 2010, 19, 57-68.
- Dacci P, Dina G, Cerri F, Previtali SC, Lopez ID, Lauria G, Feltri ML, Bolino A, Comi G, Wrabetz L, Quattrini A: *Foot pad skin biopsy in mouse models of hereditary neuropathy*, Glia, 2010, 58, 2005-2016.
- Dallabona C, Marsano RM, Arzuffi P, Ghezzi D, Mancini P, Zeviani M, Ferrero I, Donnini C: *Sym1, the yeast ortholog of the MPV17 human disease protein, is a stress-induced bioenergetic and morphogenetic mitochondrial modulator*, Hum Mol Genet, 2010, 19(6), 1098-1107.
- D'Amico D: *Pharmacological prophylaxis of chronic migraine: a review of double-blind placebo-controlled trials*, Neurol Sci, 2010, 31(1), S23-S28.
- De Siena R, Balducci L, Blasi A, Montanaro MG, Saldarelli M, Saponaro V, Martino C, Logrieco G, Soleti A, Fiobellot S, Madeddu P, Rossi G, Ribatti D, Crovace A, Cristini S, Invernici G, Parati E, Alessandri G: *Omentum-derived stromal cells improve myocardial regeneration in pig post-infarcted heart through a potent paracrine mechanism*, Exp Cell Res, 2010, 316(11), 1804-1815.
- Di Bella D, Lazzaro F, Brusco A, Plumari M, Battaglia G, Pastore A, Finardi A, Cagnoli C, Tempia F, Frontali M, Veneziano L, Sacco T, Boda E, Brussino A, Bonn F, Castellotti B, Baratta S, Mariotti C: *Mutations in the mitochondrial protease gene AFG3L2 cause dominant hereditary ataxia SCA28*, Nat Genet, 2010, 42, 313-321.
- Di Betta E, Fariselli L, Bergantin A, Locatelli F, Del Vecchio A, Broggi S, Fumagalli ML: *Evaluation of the peripheral dose in stereotactic radiotherapy and radiosurgery treatments*, Med Phys, 2010, 37(7), 3587-3594.
- Di Blasi C, Blasevich F, Bellafiore E, Mottarelli E, Gibertini S, Zanotti S, Saredi S, Mantegazza R, Morandi L, Mora M: *Calsequestrin and junctin immunoreactivity in hexagonally cross-linked tubular arrays myopathy*, Neuromusc Disord, 2010, 20, 326-329.
- Diana V, Ottolina A, Botti F, Fumagalli E, Calcagno E, De Paola M, Cagnotto A, Invernici G, Parati E, Curti D, Mennini T: *Neural precursor derived astrocytes of wobbler mice induce apoptotic death of motor neurons through reduced glutamate uptake*, Exp Neurol, 2010, 225(1), 163-172.
- Didier H, Marchetti C, Borromeo G, Tullo V, Bussone G, Santoro F: *Persistent idiopathic facial pain: multidisciplinary approach and assumption of comorbidity*, Neurol Sci, 2010, 31(1), S189-S195.
- Dones I, Broggi G: *A case of very long-term appearing drug tolerance to intrathecal baclofen*, J Neurosurg Sci, 2010, 54(2), 77-78.

- Elia A, Albanese A:** *Emerging parkinsonian phenotypes*, Rev Neurol, 2010, 166 (10), 834-840
- Elia A, Lalli S, Albanese A:** *Differential diagnosis of dystonia*, Eur J Neurol, 2010, 17, 1-8.
- Fan X, Khaki L, Zhu TS, Soules ME, Talsma CE, Gul N, Koh C, Zhang J, Li YM, Maciaczyk J, Nikkah G, Di Meco F, Piccirillo S, Vescovi A, Eberhart CG:** *Notch pathway blockade depletes CD133-Positive glioblastoma cells and inhibits growth of tumor neurospheres and xenografts*, Stem Cells, 2010, 28, 5-16
- Fasano A, Romito L, Daniele A, Piano C, Zinno M, Bentivoglio AR, Albanese A:** *Motor and cognitive outcome in patients with Parkinson's disease 8 years after subthalamic implants*, Brain, 2010, 133(9), 2664-2676.
- Fernández-Vizarrá E, Ferrín G, Pérez-Martos A, Fernández-Silva P, Zeviani M, Enríquez JA:** *Isolation of mitochondria for biogenetical studies: an update*, Mitochondrion, 2010, 10(3), 253-262.
- Ferrolì P, Acerbi F, Broggi M, Broggi G:** *Arteriovenous Micro-malformation of the trigeminal root: intraoperative diagnosis with ICG VideoAngiography: case report*, Neurosurgery, 2010, 67, 309-310.
- Ferrolì P, Acerbi F, Tomei M, Tringali G, Franzini A, Broggi G:** *Advanced age as a contraindication to microvascular decompression for drug-resistant trigeminal neuralgia: evidence of prejudice?*, Neurol Sci, 2010, Feb; 31 (1), 23.
- Ferrolì P, Tringali G, Acerbi F, Aquino D, Franzini A, Broggi G:** *Brain surgery in a stereoscopic virtual reality environment: a single institution's experience with 100 cases*, Neurosurg, 2010, 67(3 Suppl Operative), on579-84.
- Franzini A, Messina G, Cordella R, Marras C, Broggi G:** *Deep brain stimulation of the posteromedial hypothalamus: indications, long-term results, and neurophysiological considerations*, Neurosurg Focus, 2010, 29(2), E13.
- Franzini A, Messina G, Gambini O, Muffatti R, Scarone S, Cordella R, Broggi G:** *Deepbrain stimulation of the nucleus accumbens in obsessive compulsive disorder: clinical, surgical and electrophysiological considerations in two consecutive patients*, Neurol Sci, 2010, Jun; 31 (3), 353-359.
- Franzini A, Messina G, Nazzi V, Mea E, Leone M, Chiapparini L, Broggi G, Bussone G:** *Spontaneous intracranial hypotension syndrome: a novel speculative physiopathological hypothesis and a novel patch method in a series of 28 consecutive patients*, J Neurosurg, 2010, 112(2), 300-306.
- Franzini A, Zekaj E, Messina G, Mea E, Broggi G:** *Intracranial spontaneous hypotension associated with CSF cervical leakage successfully treated by lumbar epidural blood patch*, Acta Neurochir, 2010, 152(11), 1997-1999.
- Gadelrab HF, Cabello M, Vieta E, Valle J, Leonardi M, Chatterji S, Ayuso-Mateos JL:** *Explaining functional outcomes in depression treatment: a multilevel modelling approach*, Disabil Rehabil, 2010, 32(S1), 105-115.
- Garin O, Ayuso-Mateos JL, Almansa J, Nieto M, Chatterji S, Vilagut G, Alonso J, Cieza A, Svestkova O, Burger H, Racca V, Francescutti C, Vieta E, Kostanjsek N, Raggi A, Leonardi M, Ferrer M and the MHADIE consortium:** *Validation of the World Health Organization Disability Assessment Schedule (WHODAS-2) in patients with chronic diseases*, Health Qual Life Outcomes, 2010, 8, 48.
- Gasser T, Finsterer J, Baets J, Van Broeckhoven C, Di Donato S, Fontaine B, De Jonghe P, Lossos A, Lynch T, Mariotti C, Schöls L, Spinazzola A, Szolnoki Z, Tabrizi SJ, Tallaksen CM, Zeviani M, Burgunder JM, Harbo HF:** *EFNS guidelines on the molecular diagnosis of ataxias and spastic paraplegias*, Eur J Neurol, 2010, 17(2), 179-188.
- Georgouloupoulou E, Gellera C, Bragato C, Sola P, Chiari A, Bernabei C, Mandrioli J:** *A novel SOD1 mutation in a young amyotrophic lateral sclerosis patient with a very slowly progressive clinical course*, Muscle Nerve, 2010, 42, 596-597.
- Ghezzi D, Sevrioukova I, Invernizzi F, Lamperti C, Mora M, D'Adamo P, Novara F, Zuffardi O, Uziel G, Zeviani M:** *Severe X-linked mitochondrial encephalomyopathy associated with a mutation in apoptosis-inducing factor*, Am J Hum Genet, 2010, 86, 639-649.
- Ghezzi P, Bernaudin M, Bianchi R, Blomgren K, on behalf of 29 other authors listed in the website:** *Erythropoietin: not just about erythropoiesis*, Lancet, 2010, 375, 2142.
- Giaccone G, Morbin M, Moda F, Botta M, Mazzoleni G, Uggetti A, Catania M, Moro ML, Redaelli V, Spagnoli A, Rossi RS, Salmona M, Di Fede G, Tagliavini F:** *Neuropathology of the recessive A673V APP mutation: Alzheimer disease with distinctive features*, Acta Neuropathol, 2010, 120(6), 803-812.
- Giordano A, Uccelli MM, Pucci E, Martinelli V, Borreani C, Lugaresi A, Trojano M, Granella F, Confalonieri P, Radice D, Solari A:** *SIMS-Trial group, the multiple sclerosis knowledge questionnaire: a self-administered instrument for recently diagnosed patients*, Mult Scler, 2010, 16(1), 100-111.
- Giovagnoli AR, Cappa SF, Abutalebi J, Dempnet JF, Fletcher PC, Garrard P (eds):** *Cognitive neurology: a clinical textbook*, 2010, 31, 529-530.
- Goljar N, Burger H, Vidmar G, Marincek C, Krizaj J, Chatterji S, Raggi A, Leonardi M, Bickenbach JE:** *Functioning and disability in stroke*, Disabil Rehabil, 2010, 32(S1), 50-58.

Gomez-Gonzalo M, Zonta M, Losi G, Chiavegato A, Brondi M, Vetri F, Uva L, Pozzan T, De Curtis M, Ratto GM, Carmignoto G: *An excitatory loop with astrocytes contributes to drive neurons to seizure threshold*, PLOS Biol, 2010, 8(4).

Grazzi L, Andrasik F: *Headache in young age: classification of primary forms*, Neurol Sci, 2010, 31(1), S77-S79.

Grazzi L, Andrasik F: *Non-pharmacological approaches in migraine prophylaxis: behavioral medicine*, Neurol Sci, 2010, 31(1), S133-S135.

Grazzi L, Chiapparini L, Ferraro S, Usai S, Andrasik F, Mandelli ML, Bruzzone MG, Bussone G: *Chronic migraine with medication overuse pre-post withdrawal of symptomatic medication: clinical results and fMRI correlations*, Headache, 2010, 50 (6), 998-1004.

Haack TB, Danhauser K, Haberberger B, Hoser J, Strecker V, Boehm D, Uziel G, Lamantea E, Invernizzi F, Poulton J, Rolinski B, Iuso A, Biskup S, Schmidt T, Mewes HW, Wittig I, Meitinger T, Zeviani M, Prokisch H: *Exome sequencing identifies ACAD9 mutations as a cause of complex I deficiency*, Nat Genet, 2010, 42(2), 1131-1134.

He J, Liu Y, Xie X, Zhu T, Soules M, Di Meco F, Vescovi A, Fan X, Lubman DM: *Identification of cell surface glycoprotein markers for glioblastoma-derived stem-like cells using a lectin microarray and LC-MS/MS approach*, J Proteome Res, 2010, 9, 2562-2572.

Henley SM, Ridgway GR, Scahill RI, Kloppel S, Tabrizi SJ, Fox NC, Kassubek J. [The EHDN Imaging Working Group*] (*Di Donato S): *Pitfalls in the use of voxel-based morphometry as a biomarker: examples from Huntington disease*, Am J Neuroradiol, 2010, 31, 711-719.

Hudson G, Yu-Wai-Man P, Griffiths PG, Caporali L, Salomao SS, Berezovsky A, Carelli V, Zeviani M, Chinnery PF: *Variation in OPA1 does not explain the incomplete penetrance of Leber hereditary optic neuropathy*, Mol Vis, 2010, 16, 2760-2764.

Iannicelli M, Brancati F, Mougou-Zerelli S, Mazzotta A, Thomas S, Elkhartoufi N, Travaglini L, Gomes C, Ardissino GL, Bertini E, Boltshauser E, Castorina P, D'Arrigo S, Fischetto R, Leroy B, Loget P, Bonnière M, Starck L, Tantau J, Gentilin B, Major S: *Novel TMEM67 mutations and genotype-phenotype correlates in meckelin-related ciliopathies*, Hum Mutat, 2010, 31(5), 1319-1331.

Jansen T, Tyler B, Mankowski JL, Recinos VR, Pradilla G, Legnani F, Lattera J, Olivi A: *FasL gene knock-down therapy enhances the antiglioma immune response*, Neuroncol, 2010, 12, 482-489.

Jones-Gotman M, Smith ML, Risse GL, Westerveld M, Swanson SJ, Giovagnoli AR, Lee T, Mader-Joaquim MJ, Piazzini A: *The contribution of neuropsychology to diagnostic assessment in epilepsy*, Epilpsy Behav, 2010, 18, 3-12.

Köllensperger M, Geser F, Ndayisaba JP, Boesch S, Seppi K, Ostergaard K, Dupont E, Cardozo A, Tolosa E, Abele M, Klockgether T, Yekhlief F, Tison F, Daniels C, Deuschl G, Coelho M, Sampaio C, Bozi M, Quinn N, Schrag A, Mathias CJ: *Presentation, diagnosis, and management of multiple system atrophy in Europe: final analysis of the European multiple system atrophy registry*, Mov Disord, 2010, 25, 2604-2612.

La Mantia L, Ebers G, Fredrikson S, Filippini G: *Interferon beta for secondary progressive multiple sclerosis*, 2010, 5, 1-9.

Lalli S, Albanese A: *The diagnostic challenge of primary dystonia: evidence from misdiagnosis*, Mov Disord, 2010, 25, 1619-1626.

Lamperti M, Cortellazzi P, Caldiroli D: *Ultrasound-guided cannulation of IJV in pediatric patients: are meta-analyses sufficient?*, Pediatr Anesth, 2010, 20(4), 373-374.

Lanteri-Minet M, Diaz-Insa S, Leone M, Vila C, Clissold SP: *Efficacy of almotriptan in early intervention for treatment of acute migraine in a primary care setting: the START a study*, Int J Clin Pract, 2010, 64(7), 936-943.

Lauria G, Bakkers M, Schmitz C, Lombardi R, Penza P, Devigili G, Smith AG, Hsieh ST, Mellgren SI, Umapathi T, Ziegler D, Faber CG, Merkies IS: *Intraepidermal nerve fiber density at the distal leg: a worldwide normative reference study*, J Periph Nerv Syst, 2010, 15, 202-207.

Lauria G, Hsieh ST, Johansson O, Kennedy WR, Leger JM, Mellgren SI, Nolano M, Merkies IS, Polydefkis M, Smith AG, Sommer C, Valls-Solé J: *European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on the use of skin biopsy in the diagnosis of small fiber neuropathy. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society*, J Periph Nerv Syst, 2010, 15, 79-92.

Lauria G, Hsieh ST, Johansson O, Kennedy WR, Leger JM, Mellgren SI, Nolano M, Merkies IS, Polydefkis M, Smith AG, Sommer C, Valls-Solé J: *European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on the use of skin biopsy in the diagnosis of small fiber neuropathy. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Ner*, Eur J Neurol, 2010, 17, 903-12, e44-49.

Leonardi M: *Measuring health and disability: supporting policy development, The European MHADIE project*, Disabil Rehabil, 2010, 32(S1), 1-8.

Leonardi M, Chatterji S, Ayuso-Mateos JL, Hollenweger J, Ustun B, Kostanjsek NFI, Newton A, Bjork-Akesson E, Francescutti C, Alonso J, Matucci M, Samoilescu A, Good A, Cieza A, Svestkova O, Bullinger M, Marincek C, Burger H: *Integrating research into policy planning: MHADIE policy recommendations*, Disabil Rehabil, 2010, 32(S1), 139-147.

- Leonardi M, Raggi A, Ajovalasit D, Bussone G, D'Amico D:** *Functioning and disability in migraine*, Disabil Rehabil, 2010, 32(S1), 23-32.
- Leonardi M, Raggi A, Antozzi C, Confalonieri P, Maggi L, Cornelio F, Mantegazza R:** *The relationship between health, disability and quality of life in Myasthenia Gravis: results from an Italian study*, J Neurol, 2010, 257(1), 98-102.
- Leonardi M, Raggi A, Bussone G, D'Amico D:** *Health-related quality of life, disability and severity of disease in patients with migraine attending to a specialty headache center*, Headache, 2010, 50(10), 1576-1586.
- Leone M, Franzini A, Proietti Cecchini A, Broggi G, Bussone G:** *Hypothalamic deep brain stimulation in the treatment of chronic cluster headache*, The Adv Neurol Disord, 2010, 3(3), 187-195.
- Leone M, Franzini A, Proietti Cecchini A, Mea E, Broggi G, Bussone G:** *Deep Brain Stimulation in trigeminal autonomic cephalalgias*, Neurotherapeutics, 2010, 7, 220-228.
- Leone M, Franzini A, Proietti Cecchini A, Mea E, Peccarisi C, Tullo V, Broggi G, Bussone G:** *Drug-resistant primary headache patients undergoing surgical therapies: how should we assess outcomes?*, Neurol Sci, 2010, 31(1), S93-S94.
- Leone M, Vila C, McGown C:** *Influence of trigger factors on the efficacy of almotriptan as early intervention for the treatment of acute migraine in a primary care setting: the START study*, Expert Rev Neurother, 2010, 10(9), 1399-1408.
- Leoni V, Solomon A, Kivipelto M:** *Links between ApoE, brain cholesterol metabolism, tau and amyloid beta-peptide in patients with cognitive impairment*, Biochem Soc T, 2010, 38, 1021-1025.
- Lescai F, Pirazzini C, D'Agostino G, Santoro A, Ghidoni R, Benussi L, Galimberti D, Federica E, Marchegiani F, Cardelli M, Olivieri F, Nacmias B, Sorbi S, Bagnoli S, Tagliavini F, Albani D, Boneschi FM, Binetti G, Forloni G:** *Quad, Failure to Replicate an Association of rs5984894 SNP in the PCDH11X Gene in a Collection of 1,222 Alzheimer's Disease Affected Patients*, J Alzheimers Dis, 2010, 21(2), 385-388.
- Liberati A, Davoli M, Filippini G, Moja L:** *Why are Cochrane hepato-biliary reviews undervalued by physicians as an aid for clinical decision making?*, Digest Liver Dis, 2010, 42, 745-747.
- Longatti P, Basaldella L, Moro M, Ciccarino P, Franzini A:** *Refractory central supratentorial hiccup partially relieved with vagus nerve stimulation*, J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2010, 81, 821-822.
- Lovati C, D'Amico D, Raimondi E, Mariani C, Bertora P:** *Sleep and headache: a bidirectional relationship*, Expert Rev Neurother, 2010, 10(1), 105-117.
- Lovati C, D'Amico D, Bertora P, Raimondi E, Rosa S, Zardoni M, Bussone G, Mariani C:** *Correlation between presence of allodynia and sleep quality in migraineurs*, Neurol Sci, 2010, 31(1), S155-S158.
- Maderna E, Corsini E, Franzini A, Giombini S, Pollo B, Broggi G, Solero CL, Ferroli P, Messina G, Marras C:** *Expression of vascular endothelial growth factor receptor-1/-2 and nitric oxide in unruptured intracranial aneurysms*, Neurol Sci, 2010, 31(5), 617-623.
- Mandelli ML, Savoirdo M, Minati L, Mariotti C, Aquino D, Erbetta A, Genitrini S, Di Donato S, Bruzzone MG, Grisoli M:** *Decreased diffusivity in the caudate nucleus of presymptomatic Huntington disease gene carriers: which explanation?*, Am J Neuroradiol, 2010, 31(4), 706-710.
- Mantegazza M, Curia G, Biagini G, Ragsdale DS, Avoli M:** *Voltage-gated sodium channels as therapeutic targets in epilepsy and other neurological disorders*, Lancet Neurol, 2010, 9, 413-424.
- Mantegazza M, Rusconi R, Scalmani P, Avanzini G, Franceschetti S:** *Epileptogenic ion channel mutations: from beside to bench and, hopefully, back again*, Epil Res, 2010, Jan; 29, 92.
- Mantuano E, Romano S, Veneziano L, Gellera C, Castellotti B, Caimi S, Testa D, Estienne M, Zorzi G, Bugiani M, Rajabally YA, Barcina MJ, Servidei S, Panico A, Frontali M, Mariotti C:** *Identification of novel and recurrent CACNA1A gene mutations in fifteen patients with episodic ataxia type 2*, J Neurol Sci, 2010, 291, 30-36.
- Marchesi C, Milani M, Morbin M, Cesani M, Lauria G, Scaioli V, Piccolo G, Fabrizi GM, Cavallaro T, Taroni F, Pareyson D:** *Four novel cases of periaxin-related neuropathy and review of the literature*, Neurol, 2010, 75, 1830-1838.
- Marchi N, Gonzalez-Martinez J, Nguyen MT, Granata T, Janigro D:** *Transporters in drug-refractory epilepsy: clinical significance*, Clin Pharmacol Ther, 2010, 87, 13-15.
- Mariotti C, Ferruta A, Gellera C, Nespolo C, Fancellu R, Genitrini S, Di Bella D, Panzeri M, Nanetti L, Tomasello C, Taroni F, Foresti G, Astori S:** *Predictive genetic tests in neurodegenerative disorders: a methodological approach integrating psychological counseling for at-risk individuals and referring clinicians*, Eur Neurol, 2010, 64(1), 33-41.
- Marras CE, Granata T, Franzini A, Freri E, Villani F, Casazza M, De Curtis M, Ragona F, Ferroli P, D'Incerti L, Pincherle A, Spreafico R, Broggi G:** *Hemispherotomy and functional hemispherectomy: indications and outcome*, Epilepsy Res, 2010, 89(1), 104-112.
- Martinuzzi A, Salghetti A, Betto S, Russo E, Leonardi M, Raggi A, Francescutti C:** *The international classification of functioning disability and health, version for children and youth as a roadmap for projecting and programming rehabilitation in a neuropaediatric hospital Unit*, J Rehabil Med, 2010, 42(1), 49-55.

- Marullo M, Valenza M, Mariotti C, Di Donato S, Cattaneo E, Zuccato C:** *Analysis of the repressor element-1 silencing transcription factor/neuron-restrictive silencer factor occupancy of non-neuronal genes in peripheral lymphocytes from patients with Huntington's disease*, *Brain Pathol*, 2010, 20, 96-105.
- Marullo M, Zuccato C, Mariotti C, Lahiri N, Tabrizi SJ, Di Donato S, Cattaneo E:** *Expressed Alu repeats as a novel, reliable tool for normalization of real-time quantitative RT-PCR data*, *Genome Biol*, 2010, 11(1).
- Massimino M, Spreafico F, Riva D, Biassoni V, Poggi G, Solero CL, Gandola L, Genitori L, Modena P, Simonetti F, Potepan P, Casanova M, Meazza C, Clerici CA, Catania S, Sardi I, Giangaspero F:** *A lower-dose, lower-toxicity cisplatin-etoposide regimen for childhood progressive low-grade glioma*, *J Neurocol*, 2010, 100(1), 65-71.
- Mei D, Marini C, Novara F, Bernardina BD, Granata T, Fontana E, Parrini E, Ferrari AR, Murgia A, Zuffardi O, Guerrini R:** *Xp22.3 genomic deletions involving the CDKL5 gene in girls with early onset epileptic encephalopathy*, *Epilepsia*, 2010, 51, 647-654.
- Messina S, Bruno C, Moroni I, Pegoraro E, D'Amico A, Biancheri R, Berardinelli A, Boffi P, Cassandrini D, Farina L, Minetti C, Moggio M, Mongini T, Mottarelli E, Pane M, Pantaleoni C, Pichiecchio A, Pini A, Ricci E:** *Congenital muscular dystrophies with cognitive impairment: a population study*, *Neurol*, 2010, 75(10), 898-903.
- Minati L, Aquino D, Bruzzone MG, Erbetta A:** *Quantitation of normal metabolite concentrations in six brain regions by in-vivoH-MR spectroscopy*, *J Med Phys*, 2010, 35(3), 154-163.
- Minati L, Salvatoni L, Rosazza C, Pietrocini E, Visani E, Panzica F, Scaioli V, Avanzini G, Franceschetti S:** *Event-related potential (ERP) markers of melodic processing: the N2 component is modulated by structural complexity, not by melodic "meaningfulness"*, *Brain Res Bull*, 2010, 83, 23-28.
- Minati L, Zucca I, Carcassola G, Occhipinti M, Spreafico R, Bruzzone MG:** *Effect of diffusion-sensitizing gradient timings on the exponential, biexponential and diffusional kurtosis model parameters: in-vivo measurements in the rat thalamus*, *Magn Reson Mat Phys Biol Med*, 2010, 23(2), 115-121.
- Mody I, Sankar R, De Curtis M:** *Introduction to the Supplement*, *Epilepsia*, 2010, 51(3), 1.
- Molteni B, Sarti D, Airaghi G, Falcone C, Mantegazza G, Baranello G, Riva F, Saletti V, Paruta N, Riva D:** *Language abilities and gestural communication in a girl with bilateral perisylvian syndrome: a clinical and rehabilitative follow-up*, *Neurol Sci*, 2010, 31(4), 471-481.
- Nanetti L, Lauria G, Scaioli V, Marchesi C, Salsano E, Lombardi R, Pareyson D:** *Slowly progressive sensory hemisyndrome: unusual presentation of paraneoplastic sensory neuronopathy*, *J Peripher Nerv Syst*, 2010, 15, 73-74.
- Navone S, Cristini S, Canzi L, Parati E, Invernici G:** *Stem cell patents: an innovative approach to anti-cancer drug discovery*, *Recent Pat Anti-canc Drug Discov*, 2010, 5(1), 14-21.
- Nessi V, Nava S, Ruocco C, Toscani C, Mantegazza R, Antozzi C, Baggi F:** *Naturally occurring CD4+CD25+ regulatory T cells prevent but do not improve experimental myasthenia gravis*, *J Immunol*, 2010, 185, 5656-5667.
- Nico B, Tamma R, Annese T, Mangieri D, De Luca A, Corsi P, Benagiano V, Longo V, Crivellato E, Salmaggi A, Ribatti D:** *Glial dystrophin-associated proteins, laminin and agrin, are downregulated in the brain of mdx mouse*, *Lab Invest*, 2010, 90(11), 1645-1660.
- Nopoulos PC, Aylward EH, Ross CA, Johnson HJ, Magnotta VA, Juhl AR, Pierson RK, Mills J, Langbehn DR, Paulsen JS:** *The PREDICT-HD Investigators Coordinators of the Huntington Study Group (HSG)* (*Di Donato S), Cerebral cortex structure in prodromal Huntington disease*, *Neurobiol Dis*, 2010, 40, 544-554.
- O'Driscoll MC, Daly SB, Urquhart JE, Black GC, Pilz DT, Brockmann K, McEntagart M, Abdel-Salam G, Zaki M, Wolf NI, Ladda RL, Sell S, D'Arrigo S, Squier W, Dobyns WB, Livingston JH, Crow YJ:** *Recessive mutations in the gene encoding the tight junction protein occludin cause band-like calcification with simplified gyration and polymicrogyria*, *Am J Hum Genet*, 2010, 87(3), 354-364.
- Orth M. [The European Huntington's Disease Network*], Handley OJ, Schwenke C, Dunnett SB, Craufurd D, Ho A, Wild EJ, Tabrizi SJ (*Albanese A, Di Donato S, Mariotti C, Soliveri P):** *Observing Huntington's Disease: the European Huntington's Disease Network's REGISTRY*, *PLoS Curr*, 2010, 2.
- Pace A, Giannarelli D, Galiè E, Savarese A, Carpano S, Della Giulia M, Pozzi A, Silvani A, Gaviani P, Scaioli V, Jandolo B, Bove L, Cognetti F:** *Vitamin E neuroprotection for cisplatin neuropathy: a randomized, placebo-controlled trial*, *Neurol*, 2010, 74(9), 762-766.
- Padua L, Pareyson D, Aprile I, Cavallaro T, Quattrone DA, Rizzuto N, Vita G, Tonali P, Schenone A:** *Natural history of Charcot-Marie-Tooth 2: 2-year follow-up of muscle strength, walking ability and quality of life*, *Neurol Sci*, 2010, 31, 175-178.
- Panzica F, Varotto G, Canafoglia L, Rossi SD, Visani E, Franceschetti S:** *EEG-EMG coherence estimated using time-varying autoregressive models in movement-activated myoclonus in patients with progressive myoclonic epilepsies*, *IEEE Eng Med Biol Soc*, 2010, 1, 1642-1645.

- Pellegatta S, Poliani PL, Stucchi E, Corno D, Colombo CA, Orzan F, Ravanini M, Finocchiaro G:** *Intra-tumoral dendritic cells increase efficacy of peripheral vaccination by modulation of glioma microenvironment*, *Neuroncol*, 2010, 12(4), 377-388.
- Penza P, Majorana A, Lombardi R, Camozzi F, Bonadeo S, Sapelli P, Lauria G:** *"Burning Tongue" and "Burning Tip": the diagnostic challenge of the burning mouth syndrome*, *Clin J Pain*, 2010, 26, 528-532.
- Pipolo C, Bussone G, Leone M, Lozza P, Felisati G:** *Sphenopalatine endoscopic ganglion block in cluster headache: a reevaluation of the procedure after 5 years*, *Neurol Sci*, 2010, 31(1), S197-S199.
- Poduri A, Chitsazzadeh V, D'Arrigo S, Fedrizzi E, Pantaleoni C, Riva D, Busse C, Küster H, Duplessis A, Gaitanis J, Sahin M, Garganta C, Topcu M, Dies KA, Barry BJ, Partlow J, Barkovich A.J, Walsh C.A, Chang BS:** *The syndrome of perisylvian polymicrogyria with congenital arthrogyposis*, *Brain Dev*, 2010, 32(7), 550-555.
- Potic A, Rovelli AM, Uziel G, Kozic D, Mladenovic J, Milic-Rasic V:** *Childhood cerebral x-linked adrenoleukodystrophy more than 5 years after hematopoietic cell transplantation: the first case from Serbia and southeastern Europe*, *J Child Neurol*, 2010, 25(12), 1542-1547.
- Prada F, Saladino A, Giombini S:** *Trigonal cavernous angioma presenting with selective ventricular exclusion*, *J Neurosurg Sci*, 2010, 54(4), 153-157.
- Raggi A, Albanesi F, Gatti V, Andrich R, Leonardi M:** *Detecting changes following the provision of assistive devices: utility of the WHO-DAS II*, *Int J Rehabil Res*, 2010, 33(4), 306-310.
- Raggi A, Brunani A, Sirtori A, Liuzzi A, Berselli ME, Villa V, Ceriani F, Leonardi M:** *Obesity-related disability: key factors identified by the International Classification of Functioning, Disability and Health*, *Disabil Rehabil*, 2010, 32 (24), 2028-2034.
- Raggi A, Leonardi M, Antozzi C, Confalonieri P, Maggi L, Cornelio F, Mantegazza R:** *Concordance between severity of disease, disability and health-related quality of life in myasthenia gravis*, *Neurol Sci*, 2010, 31, 41-45.
- Raggi A, Leonardi M, Ajovalasit D, Carella F, Soliveri P, Albanese A, Romito L:** *Functioning and disability in Parkinson's disease*, *Disabil Rehabil*, 2010, 32(S1), 33-41.
- Raggi A, Leonardi M, Ajovalasit D, D'Amico D, Bussone G:** *Disability and functional profiles of patients with migraine measured with ICF classification*, *Int J Rehabil Res*, 2010, 33(3), 225-231.
- Raggi A, Leonardi M, Cabello M, Bickenbach JE:** *Application of ICF in clinical settings across Europe*, *Disabil Rehabil*, 2010, 32(S1), 17-22.
- Raggi A, Leonardi M, Mantegazza R, Casale S, Fioravanti G:** *Social support and self-efficacy in patients with Myasthenia Gravis: a common pathway towards positive health outcomes*, *Neurol Sci*, 2010, 31 (2), 231-235.
- Ragona F, Brazzo D, De Giorgi I, Morbi M, Freri E, Teutonico F, Gennaro E, Zara F, Binelli S, Veggiotti P, Granata T:** *Dravet syndrome: early clinical manifestations and cognitive outcome in 37 Italian patients*, *Brain Dev*, 2010, 32, 71-77.
- Recinos VR, Bekelis K, Ziegler SG, Vick D, Hertig S, Tyler BM, Li KW, Kosztowski T, Legnani F, Brem H, Olivi A:** *Epirubicin exhibits potent anti-tumor activity in an animal model of malignant glioma when administered via controlled-release polymers*, *J Neurooncol*, 2010, 97(1).
- Reilly MM, Shy ME, Muntoni F, Pareyson D:** *168th ENMC International Workshop: outcome measures and clinical trials in Charcot-Marie-Tooth disease (CMT)*, *Neuromuscul Disord*, 2010, 20, 839-846.
- Ricci-Vitiani L, Pallini R, Biffoni M, Todaro M, Invernici G, Cenci T, Maira G, Parati E, Stassi G, Larocca LM, De Maria R:** *Tumour vascularization via endothelial differentiation of glioblastoma stem-like cells*, *Nature*, 2010, 468(7325), 824-828.
- Romito L, Albanese A:** *Dopaminergic therapy and subthalamic stimulation in Parkinson's disease: a review of 5-year reports*, *J Neurol*, 2010, 257(Suppl 2), S298-S304.
- Romito L, Contarino FM, Albanese A:** *Transient gender-related effects in Parkinson's disease patients with subthalamic stimulation*, *J Neurol*, 2010, 257(4), 603-608.
- Romito L, Elia A, Franzini A, Bugiani O, Albanese A:** *Low-voltage bilateral pallidal stimulation for severe meige syndrome in a patient with primary segmental dystonia: case report*, *Neurosurg*, 2010, 67(3 Suppl Operative), onsE308.
- Rosa-Rizzotto M, Visonà Dalla Pozza L, Turconi AC, Tornetta L, Andreucci E, Zambonin F, Fedrizzi E, Facchin P, Gipci Study Group (including Pagliano E):** *The perception of involved professionals towards research feasibility and usefulness: lessons from the Multi-Site Trial on Efficacy of Constraint Induced Movement Therapy in Children with Hemiplegia*, *Eur J Phys Rehabil Med*, 2010, 46(3), 369-376.
- Rossato G, Adami A, Thijs VN, Cerini R, Pozzi-Mucelli R, Mazzucco S, Anzola GP, Del Sette M, Dinia L, Meneghetti C, Zanferrari C, on behalf of the SAM study group (Caputi, Parati, Carriero):** *Cerebral distribution of white matter lesions in migraine with aura patients**, *Cephalalgia*, 2010, 30(7), 855-859.
- Saladino A, Atkinson JL, Rabinstein AA, Piepgras DG, Marsh WR, Krauss WE, Kaufmann TJ, Lanzino G:** *Surgical treatment of spinal dural arteriovenous fistulae: a consecutive series of 154 patients*, *Neurosurg*, 2010, 67(5), 1350-1357.

Sanchez-Moreno J, Martinez-Aran A, Gadelrab H.F, Cabello M, Torrent C, Del Mar Bonnin C, Ferrer M, Leonardi M, Ayuso-Mateos JL, Vieta E: *The role and impact of contextual factors on functioning in patients with bipolar disorders*, *Disabil Rehabil*, 2010, 32(S1), 94-104.

Savoiaro M, Erbetta A, Storchi G, Girotti F: *Case 159. Cerebral amyloid angiopathy-related inflammation*, *Radiol*, 2010, 256(1), 323-327.

Schmitz-Hübsch T, Coudert M, Giunti P, Globas C, Baliko L, Fancellu R, Mariotti C, Filla A, Rakowicz M, Charles P, Ribai P, Szymanski S, Infante J, van de Warrenburg BP, Dürr A, Timmann D, Boesch S, Rola R, Depondt C, Schöls L, Zdzienicka E, Kang J: *Self-rated health status in spinocerebellar ataxia—results from a European multicenter study*, *Mov Disord*, 2010, 25(5), 587-595.

Schmitz-Hübsch T, Fimmers R, Rakowicz M, Rola R, Zdzienicka E, Fancellu R, Mariotti C, Linnemann C, Schöls L, Timmann D, Filla A, Salvatore E, Infante J, Giunti P, Labrum R, Kremer B, van de Warrenburg BP, Baliko L, Melegh B, Depondt C, Schulz J: *Responsiveness of different rating instruments in spinocerebellar ataxia patients*, *Neurol*, 2010, 74 (8), 678-684.

Schulz JB, Borkert J, Wolf S, Schmitz-Hübsch T, Rakowicz M, Mariotti C, Schöls L, Timmann D, van de Warrenburg B, Dürr A, Pandolfo M, Kang JS, Mandly AG, Nägele T, Grisoli M, Boguslawska R, Bauer P, Klockgether T, Hauser TK: *Visualization, quantification and correlation of brain atrophy with clinical symptoms in spinocerebellar ataxia types 1, 3 and 6*, *Neuroimage*, 2010, 49 (1), 158-168.

Scigliano G, Ronchetti G, Girotti F: *Plasma cholesterol and Parkinson's disease: is the puzzle only apparent?*, *Mov Disord*, 2010, 25, 659-664.

Scoccianti S, Magrini S.M, Ricardi U, Detti B, Buglione M, Sotti G, Krengli M, Maluta S, Parisi S, Bertoni F, Mantovani C, Tombolini V, De Renzis C, Lioce M, Fatigante L, Fusco V, Muto P, Berti F, Rubino G, Cipressi S, Fariselli L: *Patterns of care and survival in a retrospective analysis of 1059 patients with glioblastoma multiforme treated between 2002 and 2007: a multicenter study by the Central Nervous System Study Group of Airo (Italian Association of Radiation Oncology)*, *Neurosurg*, 2010, 67(2), 446-458.

Singh J.A, Wells G.A, Christensen R, Tanjong Ghogomu E, Maxwell L, Lopes L.C, MacDonald J.K, Filippini Graziella, Francis D, Guyatt G.H, Lunn MPT, Schmitt J, Skoetz N, Tugwell P, Buchbinder R: *Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview*, 2010, 10, 1-12.

Solari A: *Methodological aspects of randomized controlled trials on cognitive interventions*, *Neurol Sci*, 2010, 31(S2), S279-S282.

Solari A, Martinelli V, Trojano M, Lugaresi A, Granello F, Giordano A, Messmer Uccelli M, D'Alessandro R, Pucci E, Confalonieri P, Borreani C: *An information aid for newly diagnosed multiple sclerosis patients improves disease knowledge and satisfaction with care*, *Mult Scler*, 2010, 16(11), 1393-1405.

Solari A, Mattarozzi K, Vignatelli L, Giordano A, Russo PM, Messmer Uccelli M, D'Alessandro R, SIMS-Trial group (Confalonieri P, Mantegazza R, Maggi L): *Development and validation of a patient self-assessed questionnaire on satisfaction with communication of the multiple sclerosis diagnosis*, *Mult Scler*, 2010, 16(10), 1237-1247.

Soneson C, Fontes M, Zhou Y, Denisov V, Paulsen JS, Kirik D, Petersen A, The Huntington Study Group PREDICT-HD Investigators* (*Di Donato S): *Early changes in the hypothalamic region in prodromal Huntington disease revealed by MRI analysis*, *Neurobiol Dis*, 2010, 40, 531-543.

Spreafico R: *Are some focal cortical dysplasias post-migratory cortical malformations?*, *Epileptic Disord*, 2010, 12(3), 169-171.

Spreafico R, Blümcke I: *Focal cortical dysplasias: clinical implication of neuropathological classification system*, *Acta Neuropathol*, 2010, 120(3), 359-367.

Steenweg ME, Jakobs C, Errami A, van Dooren SJ, Adeva Bartolomé MT, Aerssens P, Augoustides-Savvapolou P, Baric I, Baumann M, Bonafé L, Chabrol B, Clarke JT, Clayton P, Coker M, Cooper S, Falik-Zaccai T, Gorman M, Hahn A, Hasanoglu A, King MD, de Klerk H: *An overview of L-2-hydroxyglutarate dehydrogenase gene (L2HGDH) variants: a genotype-phenotype study*, *Hum Mutat*, 2010, 31, 380-390.

Svestkova O, Angerova Y, Sladkova P, Bickenbach JE, Raggi A: *Functioning and disability in traumatic brain injury*, *Disabil Rehabil*, 2010, 32(S1), 68-77.

Svestkova O, Angerova Y, Sladkova P, Keclikova B, Bickenbach JE, Raggi A: *Functioning and disability in multiple sclerosis*, *Disabil Rehabil*, 2010, 32(S1), 59-67.

Taghizadeh R, Noh M, Huh YH, Ciusani E, Sigalotti L, Maio M, Arosio B, Nicotra MR, Natali P, Sherley JL, La Porta CA: *CXCR6, a newly defined biomarker of tissue-specific stem cell asymmetric self-renewal, identifies more aggressive human melanoma cancer stem cells*, *PLoS One*, 2010, 5, 15183.

Tassi L, Garbelli R, Colombo N, Bramerio M, Lo Russo, Deleo F, Milesi G, Spreafico R: *Type I focal cortical dysplasia (FCD I): surgical outcome related to histopathology*, *Epileptic Disord*, 2010, 12(3), 181-191.

Tesfaye S, Boulton AJ, Dyck PJ, Freeman R, Horowitz M, Kempler P, Lauria G, Malik RA, Spallone V, Vinik A, Bernardi L, Valensi P: *Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments*, *Diab Care*, 2010, 33, 2285-2293.

- Ticozzi N, LeClerc AL, Keagle PJ, Glass JD, Wills AM, Bosco DA, Rodriguez-Leyva I, Gellera C, Ratti A, Taroni F, McKenna-Yasek D, Sapp van Blitterswijk M, Silani V, Furlong CE, Brown RH Jr, Landers JE: *Paraoxonase gene mutations in amyotrophic lateral sclerosis*, *Ann Neurol*, 2010, 68 (1), 102-107.
- Tomson T, Battino D, Craig J, Hernandez-Diaz S, Holmes LB, Lindhout D, Morrow J, French J: *Pregnancy registries: differences, similarities, and possible harmonization. Report of a working group of the Commission on Therapeutic Strategies of the International League Against Epilepsy*, *Epilepsia*, 2010, 51, 5.
- Tonini MC, Bussone G: *Headache in the elderly: primary forms*, *Neurol Sci*, 2010, 31(1), S67-S71.
- Tullo V, Allais G, Ferrari MD, Curone M, Mea E, Omboni S, Benedetto C, Zava D, Bussone G: *Frovatriptan versus zolmitriptan for the acute treatment of migraine: a double-blind, randomized, multicenter, Italian study*, *Neurol Sci*, 2010, 31(1), S51-S54.
- Tyler B, Fowers KD, Li KW, Recinos VR, Caplan JM, Hdeib A, Grossman R, Basaldella L, Bekelis K, Pradilla G, Legnani F, Brem H: *A thermal gel depot for local delivery of paclitaxel to treat experimental brain tumors in rats*, *J Neurosurg*, 2010, 113(2), 210-217.
- Tzoulis C, Neckelmann G, Mørk SJ, Engelsen BE, Viscomi C, Moen G, Erslund L, Zeviani M, Bindoff LA: *Localized cerebral energy failure in DNA polymerase gamma-associated encephalopathy syndromes*, *Brain*, 2010, 133(5), 1428-1437.
- Usai S, Grazi L, Andrasik F, Bussone G: *An innovative approach for migraine prevention in young age: a preliminary study*, *Neurol Sci*, 2010, 31(1), S181-S183.
- Valenza M, Leoni V, Karasinska JM, Petricca L, Fan J, Carroll J, Pouladi MA, Fossale E, Nguyen HP, Riess O, MacDonald M, Wellington C, Di Donato S, Hayden M, Cattaneo E: *Cholesterol defect is marked across multiple rodent models of Huntington's disease and is manifest in astrocytes*, *J Neurosci*, 2010, 30, 10844-10850.
- Varotto G, Franceschetti S, Spreafico R, Tassi L, Panzica F: *Partial directed coherence estimated on stereo-EEG signals in patients with Taylor's type focal cortical dysplasia*, *IEEE Eng Med Biol Soc*, 2010, 1, 4646-4649.
- Veggiotti P, Teutonico F, Alfei E, Nardocci N, Zorzi G, Tagliabue A, De Giorgis V, Balottin U: *Glucose transporter type 1 deficiency: ketogenic diet in three patients with atypical phenotype*, *Brain Dev*, 2010, 32, 404-408.
- Visani E, Minati L, Canafoglia L, Gilioli I, Salvatoni L, Varotto G, Fazio P, Aquino D, Bruzzone MG, Franceschetti S, Panzica F: *Simultaneous EEG-fMRI in patients with Unverricht-Lundborg disease: event-related desynchronization/synchronization and hemodynamic response analysis*, *Comput Intell Neurosci*, 2010.
- Visani E, Minati L, Canafoglia L, Gilioli I, Granvillano A, Varotto G, Aquino D, Fazio P, Bruzzone MG, Franceschetti S, Panzica F: *Abnormal ERD/ERS but unaffected BOLD response in patients with unverricht-lundborg disease during index extension: a simultaneous EEG-fMRI study*, *Brain Topogr*, 2010.
- Visani E, Varotto G, Binelli S, Fratello L, Franceschetti S, Avanzini G, Panzica F: *Photosensitive epilepsy: spectral and coherence analyses of EEG using 14Hz intermittent photic stimulation*, *Clin Neurophysiol*, 2010, 121, 318-324.
- Viscomi C, Burlina AB, Dweikat I, Savoiaro M, Lamperti C, Hildebrandt T, Tiranti V, Zeviani M: *Combined treatment with oral metronidazole and N-acetylcysteine is effective in ethylmalonic encephalopathy*, *Nat Med*, 2010, 16(8), 869-871.
- Vitali P, Dronkers N, Pincherle A, Giovagnoli AR, Marras C, D'Incerti L, Ghielmetti F, Spreafico R, Villani F: *Accuracy of pre-surgical fMRI confirmed by subsequent crossed aphasia*, *Neurol Sci*, 2010.
- Wagenbach A, Saladino A, Daugherty WP, Cloft HJ, Kallmes DF, Lanzino G: *Safety of early ambulation after diagnostic and therapeutic neuroendovascular procedures without use of closure devices*, *Neurosurg*, 2010, 66(3), 493-496.
- Yu-Wai-Man P, Griffiths PG, Gorman GS, Lourenco CM, Wright AF, Auer-Grumbach M, Toscano A, Musumeci O, Valentino ML, Caporali L, Lamperti C, Tallaksen CM, Duffey P, Miller J, Whittaker RG, Baker MR, Jackson MJ, Clarke MP, Dhillon B, Czermin B, Stew Warol JD: *Multi-system neurological disease is common in patients with OPA1 mutations*, *Brain*, 2010, 133(3), 771-786.
- Zanotti S, Gibertini S, Mora M: *Altered production of extracellular matrix components by Muscle-derived Duchenne muscular dystrophy fibroblasts before and after TGF-B1 treatment*, *Cell Tissue Res*, 2010, 339, 397-410.
- Zorzi G, Mancuso R, Nardocci N, Farina L, Guerini FR, Ferrante P: *Childhood-onset HAM/TSP with progressive cognitive impairment*, *Neurol Sci*, 2010, 31 (2), 209-212.
- Zou WQ, Puoti G, Xiao X, Yuan J, Qing L, Cali I, Shimoji M, Langeveld JPM, Castellani R, Notari S, Crain B, Schmidt RE, Geschwind M, De Armond SJ, Cairns NJ, Dickson D, Honig L, Torres JM, Mastrianni J, Capellari S, Giaccone G: *Variably protease-sensitive prionopathy: a new sporadic disease of the prion protein*, *Ann Neurol*, 2010, 68(2), 162-172.

Absinta M, Rocca MA, Moiola L, Copetti M, Milani Nicoletta, Falini A, Comi G, Filippi M: *Cortical lesions in children with multiple sclerosis*, *Neurol*, 2011, 76(10), 910-913.

Airoldi C, Colombo L, Manzoni C, Sironi E, Natalello A, Doglia SM, Forloni G, Tagliavini F, Del Favero E, Cantù L, Nicotra F, Salmona M: *Tetracycline prevents A oligomer toxicity through an atypical supramolecular interaction*, *Org Biomol Chem*, 2011, 9(2), 463-472.

Albanese A: *Terminology for preparations of botulinum neurotoxins: what a difference a name makes*, *JAMA - J Med Assoc*, 2011, 305(1), 89-90.

Albanese A, Asmus F, Bhatia K.P, Elia A, Elibol B, Filippini G, Gasser T, Krauss JK, Nardocci N, Newton A, Valls-Solé J: *Response to letter by Dr Neil Murray*, *Eur J Neurol*, 2011, 18, 62.

Albanese A, Asmus F, Bhatia KP, Elia A, Elibol B, Filippini G, Gasser T, Krauss JK, Nardocci N, Newton A, Valls-Solé J: *EFNS guidelines on diagnosis and treatment of primary dystonias*, *Eur J Neurol*, 2011, 18, 5-18.

Allais G, Bussone G, D'Andrea G, Moschiano F, D'Onofrio F, Valguarnera F, Manzoni GC, Grazi L, Allais R, Benedetto C, Acuto G: *Almotriptan 12.5 mg in menstrually related migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled study*, *Cephalalgia*, 2011, 31(2), 144-151.

Allais G, Tullo V, Benedetto C, Zava D, Omboni S, Bussone G: *Efficacy of frovatriptan in the acute treatment of menstrually related migraine: analysis of a double-blind, randomized, multicenter, Italian, comparative study versus zolmitriptan*, *Neurol Sci*, 2011, 32(1), 99-104.

Arsov T, Smith KR, Damiano J, Franceschetti S, Canafoglia L, Bromhead CJ, Andermann E, Vears DF, Cossette P, Rajagoplan S, McDougall A, Sofia V, Bahlo M, Berkovic SF: *Kufs Disease, the major adult form of neuronal ceroid lipofuscinosis, caused by mutations in CLN6*, *Am J Hum Genet*, 2011, 88, 566-573.

Baruffini E, Horvath R, Dallabona C, Czermin B, Lamantea E, Bindoff L, Invernizzi F, Ferrero I, Zeviani M, Lodi T: *Predicting the contribution of novel POLG mutations to human disease through analysis in yeast model*, *Mitochondrion*, 2011, 11(1), 182-190.

Baruscotti M, Bucchi A, Viscomi C, Mandelli G, Consalez G, Gneccchi-Rusconi T, Montano N, Casali KR, Micheloni S, Barbuti A, Di Francesco D: *Deep bradycardia and heart block caused by inducible cardiac-specific knockout of the pacemaker channel gene Hcn4*, *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, 108(4), 1705-1710.

Beacher FD, Gray MA, Minati L, Whale R, Harrison NA, Critchley HD: *Acute tryptophan depletion attenuates conscious appraisal of social emotional signals in healthy female volunteers*, *Psychopharmacol (Berl)*, 2011, 213, 603.

Beghi E, Chiò A, Couratier P, Esteban J, Hardiman O, Logroscino G, Millul A, Mitchell D, Preux PM, Pupillo E, Stevic Z, Swingler R, Traynor BJ, Van den Berg LH, Veldink JH, Zoccolella S, on behalf of the Eurals Consortium* (*Filippini D): *The epidemiology and treatment of ALS: Focus on the heterogeneity*, *Amyotroph Lateral Sc*, 2011, 12, 1-10.

Beretta S, Pastori C, Sala G, Ferrarese C, Cattalini A, De Curtis M, Librizzi L: *Acute lipophilicity-dependent effect of intravascular simvastatin in the early phase of focal cerebral ischemia*, *Neuropharmacol*, 2011, 60, 878-885.

Bizzi A: *Longitudinal MR imaging in Alzheimer disease: a study anyone can join*, *Radiol*, 2011, 258(3), 657-659.

Björkhem I, Lövgren-Sandblom A, Piehl F, Khademi M, Pettersson H, Leoni V, Olsson T, Diczfalusy U: *High levels of 15-oxygenated steroids in circulation of patients with multiple sclerosis: fact or fiction?*, *J Lipid Res*, 2011, 52, 170-174.

Blasi A, Martino C, Balducci L, Saldarelli M, Soleti A, Navone S, Canzi L, Cristini S, Invernici G, Parati E, Alessandri G: *Dermal fibroblasts display similar phenotypic and differentiation capacity to fat-derived mesenchymal stem cells but differ in anti-inflammatory and angiogenic potential*, *Vasc Cell*, 2011, 3(1).

Blümcke I, Spreafico R: *An international consensus classification for focal cortical dysplasias*, *Lancet Neurol*, 2011, 10(1), 26-27.

- Blümcke I, Thom M, Aronica E, Armstrong DD, Vinters HV, Palmini A, Jacques TS, Avanzini G, Barkovich AJ, Battaglia G, Becker A, Cepeda C, Cendes F, Colombo N, Crino P, Cross JH, Delalande O, Dubeau F, Duncan J, Guerrini R: *The clinicopathologic spectrum of focal cortical dysplasias: a consensus classification proposed by an ad hoc Task Force of the ILAE Diagnostic Methods Commission*, *Epilepsia*, 2011, 52(1), 158-174.
- Bovi T, Fasano A, Juergenson I, Gellera C, Castellotti B, Fontana E, Tinazzi M: *Paroxysmal exercise-induced dyskinesia with self-limiting partial epilepsy: a novel GLUT-1 mutation with benign phenotype*, *Parkinsonism Relat Disord*, 2011, 17, 479-481.
- Bronte-Stewart H, Taira T, Valldeoriola F, Merello M, Marks WJ Jr, Albanese A, Bressman S, Moro AE: *Inclusion and exclusion criteria for DBS in dystonia*, *Mov Disord*, 2011, 26, 5-16.
- Broussier MG, Amarenco P, Chamorro A, Fisher M, Ford I, Fox KM, Hennerici MG, Mattle HP, Rothwell PM, de Cordoue A, Fratacci MD, PERFORM study Investigators: *Terutroban versus aspirin in patients with cerebral ischaemic events (PERFORM): a randomised, double-blind, parallel-group trial*, *Lancet*, 2011, 377(9782), 2013-2022.
- Brunetti-Pierri N, Paciorkowski AR, Ciccone R, Mina ED, Bonaglia MC, Borgatti R, Schaaf CP, Sutton VR, Xia Z, Jelluma N, Ruivenkamp C, Bertrand M, de Ravel TJ, Jayakar P, Belli S, Rocchetti K, Pantaleoni C, D'Arrigo S, Huges J: *Duplications of FOXP1 in 14q12 are associated with developmental epilepsy, mental retardation, and severe speech impairment*, *Eur J Hum Genet*, 2011, 19(1), 102-127.
- Burgunder JM, Schols L, Baets J, Andersen P, Gasser T, Szolnoki Z, Fontaine B, Van Broeckhoven C, Di Donato S, De Jonghe P, Lynch T, Mariotti C, Spinazzola A, Tabrizi SJ, Tallaksen C, Zeviani M, Harbo HF, Finster J: *EFNS guidelines for the molecular diagnosis of neurogenetic disorders: motoneuron, peripheral nerve and muscle disorders*, *Eur J Neurol*, 2011, 18, 207-217.
- Burns TM, Grouse CK, Wolfe GI, Conaway MR, Sanders DB: *MG Composite and MG-QOL15 Study Group (...Antozzi C, Mantegazza R...): The MG-QOL15 for following the health-related quality of life of patients with myasthenia gravis*, *Muscle Nerve*, 2011, 43, 14-18.
- Busolin G, Malacrida S, Bisulli F, Striano P, Di Bonaventura C, Egeo G, Pasini E, Cianci V, Ferlazzo E, Bianchi A, Coppola G, Elia M, Mecarelli O, Gobbi G, Casellato S, Marchini M, Binelli S, Freri E, Granata T, Posar A, Parmeggiani A: *Association of intronic variants of the KCNB1 gene with lateral temporal epilepsy*, *Epilepsy Res*, 2011, 94(1-2), 110-116.
- Bussone G: *The contribution of fMRI to elucidate the pathophysiology of primary headaches*, *Neurol Sci*, 2011, 32(1), 41-43.
- Calatozzolo C, Canazza A, Pollo B, Di Pierro E, Ciusani E, Maderna E, Salce E, Sponza V, Frigerio S, Di Meco F, Schinelli S, Salmaggi A: *Expression of the new CXCL12 receptor, CXCR7, in gliomas*, *Cancer Biol Ther*, 2011, 11(2), 242-253.
- Canafoglia L, Franceschetti S, Uziel G, Ciano C, Scaioli V, Guerrini R, Visani E, Panzica F: *Characterization of severe action myoclonus in sialidoses*, *Epilepsy Res*, 2011, 94, 86-93.
- Cantu G, Solero CL, Mariani L, Lo Vullo S, Riccio S, Colombo S, Pompilio M, Perrone F, Formillo P, Quattrone P: *Intestinal type adenocarcinoma of the ethmoid sinus in wood and leather workers: a retrospective study of 153 cases*, *Head Neck-J. Sci Spec Head Neck*, 2011, 33(4), 535-542.
- Cappelletti C, Baggi F, Zolezzi F, Biancolini D, Beretta O, Severa M, Coccia EM, Confalonieri P, Morandi L, Mora M, Mantegazza R, Bernasconi P: *Type I interferon and Toll-like receptor expression characterizes inflammatory myopathies*, *Neurol*, 2011, 76, 2079-2088.
- Carozzi C, Rampil IJ: *Bispectral Index for Sleep screening: it is time to move on*, *Minerva Anesthesiol*, 2011, 77(5), 485-487.
- Cerniauskaite M, Quintas R, Boldt C, Raggi A, Cieza A, Bickenbach J, Leonardi M: *Systematic literature review on ICF from 2001 to 2009: its use, implementation and operationalisation*, *Disabil Rehabil*, 2011, 33, 281-309.
- Chiapparini L, Uziel G, Vallinoto C, Bruzzone MG, Rovelli A, Tricomi G, Bizzi A, Nardocci N, Rizzari C, Savoiaro M: *Hemophagocytic lymphohistiocytosis with neurological presentation: MRI findings and a nearly miss diagnosis*, *Neurol Sci*, 2011, 32(3), 473-477.
- Chieffo D, Ricci D, Baranello G, Martinelli D, Veredice C, Lettori D, Battaglia D, Dravet C, Mercuri E, Guzzetta F: *Early development in Dravet syndrome; visual function impairment precedes cognitive decline*, *Epilepsy Res*, 2011, 93(1), 73-79.
- Colombo E, Romaggi S, Medico E, Menon R, Mora M, Falcone C, Lochmüller H, Confalonieri P, Mantegazza R, Morandi L, Farina C: *Human neurotrophin receptor p75NTR defines differentiation-oriented skeletal muscle precursor cells: implications for muscle regeneration*, *J Neuropathol Exp Neurol*, 2011, 70, 133-142.
- Cortelli P, Allais G, Tullo V, Benedetto C, Zava D, Omboni S, Bussone G: *Frovatriptan versus other triptans in the acute treatment of migraine: pooled analysis of three double-blind, randomized, cross-over, multicenter, Italian studies*, *Neurol Sci*, 2011, 32(1), 95-98.
- Curone M, Tullo V, Mea E, Proietti-Cecchini A, Peccarisi C, Bussone G: *Psychopathological profile of patients with chronic migraine and medication overuse: study and findings in 50 cases*, *Neurol Sci*, 2011, 32(1), 177-179.

- D'Amico D, Grazi Licia, Usai S, Raggi A, Leonardi M, Bussone G:** *Disability in Chronic Daily Headache: state of the art and future directions*, *Neurol Sci*, 2011, 32, 71-76.
- D'Amico D, Curone M, Tullo V, Proietti Cecchini A, Mea E, Bussone G:** *Polytherapy for the prophylaxis of chronic migraine: an Italian survey*, *Neurol Sci*, 2011, 32(1), 185-188.
- D'Amico D, Gambini C, Massetto N, Moschiano F, Tonini MC, Ferrante E, Lovati C, Bernardoni P, Bussone G:** *Undertreatment in patients with primary headaches attending headache centres*, *Neurol Sci*, 2011, 32(1), 181-183.
- Didier H, Marchetti C, Borromeo G, Tullo V, D'Amico D, Bussone G, Santoro F:** *Chronic daily headache: suggestion for the neuromuscular oral therapy*, *Neurol Sci*, 2011, 32(1), 161-164.
- Di Francesco JC, Brioschi M, Brighina L, Ruffmann C, Saracchi E, Costantino G, Galimberti G, Conti E, Curtò NA, Marzorati L, Remida P, Tagliavini F, Savoiaro M, Ferrarese C:** *Anti-A autoantibodies in the CSF of a patient with CAA-related inflammation: a case report*, *Neurol*, 2011, 76(9), 842-844.
- Dones I, Messina G, Franzini A:** *"Careful" reprogramming of baclofen intrathecal programmable synchroed infusion pumps at their replacement in a series of 156 patients*, *Acta Neurochir*, 2011, 153(1), 207-208.
- D'Onofrio F, Cologno D, Ciccarelli G, Petretta V, Marsala G, Tullo V, Mea E, Casucci G, Bussone G:** *Cluster headache patients are not affected by restless legs syndrome: an observational study*, *Clin Neurol Neurosurg*, 2011, 113, 308-310.
- D'Onofrio F, Cologno D, Petretta V, Finocchi C, Autunno M, Marsala G, Usai S, Grazi L, Omboni S, Fofi L, Barbanti P, Bussone G:** *Restless legs syndrome is not associated with migraine with aura: a clinical study*, *Neurol Sci*, 2011, 32(1), 153-156.
- Drousiotou A, Di Meo I, Minerì R, Georgiou T, Stylianidou G, Tiranti V:** *Ethylmalonic encephalopathy: application of improved biochemical and molecular diagnostic approaches*, *Clin Genet*, 2011, 79(4).
- Facchin P, Rosa Rizzotto M, Visonà Dalla Pozza L, Turconi AC, Pagliano E, Signorini S, Tornetta L, Trabacca A, Fedrizzi E:** *GIPCI study group, multisite trial comparing the efficacy of constraint-induced movement therapy with that of bimanual intensive training in children with hemiplegic cerebral palsy*, *Am J Phys Med Rehabil*, 2011, 90(7), 539-553.
- Ferrarin M, Bovi G, Rabuffetti M, Mazzoleni P, Montesano A, Moroni I, Pagliano E, Marchi A, Marchesi C, Beghi E, Pareyson D:** *Reliability of instrumented movement analysis as outcome measure in Charcot-Marie-Tooth disease: results from a multitask locomotor protocol*, *Gait Posture*, 2011, 34(1), 36-43.
- Feroli P, Acerbi F, Albanese E, Tringali G, Broggi M, Franzini A, Broggi G:** *Application of intraoperative indocyanine green angiography for CNS tumors: results on the first 100 cases*, *Acta Neurochir*, 2011, 109, 251-257.
- Feroli P, Acerbi F, Franzini A:** *The dawn of the hodotopic era in neurosurgery: is there a need to upgrade the operability criteria for brain tumors?*, *World Neurosurg*, 2011, 75(5-6), 571-572.
- Feroli P, Nakaji P, Acerbi F, Albanese E, Broggi G:** *Indocyanine green (ICG) temporary clipping test to assess collateral circulation before venous sacrifice*, *World Neurosurg*, 2011, 75(1), 122-125.
- Filippini G, Vacchi L, D'Amico R, Di Pietrantonj C, Beecher D, Salanti G:** *Comparative efficacy and acceptability of immunomodulators and immunosuppressants for multiple sclerosis: overview of Cochrane systematic reviews and multiple-treatments meta-analysis*, *Cochrane Database Syst Rev*, 2011, 1.
- Franzini A, Marchetti M, Brait L, Milanese IM, Messina G, Forapani E, Broggi G, Fariselli L:** *Deep brain stimulation and frameless stereotactic radiosurgery in the treatment of bilateral parkinsonian tremor: target selection and case report of two patients*, *Acta Neurochir*, 2011, 153, 1069-1075.
- Frasca A, Aalbers M, Frigerio F, Fiordaliso F, Salio M, Gobbi M, Cagnotto A, Gardoni F, Battaglia G, Hoogland G, Di Luca M, Vezzani A:** *Misplaced NMDA receptors in epileptogenesis contribute to excitotoxicity*, *Neurobiol Dis*, 2011, 43, 507-515.
- Fumagalli M, Giannicola G, Rosa M, Marceglia S, Lucchiari C, Mrkic-Sposta S, Servello D, Pacchetti C, Porta M, Sassi M, Zangaglia R, Franzini A, Albanese A, Romito L, Piacentini S, Zago S, Pravettoni G, Barbieri S:** *Conflict-dependent dynamic of subthalamic nucleus oscillations during moral decisions*, *Soc Neurosci*, 2011, 6(3), 243-256.
- Gallanti A, Cardin V, Tonelli A, Bussone G, Bresolin N, Mariani C, Bassi MT:** *The genetic features of 24 patients affected by familial and sporadic hemiplegic migraine*, *Neurol Sci*, 2011, 32(1), 141-142.
- Garbelli R, Frassoni C, Condorelli DF, Trovato Salinaro A, Musso N, Medici V, Tassi L, Bentivoglio M, Spreafico R:** *Expression of connexin 43 in the human epileptic and drug-resistant cerebral cortex*, *Neurol*, 2011, 76(10), 895-902.
- Garbelli R, Zucca I, Milesi G, Mastropietro A, D'Incerti L, Tassi L, Colombo N, Marras C, Villani F, Minati L, Spreafico R:** *Combined 7-T MRI and histopathologic study of normal and dysplastic samples from patients with TLE*, *Neurol*, 2011, 76(13), 1177-1185.
- Ghezzi D, Arzuffi P, Zordan M, Da Re C, Lamperti C, Benna C, D'Adamo P, Diodato D, Costa R, Mariotti C, Uziel G, Smiderle C, Zeviani M:** *Mutations in TTC19 cause mitochondrial complex III deficiency and neurological impairment in humans and flies*, *Nat Genet*, 2011, 43(3), 259-263.

- Giaccone G, Arzberger T, Alafuzoff I, Al-Sarraj S, Budka H, Duyckaerts C, Falkai P, Ferrer I, Ironside JW, Kovács GG, Meyronet D, Parchi P, Patsouris E, Revesz T, Riederer P, Rozemuller A, Schmitt A, Winblad B, Kretschmar H:** *New lexicon and criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease*, *Lancet Neurol*, 2011, 10(4), 298-299.
- Giordano A, Granella F, Lugaresi A, Martinelli V, Trojano M, Confalonieri P, Radice D, Solari A and on behalf of the SIMS-Trial group:** *Anxiety and depression in multiple sclerosis patients around diagnosis*, *J Neurol Sci*, 2011, 307, 86-91.
- Giovagnoli AR, Bell B:** *Drawing from memory in focal epilepsy: a cognitive and neural perspective*, *Epilepsy Res*, 2011, 94(1-2), 69-74.
- Gnatkovsky V, Francione S, Lo Russo G, De Curtis M:** *Identification of reproducible ictal patterns based on quantified frequency analysis of intracranial EEG signals*, *Epilepsia*, 2011, 52, 477-488.
- Goljar N, Burger H, Vidmar G, Leonardi M, Marincek C:** *Measuring patterns of disability using the International Classification of Functioning, Disability and Health in the post-acute stroke rehabilitation setting*, *J Rehabil Med*, 2011, 43, 590-601.
- Granata T:** *Comprehensive care of children with Dravet syndrome*, *Epilepsia*, 2011, 52 suppl 2, 90-94.
- Granata T, Cross H, Theodore W, Avanzini G:** *Immune-mediated epilepsies*, *Epilepsia*, 2011, 52 suppl 3, 5-11.
- Guffanti G, Strik Lievers L, Bonati MT, Marchi M, Geronazzo L, Nardocci N, Estienne M, Larizza L, Macciardi F, Russo S:** *Role of UBE3A and ATP10A genes in autism susceptibility region 15q11-q13 in an Italian population: a positive replication for UBE3A*, *Psychiatry Res*, 2011, 185(1-2), 33-38.
- He J, Liu Y, Zhu TS, Xie X, Costello MA, Talsma CE, Flack CG, Crowley JG, Dimeco F, Vescovi AL, Fan X, Lubman DM:** *Glycoproteomic analysis of glioblastoma stem cell differentiation*, *J Proteome Res*, 2011, 10(1), 330-338.
- Heesen C, Solari A, Giordano A, Kasper J, Köpke S:** *Decisions on multiple sclerosis immunotherapy: new treatment complexities urge patient engagement*, *J Neurol Sci*, 2011, 306, 192-197.
- Invernici G, Cristini S, Alessandri G, Navone S, Canzi L, Tavian D, Redaelli C, Acerbi F, Parati E:** *Nanotechnology advances in brain tumors: the state of the art*, *Recent Patents Anti-canc Drug Discov*, 2011, 6(1), 58-69.
- Lapilla M, Gallo B, Martinello M, Procaccini C, Costanza M, Musio S, Rossi B, Angiari S, Farina C, Steinman L, Matarese G, Constantin G, Pedotti R:** *Histamine regulates autoreactive T cell activation and adhesiveness in inflamed brain microcirculation*, *J Leukoc Biol*, 2011, 89, 259-267.
- León L, Casanova-Molla J, Lauria G, Valls-Solé J:** *The somatosensory blink reflex in upper and lower brainstem lesions*, *Muscle Nerve*, 2011, 43, 196-202.
- Leone M, Franzini A, Proietti Cecchini A, Mea E, Broggi G, Bussone G:** *Management of chronic cluster headache*, *Curr Treat Options Neurol*, 2011, 13(1), 56-70.
- Leone M, Proietti Cecchini A, Franzini A, Bussone G:** *Neuromodulation in drug-resistant primary headaches: what have we learned?*, *Neurol Sci*, 2011, 32 Suppl 1, 23-26.
- Leoni V:** *The effect of apolipoprotein E (ApoE) genotype on biomarkers of amyloidogenesis, tau pathology and neurodegeneration in Alzheimer's disease*, *Clin Chem Lab Med*, 2011, 49, 375-383.
- Leoni V, Mariotti C, Nanetti L, Salvatore E, Squitieri F, Bentivoglio AR, Poggio MB, Piacentini S, Monza D, Valenza M, Cattaneo E, Di Donato S:** *Whole body cholesterol metabolism is impaired in Huntington's disease*, *Neurosci Lett*, 2011, 494, 245-249.
- Lescai F, Chiamenti AM, Codemo A, Pirazzini C, D'Agostino G, Ruaro C, Ghidoni R, Benussi L, Galimberti D, Esposito F, Marchegiani F, Cardelli M, Olivieri F, Nacmias B, Sorbi S, Tagliavini F, Albani D, Martinelli Boneschi F:** *Binett, an APOE haplotype associated with decreased 4 expression increases the risk of late onset Alzheimer's disease*, *Journal of Alzheimers Disease*, 2011, 24(2), 235-245.
- Mameniskiene R, Bast T, Bentes C, Canevini MP, Dimova P, Granata T, Hogenhaven H, Jakubi BJ, Marusic P, Melikyan G, Michelucci R, Mukhin KY, Oehl B, Ragona F, Rossetti AO, Rubboli G, Schubert S, Stephani U, Strobel J:** *Clinical course and variability of non-Rasmussen, nonstroke motor and sensory epilepsy partialis continua: a European survey and analysis of 65 cases*, *Epilepsia*, 2011, 52(6), 1168-1176.
- Mantegazza R, Bonanno S, Camera G, Antozzi C:** *Current and emerging therapies for the treatment of myasthenia gravis*, *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2011, 7, 151-160.
- Marchesi C, Ciano C, Salsano E, Nanetti L, Milani M, Gellera C, Taroni F, Fabrizi GM, Uncini A, Pareyson D:** *Co-occurrence of amyotrophic lateral sclerosis and Charcot-Marie-Tooth disease type 2A in a patient with a novel mutation in the mitofusin-2 gene*, *Neuromusc Disord*, 2011, 21, 129-131.
- Marchi N, Granata T, Freri E, Ciusani E, Ragona F, Puvenna V, Teng Q, Alexopolous A, Janigro D:** *Efficacy of anti-inflammatory therapy in a model of acute seizures and in a population of pediatric drug resistant epileptics*, *PLoS One*, 2011, 6(3).
- Marras C, Rizzi M, Villani F, Messina G, Deleo F, Cordella R, Franzini A:** *Deep brain stimulation for the treatment of drug-refractory epilepsy in a patient with a hypothalamic hamartoma*, *Neurosurg Focus*, 2011, 30(2).

Massimino M, Gandola L, Barra S, Giangaspero F, Casali C, Potepan P, Di Rocco C, Nozza P, Collini P, Viscardi E, Bertin D, Biassoni V, Cama A, Milanaccio C, Modena P, Balter R, Tamburrini G, Peretta P, Mascarini M, Scarzello G, Fidani P: *Milano GM, S, Infant Ependymoma in a 10-Year AIEOP (Associazione Italiana Ematologia Oncologia Pediatrica) Experience With Omitted or Deferred Radiotherapy*, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2011, 80(3), 807-814.

Mea E, Franzini A, D'Amico D, Leone M, Proietti Cecchini A, Tullo V, Chiapparini L, Bussone G: *Treatment of alterations in CSF dynamics*, *Neurol Sci*, 2011, 32 Suppl 1, 117-120.

Medici V, Frassoni C, Tassi L, Spreafico R, Garbelli R: *Aquaporin 4 expression in control and epileptic human cerebral cortex*, *Brain Res*, 2011, 1367, 330-339.

Moreno-López C, Santamaría J, Salamero M, Del Sorbo F, Albanese A, Pellecchia MT, Barone P, Overeem S, Bloem B, Aarden W, Canesi M, Antonini A, Duerr S, Wenning GK, Poewe W, Rubino A, Meco G, Schneider SA, Bhatia KP: *Excessive daytime sleepiness in multiple system atrophy (SLEEMSA study)*, *Arch Neurol*, 2011, 68(2), 223-230.

Moreno-Loshuertos R, Ferrín G, Acín-Pérez R, Gallardo ME, Viscomi C, Pérez-Martos A, Zeviani M, Fernández-Silva P, Enríquez JA: *Evolution Meets Disease: penetrance and functional epistasis of mitochondrial tRNA mutations*, *PLoS Genet*, 2011, 7(4).

Moroni RF, Cipelletti B, Inverardi F, Regondi MC, Spreafico R, Frassoni C: *Development of cortical malformations in BCNU-treated rat, model of cortical dysplasia*, *Neurosci*, 2011, 175, 380-393.

Nobili L, Proserpio P, Rubboli G, Montano N, Didato G, Tassinari CA: *Sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP) and sleep*, *Sleep Med Rev*, 2011, 15(4), 237-246.

Orzan F, Pellegatta S, Poliani PL, Caldera V, Menghi F, Kapetis D, Marras C, Schiffer D, Finocchiaro G: *Enhancer of Zeste 2 (EZH2) is up-regulated in malignant gliomas and glioma stem-like cell*, *Neuropathol Appl Neurobiol*, 2011, 37, 381-394.

Pareyson D, Reilly MM, Schenone A, Fabrizi GM, Cavallaro T, Santoro L, Vita G, Quattrone A, Padua L, Gemignani F, Visioli F, Laurà M, Radice D, Calabrese D, Hughes RA, Solari A, CMT-TRIAAL (...Lauria G...): *CMT-TRIAAL, Ascorbic acid in Charcot-Marie-Tooth disease type 1A (CMT-TRIAAL and CMT-TRIAUK): a double-blind randomised trial*, *Lancet Neurol*, 2011, 10, 320-328.

Perretti A, De Rosa A, Marcantonio L, Iodice V, Estraneo A, Manganelli F, Garavaglia B, Filla A, Santoro L, De Michele G: *Neurophysiological evaluation of motor corticospinal pathways by TMS in idiopathic early-onset Parkinson's disease*, *Clin Neurophysiol*, 2011, 122(3), 546-549.

Pessina A, Sisto F, Coccè V, Cavicchini L, Ciusani E, Gribaldo L, Bonomi A: *A mesenchymal stromal cell line resistant to paclitaxel that spontaneously differentiates into osteoblast-like cells*, *Cell Biol Toxicol*, 2011, 27, 169.

Peters MJ, van Nes SI, Vanhoutte EK, Bakkers M, van Doorn PA, Merckies IS, Faber CG, PeriNomS Study group (...Lauria G...): *Revised normative values for grip strength with the Jamar dynamometer*, *J Peripher Nerv Syst*, 2011, 16, 47-50.

Piacentini S, Versaci R, Romito L, Ferré FM, Albanese A: *Behavioral and personality features in patients with lateralized Parkinson's disease*, *Eur J Neurol*, 2011, 18(5), 772-777.

Piconese S, Costanza M, Musio S, Tripodo C, Poliani PL, Gri G, Burocchi A, Pittoni P, Gorzanelli A, Colombo MP, Pedotti R: *Exacerbated experimental autoimmune encephalomyelitis in mast-cell-deficient Kit W-sh/W-sh mice*, *Lab Invest*, 2011, 91, 627-641.

Raggi A, Leonardi M, Ajovalasit D, Carella F, Soliveri P, Albanese A, Romito L: *Disability and profiles of functioning of patients with Parkinson's disease described with ICF classification*, *Int J Rehabil Res*, 2011, 34(2), 141-150.

Raggi A, Leonardi M, Bussone G, D'Amico D: *Value and utility of disease-specific and generic instruments for assessing disability in patients with migraine, and their relationships with health-related quality of life*, *Neurol Sci*, 2011, 32, 387-392.

Raggi A, Leonardi M, Giovannetti A, Curone M, Bussone G, D'Amico D: *A longitudinal evaluation of changes in disability and quality of life in a sample of women with migraine*, *Neurol Sci*, 2011, 32, 189-191.

Ragona F: *Cognitive development in children with Dravet syndrome*, *Epilepsia*, 2011, 52 suppl 2, 39-43.

Ragona F, Granata T, Dalla Bernardina B, Offredi F, Darra F, Battaglia D, Morbi M, Brazzo D, Cappelletti S, Chieffo D, De Giorgi I, Fontana E, Freri E, Marini C, Toraldo A, Specchio N, Veggiotti P, Vigevano F, Guerrini R: *Cognitive development in Dravet syndrome: a retrospective, multicenter study of 26 patients*, *Epilepsia*, 2011, 52(2), 386-392.

Rigamonti A, Lauria G, Piamarta F, Fiumani A, Agostoni E: *Thymoma-associated myasthenia gravis without acetylcholine receptor antibodies*, *J Neurol Sci*, 2011, 302, 112-113.

Rigon L, Vettori A, Busolin G, Egeo G, Pulitano P, Santulli L, Pasini E, Striano P, Ia Neve A, Vianello Dri V, Boniver C, Gambardella A, Banfi P, Binelli S, Di Bonaventura C, Striano S, de Falco F, Giallonardo AT, Mecarelli O: *ADAM23, a gene related to LGI1, is not linked to autosomal dominant lateral temporal epilepsy*, *Epil Res Treat*, 2011.

- Rizzo G, Tonon C, Valentino ML, Manners D, Fortuna F, Gellera C, Pini A, Ghezzi A, Baruzzi A, Testa C, Malucelli E, Barbiroli B, Carelli V, Lodi R: *Brain diffusion-weighted imaging in Friedreich's ataxia*, *Mov Disord*, 2011, 26, 705-712.
- Rogac M, Meznaric M, Zeviani M, Sperl W, Neubauer D: *Functional outcome of children with mitochondrial diseases*, *Pediatr Neurol*, 2011, 44(5), 340-346.
- Romeo DM, Ricci D, Baranello G, Pagliano E, Brogna C, Olivieri G, Contaldo I, Mazzone D, Quintiliani M, Torrioli MG, Romeo MG, Mercuri E: *The forward parachute reaction and independent walking in infants with brain lesions*, *Dev Med Child Neurol*, 2011, 53(7), 636-640.
- Rossi G, Piccoli E, Benussi L, Caso F, Redaelli V, Magnani G, Binetti G, Ghidoni R, Perani D, Giaccone G, Tagliavini F: *A novel progranulin mutation causing frontotemporal lobar degeneration with heterogeneous phenotypic expression*, *J Alzheimers Dis*, 2011, 23(1), 7-12.
- Salsano E, Fancellu R, Di Fede G, Ciano C, Scaioli V, Nanetti L, Politi LS, Tagliavini F, Mariotti C, Pareyson D: *Lower limb areflexia without central and peripheral conduction abnormalities is highly suggestive of Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease Pro 102Leu*, *J Neurol Sci*, 2011, 302(1-2), 85-88.
- Salsano E, Giovagnoli AR, Morandi L, Maccagnano C, Lamantea E, Marchesi C, Zeviani M, Pareyson D: *Mitochondrial dementia: a sporadic case of progressive cognitive and behavioral decline with hearing loss due to the rare m.3291T>C MELAS mutation*, *J Neurol Sci*, 2011, 300(1-2), 165-168.
- Savoirdo M, Erbetta A, Di Francesco JC, Brioschi M, Silani V, Falini A, Storch G, Brighina L, Ferrarese C, Ticozzi N, Messina S, Girotti F: *Cerebral amyloid angiopathy-related inflammation: an emerging disease*, *J Neuroradiol*, 2011, 24, 253-257.
- Schmitz-Hübsch T, Coudert M, Tezenas du Montcel S, Giunti P, Labrum R, Dürr A, Ribai P, Charles P, Linnemann C, Schöls L, Rakowicz M, Rola R, Zdienicka E, Fancellu R, Mariotti C, Baliko L, Melegh B, Filla A, Salvatore E: *Depression comorbidity in spinocerebellar ataxia*, *Mov Disord*, 2011, 26, 870-876.
- Singh JA, Wells GA, Christensen R, Tanjong Ghogomu E, Maxwell L, Macdonald JK, Filippini G, Skoetz N, Francis D, Lopes LC, Guyatt GH, Schmitt J, La Mantia L, Weberschock T, Roos JF, Siebert H, Hershan S, Lunn MP, Tugwell P: *Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview*, *Cochrane Database Syst Rev*, 2011, 2.
- Stettner GM, Viscomi C, Zeviani M, Wilichowski E, Dutschmann M: *Hypoxic and hypercapnic challenges unveil respiratory vulnerability of Surf1 knockout mice, an animal model of Leigh syndrome*, *Mitochondrion*, 2011, 11(3), 413-420.
- Striano P, Paravidino R, Sicca F, Chiurazzi P, Gimelli S, Coppola A, Robbiano A, Traverso M, Pintaudi M, Giovannini S, Operto F, Vigliano P, Granata T, Coppola G, Romeo A, Specchio N, Giordano L, Osborne LR, Gimelli G, Minetti C: *West syndrome associated with 14q12 duplications harboring FOXP1*, *Neurol*, 2011, 76(18), 1600-1602.
- Subert M: *A novel approach to subclavian cannulation with ultrasound*, *Anaesthesia*, 2011, 66(5), 397-398.
- Thiebaut de Schotten M, Ffytche DH, Bizzi A, Dell'Acqua F, Allin M, Walshe M, Murray R, Williams SC, Murphy DG, Catani M: *Atlasing location, asymmetry and inter-subject variability of white matter tracts in the human brain with MR diffusion tractography*, *Neuroimage*, 2011, 54(1), 49-59.
- Thobois S, Taira T, Comella C, Moro E, Bressman S, Albanese A: *Pre-operative evaluations for DBS in dystonia*, *Mov Disord*, 2011, 26, 17-21.
- Thom M, Garbelli R, Spreafico R: *Reelin and human nodular heterotopia*, *Epilepsia*, 2011, 52(3), 650-652.
- Usai S, Grazzi L, Bussone G, Gingkolide B: *As migraine preventive treatment in young age: results at 1-year follow-up*, *Neurol Sci*, 2011, 32(1), 197-199.
- Vago C, Bulgheroni S, Usilla A, Biassoni V, Serra A, Gentile S, Ajovalasit D, Leonardi M, Massimino M, Fidani P, Riva D: *Adaptive functioning in children in the first six months after surgery for brain tumours*, *Disabil Rehabil*, 2011, 33, 953-960.
- Visani E, Minati L, Canafoglia L, Gilioli I, Granvillano A, Varotto G, Aquino D, Fazio P, Bruzzone MG, Franceschetti S, Panzica F: *Abnormal ERD/ERS but unaffected BOLD response in patients with Unverricht-Lundborg disease during index extension: a simultaneous EEG-fMRI study*, *Brain Topogr*, 2011, 24, 65-77.
- Vitali P, Dronkers N, Pincherle A, Giovagnoli AR, Marras C, D'Incerti L, Ghielmetti F, Spreafico R, Villani F: *Accuracy of pre-surgical fMRI confirmed by subsequent crossed aphasia*, *Neurol Sci*, 2011, 32(1), 175-180.
- Vitali P, Maccagnano C, Caverzasi E, Henry RG, Haman A, Torres-Chae C, Johnson DY, Miller BL, Geschwind MD: *Diffusion-weighted MRI hyperintensity patterns differentiate CJD from other rapid dementias*, *Neurol*, 2011, 76(20), 1711-1719.
- Wolf P, Lund S, Acevedo C, Andermann F, Avanzini G, Lee P, Reynolds EH: *A century of achievements*, *Epilepsia*, 2011, 52, 1025-1030.
- Zehendner CM, Librizzi L, Luhmann HJ, De Curtis M, Kuhlmann CRW: *Caspase-3 contributes to ZO-1 and Cl-5 tight-junction disruption in Rapid Anoxic Neurovascular Unit Damage*, *PLoS One*, 2011, 6.

Editore: IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta

Coordinamento editoriale: Graziano Arbosti
Sandra Bazzoni
Alessandro Caviglia
Gilda Gallucci
Osvaldo Giovanazzi
Donatella Panigada
Paolo Tafuro
Sergio Vicario
Silvia Volpato

Foto: Lorenzo Berni
Archivio Besta/Harari

Realizzazione grafica: Zappa Associati

Stampa: Tecnografica - Lomazzo

Finito di stampare: Febbraio 2012