



## MINISTERO DELL'ISTRUZIONE, DELL'UNIVERSITA' E DELLA RICERCA

### Programmi di ricerca cofinanziati - Modello E Relazione scientifica conclusiva sui risultati di ricerca ottenuti - ANNO 2007 prot. 2007H84XNH

<b>1. Area Scientifico Disciplinare principale</b>	06: Scienze mediche
<b>2. Coordinatore Scientifico del programma di ricerca</b>	FODALE Vincenzo
<b>- Università</b>	Università degli Studi di MESSINA
<b>- Facoltà</b>	Facoltà di MEDICINA e CHIRURGIA
<b>- Dipartimento/Istituto</b>	Dip. NEUROSCIENZE, SCIENZE PSICHIATRICHE E ANESTESIOLOGICHE
<b>3. Titolo del programma di ricerca</b>	Attivazione dei meccanismi neuropatogenetici della malattia di Alzheimer da parte degli anestetici e disfunzione cognitiva dopo intervento chirurgico nel paziente anziano . Caratterizzazione delle interazioni dei farmaci dell'anestesia con la beta-amiloide, identificazione degli anestetici a rischio, elaborazione di nuovi protocolli di anestesia, loro valutazione sull'outcome cognitivo post-operatorio immediato e a distanza, ed elaborazione di processi assistenziali per la riduzione del rischio.
<b>4. Settore principale del Programma di Ricerca:</b>	MED/41
<b>5. Costo originale del Programma:</b>	211.500 €
<b>6. Quota Cofinanziamento MIUR:</b>	65.000 €
<b>7. Quota Cofinanziamento Ateneo:</b>	33.500 €
<b>8. Finanziamento totale:</b>	98.500 €
<b>9. Durata:</b>	24 mesi

## 10. Obiettivo della ricerca eseguita

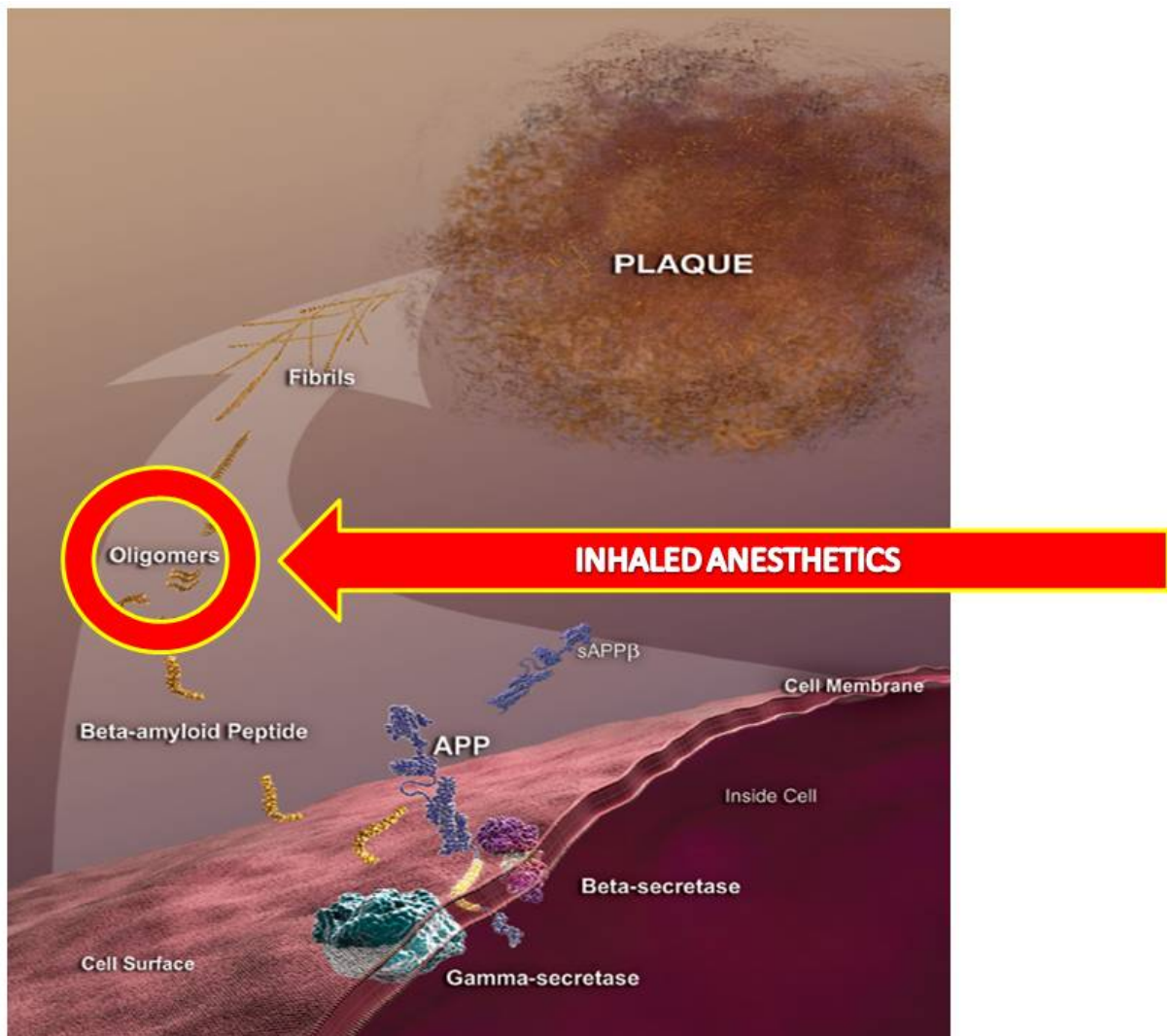
Gli obiettivi finali che il Progetto si è proposto di raggiungere sono i seguenti:

- 1) Caratterizzare, attraverso l'uso di uno Spettroscopio RNM Multidimensionale, l'interazione molecolare delle concentrazioni cliniche degli anestetici e dei farmaci somministrati durante l'anestesia con il peptide beta-amiloide, valutandone la tendenza a determinare oligomerizzazione (aggregazione). Infatti, studi preliminari evidenziano che ad alte concentrazioni, alcuni anestetici agiscono sul metabolismo della beta-amiloide direttamente (produzione ed oligomerizzazione) e/o indirettamente (interazione del sistema colinergico con la beta-amiloide).
- 2) Classificare gli agenti anestetici e i farmaci comunemente somministrati durante l'anestesia, in quelli che determinano e quelli che non determinano oligomerizzazione. Una produzione incontrollata di beta-amiloide con la formazione di placche, è notoriamente implicata nella cascata della beta-amiloide che sta alla base dell'ipotesi patogenetica della Malattia di Alzheimer e che conduce alla degenerazione neuronale. I farmaci studiati saranno classificati per realizzare differenti protocolli di anestesia, in base alla loro potenziale proprietà, indagata in vitro, di agire sulla beta-amiloide e di interagire con il sistema colinergico centrale, il sistema neurotrasmettitoriale che ha un ruolo ben caratterizzato sulle funzioni cognitive, soprattutto associato al declino correlato all'età, sia fisiologico che patologico.
- 3) Valutare le disfunzioni cognitive post-operatorie che si manifestano precocemente e quelli che si manifestano tardivamente, nei pazienti sottoposti ai protocolli di anestesia, oltre al verificarsi e all'incidenza delle disfunzioni stesse. Verranno utilizzati test psicometrici. Verrà valutato un gruppo di 300 pazienti precedentemente studiato per il delirio post-operatorio dopo interventi in urgenza ed in elezione per stabilire i fattori di rischio e rapporti con i farmaci dell'anestesia alla luce degli studi di interazione molecolare con la beta-amiloide.
- 5) Diffondere i dati sperimentali. I risultati verranno diffusi liberamente alle comunità scientifica sia nazionale che internazionali attraverso siti web dedicati, giornali scientifici, e meetings. Sui siti web sarà assicurato anche libero accesso ai lettori in generale e ai medici. Per assicurare una diffusione capillare a livello nazionale, i dati saranno comunicati anche nel corso di meeting di Anestesia nazionali e tra gli specialisti (i futuri anestesisti). Sarà così possibile per i medici anestesisti utilizzare dei protocolli più adeguati, somministrare farmaci potenzialmente più sicuri considerando l'età dei pazienti, le patologie preesistenti come quelle neurodegenerative, che incrementano il rischio di sviluppare o di aggravare le disfunzioni cognitive.
- 6) Contribuire con i nostri risultati e con i dati clinici, alle ricerche in corso che valutano se la somministrazione di diversi specifici farmaci anestetici nei soggetti anziani possa essere un evento chiave nella patogenesi della malattia di Alzheimer, ovvero facilitare una esacerbazione del processo di neurodegenerazione.

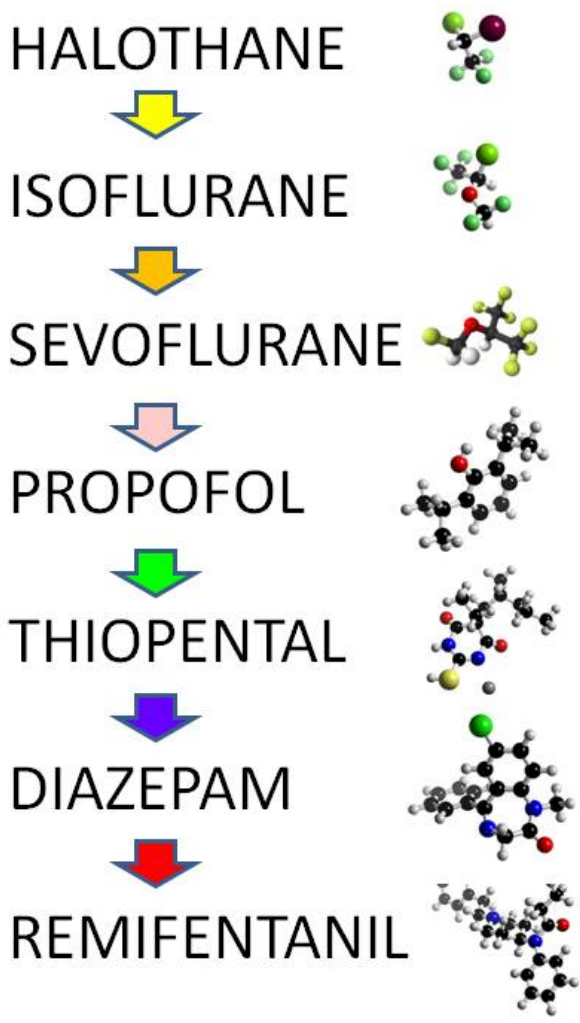
## 11. Descrizione della Ricerca eseguita e dei risultati ottenuti

1) Caratterizzazione dell'interazione molecolare dei farmaci anestetici con la beta-amiloide.

E' stata definita l'interazione molecolare tra le concentrazioni degli anestetici e dei farmaci comunemente utilizzati durante l'anestesia con il peptide beta-amiloide, valutando la tendenza di questi farmaci a determinare l'oligomerizzazione del peptide stesso, mediante l'impiego di spettroscopia a risonanza magnetica nucleare (RMN) multidimensionale.



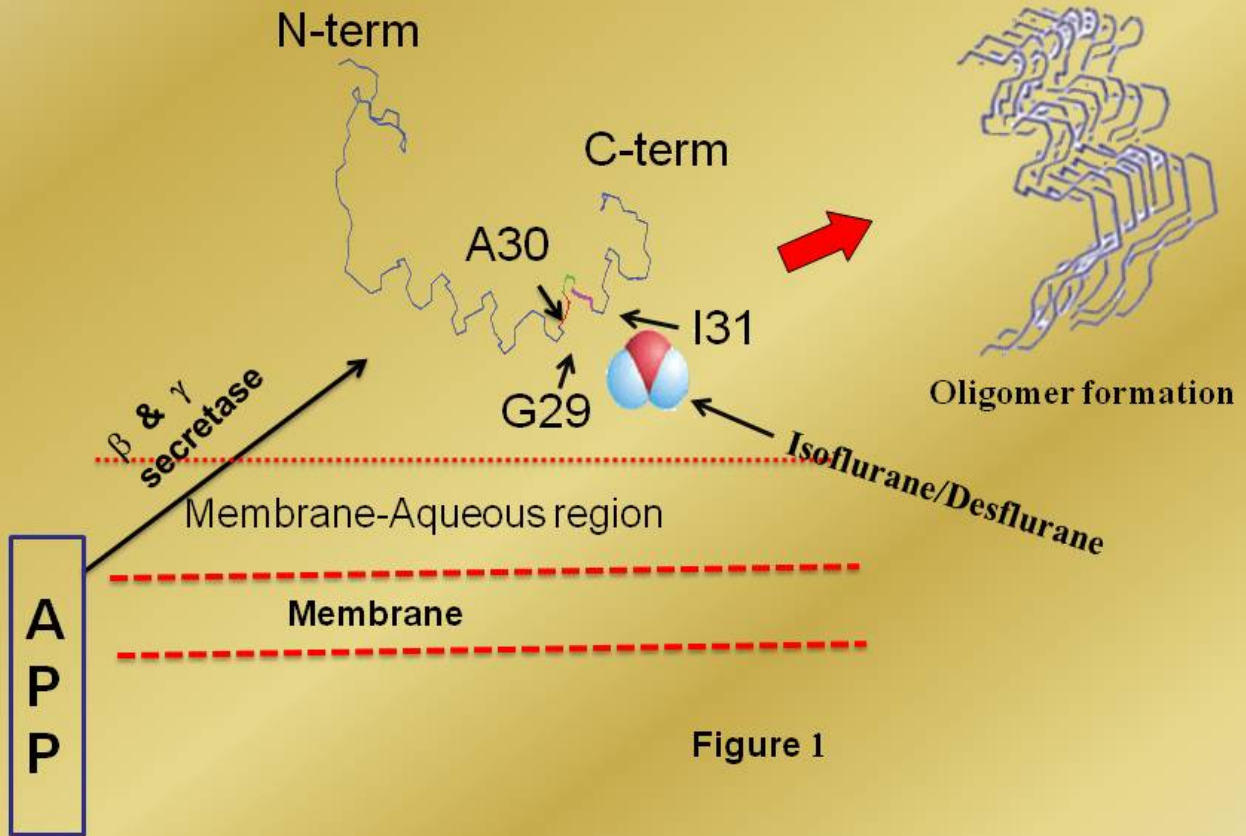
Gli studi evidenziano che la dimensione molecolare dei farmaci anestetici rappresenta il fattore determinante sul processo (sintesi ed oligomerizzazione) della beta-amiloide direttamente.



ANESTETICI	OLIGOMERIZZAZIONE ABETA	
ALOTANO	+++	
ISOFLURANE	++	
SEVOFLURANE	+	
DESFLURANE	+ (agisce su G29, A30, I31)	
PROPOFOL	+ (alte concentr)	- (basse concentr)
TIOPENTALE	-	
DIAZEPAM		
OPPIOIDI	?	

Gli esperimenti condotti mediante spettroscopia a risonanza magnetica nucleare hanno fornito un chiaro modello di link molecolare tra gli anestetici e la beta amiloide. Sono stati creati dei campioni in cui venivano sospese note concentrazioni di beta amiloide con l'aggiunta dell'anestetico esaminato, valutandone nel tempo le modificazioni. Si è visto che gli anestetici con volume molecolare ridotto, cioè gli anestetici inalatori, aggregavano la beta amiloide già a concentrazioni cliniche e in tempi più rapidi.

## Effect of isoflurane/desflurane on $\text{A}\beta$ at clinically relevant concentration



*Di contro, con anestetici dalle strutture molecolari più complesse, quali quelle degli anestetici endovenosi, non si registrava alcuna aggregazione [39].*

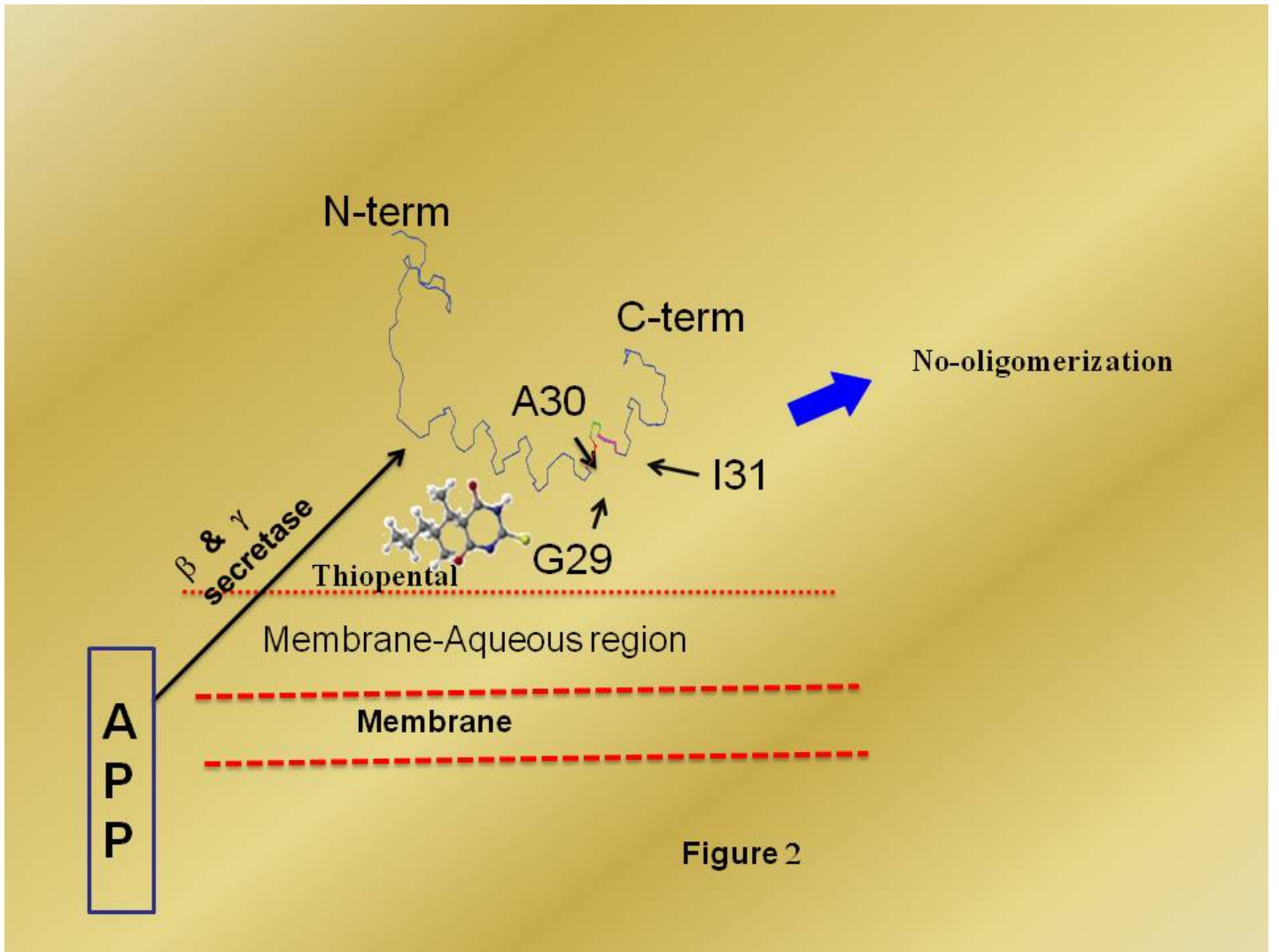
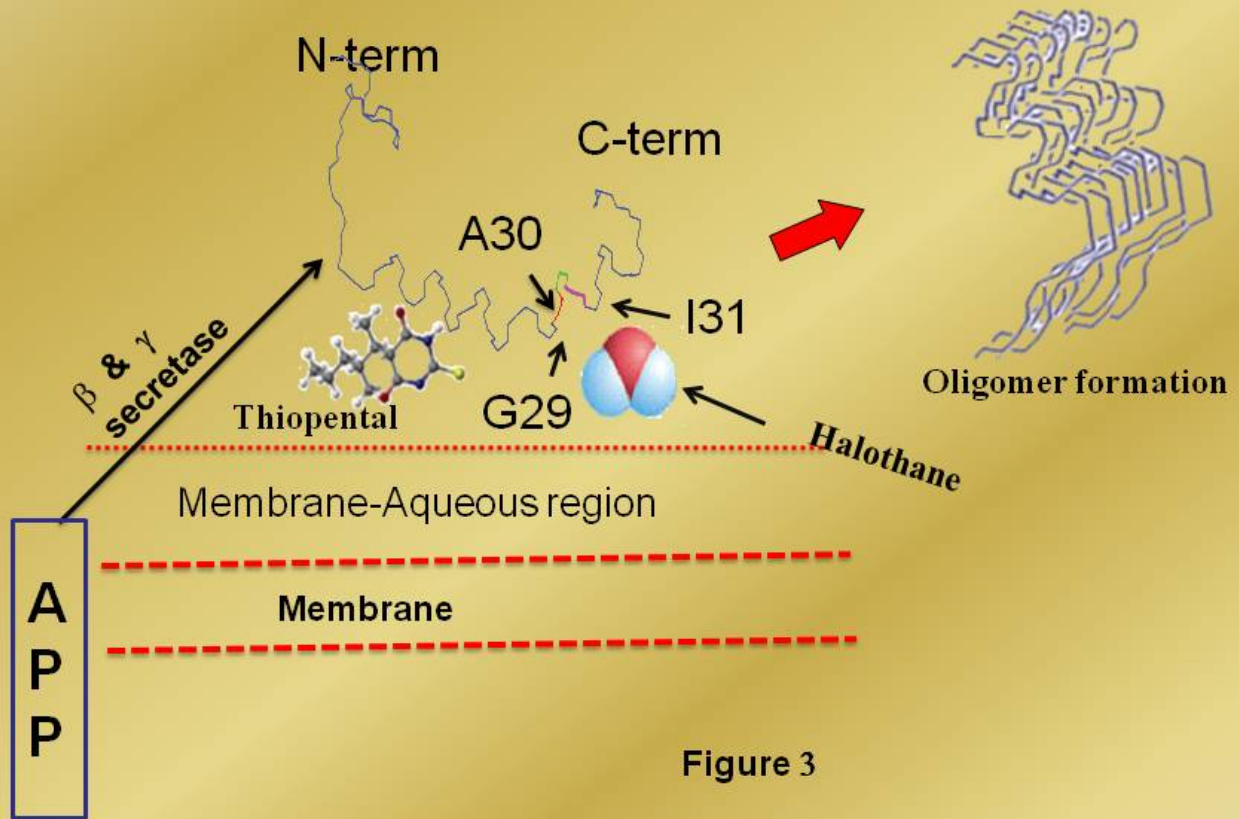


Figure 2

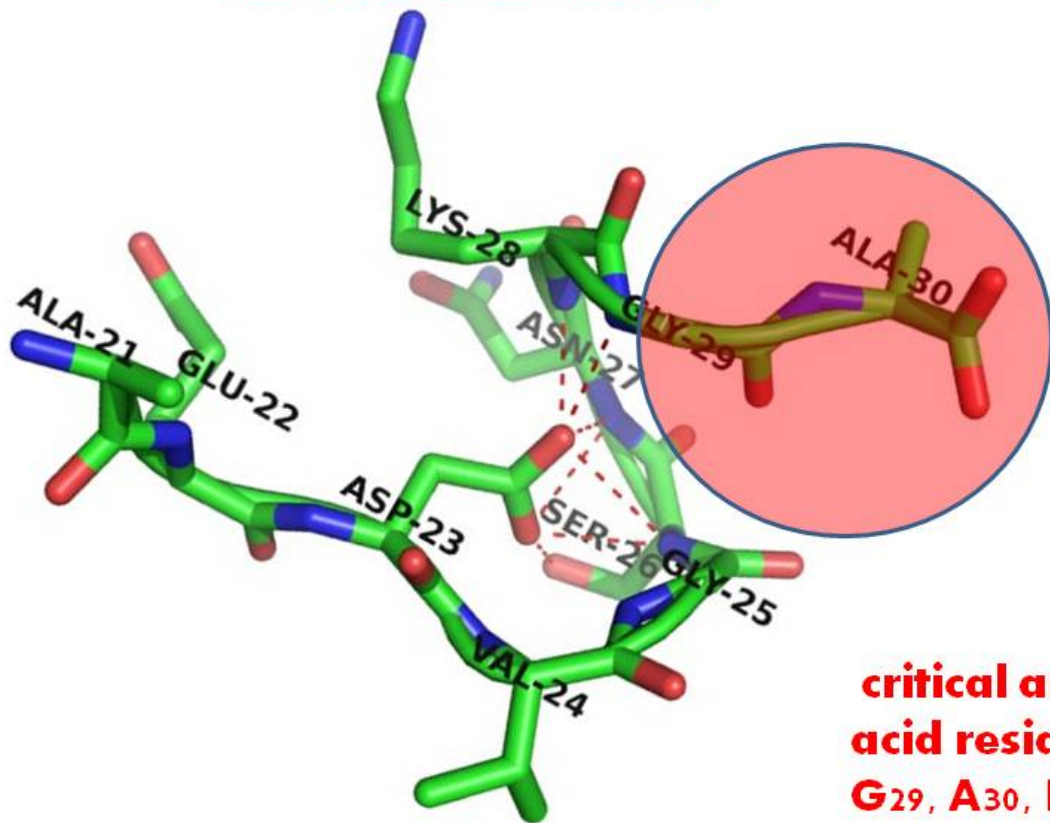
*Quando però i due tipi di anestetici venivano co-somministrati a prevalere non era il potere protettivo di questi ultimi, ma piuttosto la capacità aggregante degli anestetici volatili.*

## Effect of combined (Thiopental and Halothane) on Abeta



All'aggregazione si associava un chemical shift dei residui critici G29, A30 e I31 della beta amiloide, indice di un probabile coinvolgimento dei tre amminoacidi nel processo d'interazione molecolare con gli anestetici, dunque nell'aggregazione della beta amiloide.

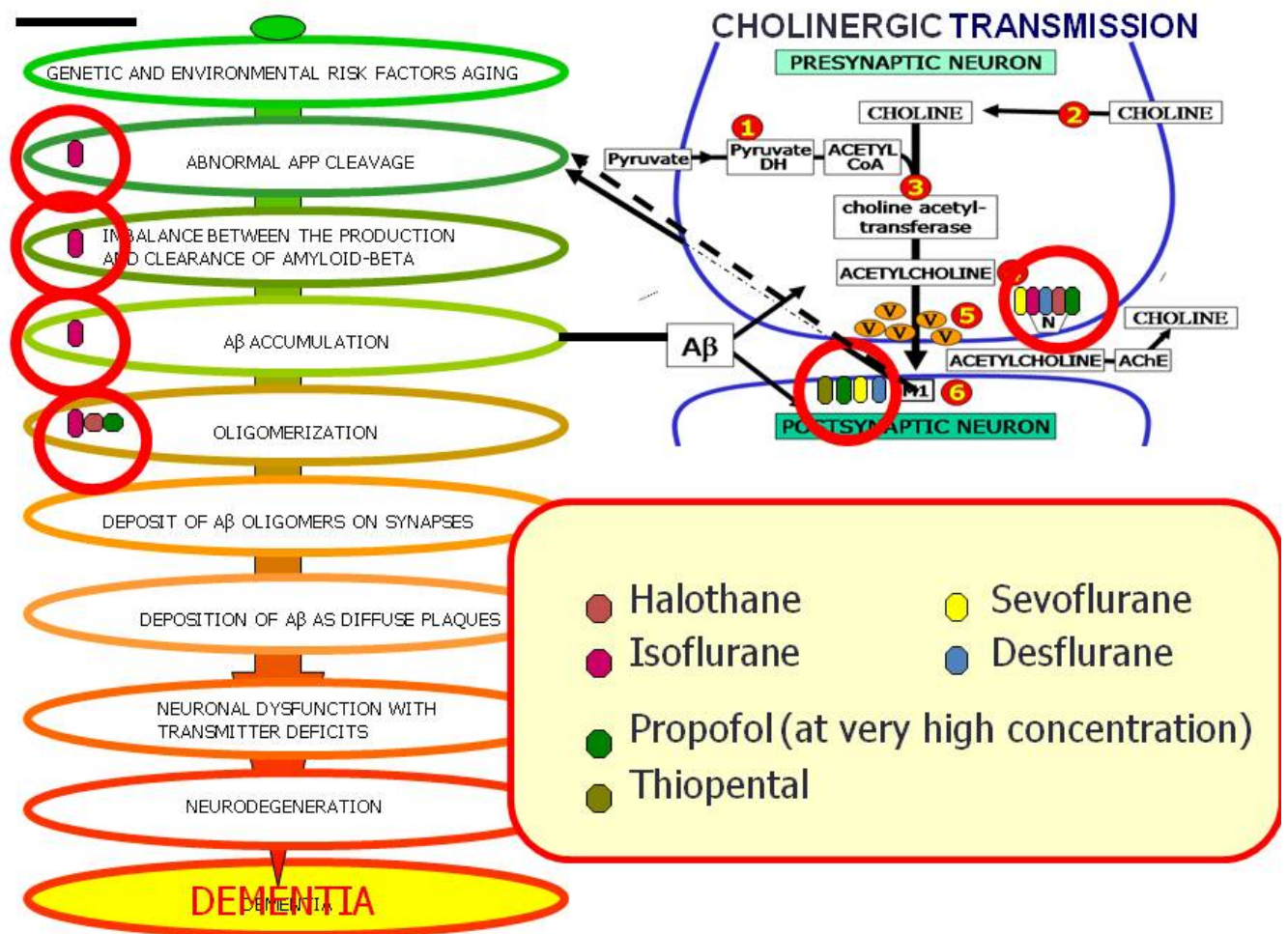
## Meccanismo molecolare di azione degli anestetici sulla beta amiloide



Si è giunti alla conclusione che alla base dell'interazione con la beta amiloide vi siano le caratteristiche biofisiche dei singoli anestetici: soltanto molecole dalle piccole dimensioni riescono ad inserirsi nella regione helix-loop della beta amiloide e interagire con essa, inducendone alterazioni conformazionali, che dalla sua forma monometrica ad alfa-elica muta in oligomerica a foglietto-beta.

Gli studi sono stati condotti in collaborazione con il laboratorio del Department of Psychiatry - University of Pittsburgh Medical Center - Pittsburgh, PA, USA, coordinati dal Prof. Pravat K. Mandal che ha messo a disposizione le speciali apparecchiature necessarie. Il Prof. Mandal si è successivamente trasferito dal laboratorio di Pittsburgh (USA) al National Brain Research Institute, Govt. of India (Dept. of Biotechnology), Manesar (India). Dunque i primi studi, iniziati negli Stati Uniti, sono continuati presso la nuova sede in India, dove la disponibilità di apparecchiature ancora più evolute e moderne ha comunque permesso un parziale recupero dei tempi. Gran parte dei risultati di questi studi sono stati già pubblicati su riviste internazionali con Impact Factor, altri sono in corso di pubblicazione.

## Amyloid cascade hypothesis in Alzheimer's disease



2) Sono stati realizzando i protocolli dei farmaci anestetici sulla base della loro proprietà di indurre l'oligomerizzazione della beta-amiloide, sulla base dei dati ottenuti riguardo l'interazione molecolare tra la beta-amiloide e i farmaci anestetici comunemente somministrati nei pazienti durante l'anestesia. L'influenza dei differenti protocolli anestesiológicos sull'anestesia generale sui disturbi cognitivi post-operatori è stata oggetto di studio in questa fase del programma in collaborazione con le unità di ricerca dell'Università La Sapienza e dell'Università di Bologna.

Nello studio del gruppo di Bologna sono stati arruolati 351 pazienti per un totale di 357 ricoveri. L'età media dei pazienti ammonta a 76.4 anni (intervallo: 66-99). Dei 351 pazienti il 59.1% sono donne, in numero di 211.

A tutti i soggetti sono stati somministrati i questionari per la valutazione dello stato cognitivo generale, dello stato affettivo e dell'autonomia funzionale ed è stato effettuato anche un prelievo di sangue come stabilito nel protocollo con separazione del plasma.

La presenza del DPO fra i pazienti arruolati in questo studio è stata valutata attraverso la somministrazione del test CAM (Inouye et al., 1990, 2003) (al 1°, 2°, 3° e 6° giorno post-operatorio) e la severità del Delirium è stata determinata con il Delirium Rating Scale (DRS) (Tzrepac et al., 1988).

La raccolta di tutti i dati in un DATABASE è stata fatta con costante aggiornamento e analisi dei dati clinici/fenotipici/fisico-funzionali e cognitivi.

Il database, attualmente costituito dall'inserimento dei dati provenienti da 351 soggetti (di questi 47 hanno sviluppato il delirium ossia il 13,2%), è stato realizzato utilizzando un foglio di lavoro nel quale per ogni soggetto sono stati riportati di seguito i dati sociodemografici, quelli inerenti la comorbidità, le valutazioni preoperatorie, quelle intraoperatorie e quelle postoperatorie. Tra i dati preoperatori sono state considerate le valutazioni cognitive, affettive e funzionali; tra quelle intraoperatorie la tecnica anestesiológica con i relativi protocolli, ma anche le perdite ematiche, postoperatorie sono state inserite quelle relative alla severità del delirium. Un ulteriore passo è stato quello utilizzare i punteggi di cut-off degli strumenti al fine di costruire delle categorie che sono state poi utilizzate per le analisi di regressione. La presenza del delirium è stata utilizzata come variabile di raggruppamento al fine di effettuare l'analisi di confronto di medie, mediane e mode a seconda della diversa tipologia di scala disponibile. Questa modalità di gestione del database ha permesso anche di svolgere delle esplorazioni successive utili per l'individuazione della bontà del modello migliore per identificare i fattori di rischio. 47 pazienti (il 13.2% dei ricoveri) hanno sviluppato Delirio Post-Operatorio (POD). L'episodio di POD si è verificato in 19 pazienti (40% dei pazienti che hanno sviluppato POD) in seconda giornata postoperatoria e in 12 pazienti (26% dei pazienti che hanno sviluppato POD) in terza giornata postoperatoria. Dei 207 ricoveri in regime di chirurgia d'urgenza, POD è stato registrato in 37 casi (17.9%), con incidenza maggiore rispetto ai casi di delirio (10%) registrati tra i pazienti ricoverati in regime di elezione (150 ricoveri;  $p = 0.003$ ). In merito alla severità del POD, il punteggio medio DRS registrato è stato 16.6 (intervallo: 9-24). Relativamente alla tipologia di POD registrato, è stato registrato un POD iperattivo in 26 casi (55%), ipoattivo in 12 casi (26%) e misto in 9 (19%). Sono stati analizzate le due popolazioni di opioidei. Queste variabili sono risultate significativamente correlate all'insorgenza di POD all'analisi statistica univariata. I seguenti parametri sono risultati significativamente correlati all'insorgenza di POD anche all'analisi statistica multivariata: età >75 aa, CIRS >8, iper- o ipoglicemia preoperatoria, HADS >=15, SPMSQ. La degenza ospedaliera media è stata 21 gg (1-75 gg) per i pazienti affetti da POD rispetto agli 8 gg (1-79 gg) per i pazienti del gruppo controllo ( $p < 0.001$ ). Il tasso di mortalità per i pazienti affetti da POD è risultato significativamente più alto (9 casi su 47: 19%) rispetto al tasso di mortalità nel gruppo controllo (26 casi su 310: 8.4%;  $p = 0.021$ ). Si è effettuato il follow-up a distanza di 12 e 24 mesi dalla dimissione, utilizzando sia i registri di mortalità sia l'intervista telefonico e raccogliendo i dati a distanza in merito alla mortalità (intra e post ospedalizzazione) alla condizione cognitiva, affettiva e di mobilità attraverso la somministrazione telefonico dello SPMSQ, HADS e CIRS. Sono state inoltre raccolte informazioni in merito ad eventuale sviluppo di patologie neurodegenerative in particolare la demenza.

I dati preliminari delle analisi hanno mostrato che le persone che hanno sviluppato delirium post-operatorio hanno maggiore probabilità di decesso ad un anno rispetto a quelli che non l'hanno sviluppato (46,80% contro 19,70%). Questa ricerca ha portato alla realizzazione di un importante DATABASE costituito dall'inserimento dei dati provenienti da 351 soggetti (di questi 47 hanno sviluppato il delirium ossia il 13,2%), utilizzando un foglio di lavoro nel quale per ogni soggetto sono stati riportati i dati sociodemografici, quelli inerenti la comorbidità, le valutazioni preoperatorie, quelle intraoperatorie e quelle postoperatorie. I dati

sono stati analizzati e pubblicati in una prestigiosa rivista internazionale quale *British Journal of Surgery* (Ansaloni et al., Risk factors and incidence of postoperative delirium in elderly patients after elective and emergency surgery. 2010 Feb;97:273-80). Le variabili significativamente associate al DPO sono state: età superiore a 75 anni, presenza di comorbidità, lieve deficit cognitivo pre-operatorio, presenza di sintomi psicopatologici (ansia e depressione) e alterazione nell'assetto della glicemia. Si vede l'opportunità di disegnare un modello predittivo di rischio basato sui fattori significativi nella multivariata, che faciliti l'individuazione dei pazienti a rischio al fine di mettere in atto le azioni di prevenzione consigliate dalla letteratura.

Sulle premesse individuate dal suddetto protocollo di studio è stata effettuata una revisione sistematica tesa ad individuare il corretto management perioperatorio dei pazienti affetti da M. Alzheimer candidati ad intervento chirurgico. L'incrementato rischio di sviluppare POD proprio di questa coorte di pazienti, legato alla comorbidità di base e all'età avanzata, implica la necessità di approntare una strategia perioperatoria che tenga conto delle variabili significativamente correlate allo sviluppo di POD individuate nel protocollo di studio precedentemente elencato e che si proponga di indagare le variabili perioperatorie responsabili di un aggravamento della malattia di base-M. Alzheimer- e della comparsa di POCD (disturbi cognitivi postoperatori) di cui il POD costituisce una sottoclasse. L'impatto anestesiológico, chirurgico e assistenziale su questa categoria di pazienti è spesso misconosciuto o trascurato e, ove esistano algoritmi di management perioperatorio, risultano spesso discordanti tra loro solo parzialmente sotto il controllo della comunità scientifica.

Negli studi del gruppo di Roma sono stati studiati principalmente i ruoli svolti dai farmaci anestetici inalatori (sevoflurane e desflurane) e endovenosi (propofol) nel determinare lo sviluppo di demenza tipo Alzheimer, di disfunzione cognitiva postoperatoria e di delirio. E' stato inoltre valutato il recupero cognitivo dei pazienti sottoposti ad anestesia bilanciata con sevoflurano e dei pazienti sottoposti ad anestesia bilanciata con desflurano ed il ruolo che tali anestetici svolgono nello sviluppo di alterazioni della sfera affettiva (ansia e depressione).

**Recupero cognitivo postoperatorio:** In uno studio eseguito è stato osservato che nei pazienti in sovrappeso e obesi sottoposti a craniotomia per l'asportazione di lesioni cerebrali sopratentoriali la funzione cognitiva postoperatoria precoce è recuperata in tempi più brevi dopo anestesia bilanciata con desflurano rispetto all'anestesia bilanciata basata sull'utilizzo di sevoflurano. Infatti, nei pazienti che sono sottoposti ad anestesia bilanciata con desflurano, i test che valutavano le funzioni neurocognitive (Short Orientation Memory Concentration-SOMCT- e Rancho Los Amigos Scale-RLAS) ritornano ai valori basali dopo 30 minuti dal risveglio mentre in pazienti sottoposti ad anestesia bilanciata con sevoflurano tali test tornano a valori basali dopo 45 minuti. L'importanza clinica di questa differenza nel recupero cognitivo è rafforzata dal simile andamento delle modificazioni dei gas respiratori (CO<sub>2</sub> e O<sub>2</sub>). Infatti nei pazienti che ricevono anestesia bilanciata con desflurano i valori di paCO<sub>2</sub> e di PH tornano entro i range di normalità biologica entro 30 minuti.

Inoltre abbiamo osservato che i pazienti obesi o in sovrappeso presentavano un maggior rischio di desaturazione postoperatoria nonostante il supplemento di ossigeno che veniva fornito a tali pazienti. Gli episodi ipossici ed ipercapnici inducono vasodilatazione cerebrale ed iperemia che sono particolarmente svantaggiose poiché potrebbero determinare disfunzioni postoperatorie precoci soprattutto in pazienti in sovrappeso, obesi e anziani. La disfunzione cognitiva postoperatoria può complicare il corso postoperatorio provocando risposte alterate ai test neuropsicologici che si manifestano con perdita di memoria, deficit psicomotori, demenza, delirio o depressione, difficoltà nella coordinazione fine, peggioramento delle funzioni cognitive superiori. I deficit cognitivi sono generalmente transitori e scompaiono nel giro di qualche ora o di giorni; tuttavia in una percentuale variabile di pazienti tale disfunzione può persistere per settimane o mesi successivi all'anestesia e alcuni di questi ultimi casi vanno in contro ad un progressivo deterioramento delle funzioni cognitive. Per tali motivi l'utilizzo degli anestetici ad azione rapida e di farmaci analgesici (soprattutto in pazienti obesi, anziani, alcolisti, ipossici o ipercapnici sottoposti in ipotensione controllata intraoperatoria) può contribuire allo sviluppo di deficit cognitivi.

**- Recupero cognitivo postoperatorio e delirio postoperatorio:** E' a tutt'oggi in corso uno studio che valuta lo sviluppo di disfunzione cognitiva postoperatoria dopo anestesia totalmente endovenosa con propofol / fentanyl o anestesia bilanciata con desflurano / fentanyl o anestesia bilanciata sevoflurano / fentanyl in pazienti con età maggiore di 65 anni. In tale studio sono stati arruolati pazienti sottoposti a chirurgia non cardiaca e non cerebrale e randomizzati in tre gruppi di studio diversi per protocollo anestesiológico. Scopo primario di questo studio è di valutare l'incidenza delle disfunzioni cognitive postoperatorie dopo anestesia generale con tecnica totalmente endovenosa (propofol + fentanyl) o bilanciata (desflurano + fentanyl; sevoflurano + fentanyl), in pazienti con età maggiore di 65 anni, non premedicati e sottoposti a chirurgia spinale.

3) Diffusione e disseminazione dei risultati della ricerca:

- I risultati della ricerca vengono e continueranno ad essere diffusi alla comunità scientifica sia nazionale che internazionali attraverso siti web dedicati, in lingua italiana ([www.infoanestesia.it](http://www.infoanestesia.it)) ed in lingua inglese ([www.infoanesthesia.com](http://www.infoanesthesia.com)) per la durata di almeno anni 3 dalla conclusione del progetto PRIN. Sui siti web è assicurato il libero accesso ai lettori in generale e ai medici.

- Meetings. Per assicurare una diffusione capillare a livello nazionale ed internazionale, i risultati della ricerca sono stato oggetto di relazione e di tavole rotonde in assise scientifiche di importanza strategica:

-Relazioni a conferenze nazionali ed internazionali in qualità di Invited Speaker (PROCEEDINGS):

a)Debate: General anesthesia in older person patients (P.K. Mandal, India and V. Fodale, Italy). 1st International Congress on Controversies in Longevity, Health and Aging (CoLONGY) - Barcelona, Spain, June 24-27, 2010.

b)Neurotoxicity of Anesthetics (V.Fodale). 10th Annual International Neurometing. Siena, May 2010.

c)"Anesthetics promote amyloid beta peptide aggregation mimicking the molecular mechanism of Alzheimer's disease" MD Vincenzo Fodale, School of Medicine, University of Messina - Synthetic Biology in Pharma Conference March 30-31, 2010 at The Wellcome Trust Conference Centre, Cambridge, UK

d)Interactions anesthetics-Alzheimer's Disease: Italian PRIN PROJECT - Objectives and preliminar results. (Vincenzo Fodale, Letterio B. Santamaria, Rosa G, Di Nino, Bilotta F). 10th Congress of the World Federation of Societies of Intensive and Critical Care Medicine. 62° Congresso Nazionale Società Italiana di Anestesia, Analgesia Rianimazione e Terapia Intensiva. Florence, August 28 - September 1, 2009.

e)La neurotossicità degli anestetici generali: Riflessi clinici in anestesiológica. 62° Congresso Nazionale Società Italiana di Anestesia, Analgesia Rianimazione e Terapia Intensiva. Palermo dal 14 al 17 ottobre 2008.

**ELEMENTI ORIGINALI ED INNOVATIVI DELLA RICERCA EFFETTUATA:**

- Nuovo punto di vista sull'origine delle disfunzioni cognitive postoperatorie;

- Nuova e originale conoscenza sulle proprietà dei farmaci dell'anestesia relativamente alle loro capacità di interagire con l'amiloide beta peptide (Abeta), marker della malattia di Alzheimer, e di aggregarla simulando i meccanismi eziopatogenetici della malattia neurodegenerativa.

- Scoperta del meccanismo mediante il quale avviene l'interazione anestetici-Abeta e la conseguente oligomerizzazione.

- Scoperta delle caratteristiche possedute dal singolo anestetico e che attivano il processo di aggregazione della Abeta.

- Valutazione dell'impatto clinico della disfunzione cognitiva postoperatoria sulla durata del ricovero clinico e sull'outcome del paziente.

## 12. Problemi riscontrati nel corso della ricerca

Gli studi sono stati condotti in collaborazione con il laboratorio del Department of Psychiatry - University of Pittsburgh Medical Center - Pittsburgh, PA, USA, coordinati dal Prof. Pravat K. Mandal che ha messo a disposizione le speciali apparecchiature necessarie. Il Prof. Mandal si è successivamente trasferito dal laboratorio di Pittsburgh (USA) al National Brain Research Institute, Govt. of India (Dept. of Biotechnology), Manesar (India). Dunque i primi studi, iniziati negli Stati Uniti, sono continuati presso la nuova sede in India.

## 13. Risorse umane complessivamente ed effettivamente impegnate (da consuntivo)

	(mesi uomo)
<b>TOTALE</b>	<b>72</b>
da personale universitario	72
altro personale	101
Personale a contratto a carico del PRIN 2007	0

## 14. Modalità di svolgimento (dati complessivi)

### Partecipazioni a convegni:

	Già svolti (numero)	Da svolgere (numero)	Descrizione
<b>in Italia</b>	1	1	<i>La neurotossicità degli anestetici generali: Riflessi clinici in anestesiologia. 62° Congresso Nazionale Società Italiana di Anestesia, Analgesia Rianimazione e Terapia Intensiva. Palermo dal 14 al 17 ottobre 2008.</i>
<b>all'estero</b>	4	2	<p><i>Debate: General anesthesia in older person patients (P.K. Mandal, India and V. Fodale, Italy). 1st International Congress on Controversies in Longevity, Health and Aging (CoLONGY) - Barcelona, Spain, June 24-27, 2010.</i></p> <p><i>b) Neurotoxicity of Anesthetics (V.Fodale). 10th Annual International Neuromeeting. Siena, May 2010.</i></p> <p><i>c) "Anesthetics promote amyloid beta peptide aggregation mimicking the molecular mechanism of Alzheimer's disease" MD Vincenzo Fodale, School of Medicine, University of Messina - Synthetic Biology in Pharma Conference March 30-31, 2010 at The Wellcome Trust Conference Centre, Cambridge, UK</i></p> <p><i>d) Interactions anesthetics-Alzheimer's Disease: Italian PRIN PROJECT - Objectives and preliminar results. (Vincenzo Fodale, Letterio B. Santamaria, Rosa G, Di Nino, Bilotta F). 10th Congress of the World Federation of Societies of Intensive and Critical Care Medicine. 62° Congresso Nazionale Società Italiana di Anestesia, Analgesia Rianimazione e Terapia Intensiva. Florence, August 28 - September 1, 2009.</i></p>
<b>TOTALE</b>	<b>5</b>	<b>3</b>	

Per ogni campo di testo max 8.000 caratteri spazi inclusi

### Articoli pertinenti pubblicati:

	Numero	Descrizione
<b>su riviste italiane con referee</b>	0	
<b>su riviste straniere con referee</b>	18	<p><i>-"Anesthetics and Alzheimer's Disease"</i>  <i>Numero speciale del Journal of Alzheimer's Disease - IF 5.101</i>  <i>(Guest Editors: Pravat K. Mandal and Vincenzo Fodale)</i>  <a href="http://www.j-alz.com/issues/anesthesia.html">http://www.j-alz.com/issues/anesthesia.html</a> -  <i>Il Journal of Alzheimer's Disease è 18° dell'"Index Copernicus™ Top 100 Journal List"</i>.</p> <p><i>Schifilliti D, Grasso G, Conti A, Fodale V. Anaesthetic-related neuroprotection: intravenous or inhalational agents? CNS Drugs. 2010 Nov 1;24(11):893-907. doi: 10.2165/11584760-000000000-00000. PubMed PMID: 20932063.</i></p> <p><i>Fodale V, Ritchie K, Rasmussen LS, Mandal PK. Anesthetics and Alzheimer's disease: background and research. Preface. J Alzheimers Dis. 2010;22 Suppl 3:1-3. PubMed PMID: 20930317.</i></p> <p><i>Bilotta F, Doronzio A, Stazi E, Titi L, Fodale V, Di Nino G, Rosa G. Postoperative cognitive dysfunction: toward the Alzheimer's disease pathomechanism hypothesis. J Alzheimers Dis. 2010;22 Suppl 3:81-9. PubMed PMID:20930308.</i></p> <p><i>Mandal PK, Fodale V. Anesthetics and Alzheimer's disease. Editorial. J Alzheimers Dis. 2010;22 Suppl 3:135-6. PubMed PMID: 20930285.</i></p> <p><i>Di Nino G, Adversi M, Dekel BG, Fodale V, Rosa G, Melotti RM. Perioperative risk management in patients with Alzheimer's disease. J Alzheimers Dis. 2010;22 Suppl 3:121-7. PubMed PMID: 20930283.</i></p> <p><i>Schifilliti D, Santamaria LB, Rosa G, Di Nino G, Mandal PK, Fodale V. Cholinergic central system, Alzheimer's disease, and anesthetics liaison: a vicious circle? J Alzheimers Dis. 2010;22 Suppl 3:35-41. PubMed PMID: 20858949.</i></p> <p><i>Mandal PK, Bhavesh NS, Chauhan VS, Fodale V. NMR Investigations of Amyloid-beta Peptide Interactions with Propofol at Clinically Relevant Concentrations with and without Aqueous Halothane Solution. J Alzheimers Dis. 2010 Aug 6. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 20693642.</i></p> <p><i>Mandal PK, Simplaceanu V, Fodale V. Intravenous anesthetic diazepam does not induce amyloid-beta peptide oligomerization but diazepam co-administered with halothane oligomerizes amyloid-beta peptide: an NMR study. J Alzheimers Dis. 2010;20(1):127-34.</i></p> <p><i>9: Fodale V, Santamaria LB, Schifilliti D, Mandal PK. Anaesthetics and postoperative cognitive dysfunction: a pathological mechanism mimicking Alzheimer's disease. Anaesthesia. 2010 Apr;65(4):388-95. Epub 2010 Feb 5. Review. PubMed PMID: 20136805.</i></p> <p><i>Mandal PK, Fodale V. Smaller molecular-sized anaesthetics oligomerize Abeta peptide simulating Alzheimer's disease: a relevant issue. Eur J Anaesthesiol. 2009 Oct;26(10):805-6. PubMed PMID: 19451823.</i></p> <p><i>Santamaria LB, Schifilliti D, La Torre D, Fodale V. Drugs of anaesthesia and cancer. Surg Oncol. 2010 Jun;19(2):63-81. Epub 2009 Apr 25. PubMed PMID: 19394815.</i></p>

		<p><i>Mandal PK, Schifilliti D, Mafrica F, Fodale V. Inhaled anesthesia and cognitive performance. Drugs Today (Barc). 2009 Jan;45(1):47-54. Review. PubMed PMID: 19271031.</i></p> <p><i>Mandal PK, Fodale V. Isoflurane and desflurane at clinically relevant concentrations induce amyloid beta-peptide oligomerization: an NMR study. Biochem Biophys Res Commun. 2009 Feb 13;379(3):716-20. Epub 2008 Dec 29. PubMed PMID: 19116131.</i></p> <p><i>Fodale V, Mondello S, Aloisi C, Schifilliti D, Santamaria L. Genotoxic effects of anesthetic agents. Expert Opin Drug Saf. 2008 Jul;7(4):447-58. Review. PubMed PMID: 18613808.</i></p> <p><i>Mafrica F, Fodale V. Thyroid function, Alzheimer's disease and postoperative cognitive dysfunction: a tale of dangerous liaisons? J Alzheimers Dis. 2008 May;14(1):95-105. Review. PubMed PMID: 18525131.</i></p> <p><i>Fodale V, Mafrica F, Santamaria LB, Coleman JJ. Killer fentanyl: is the fear justified? Expert Opin Drug Saf. 2008 May;7(3):213-7. PubMed PMID: 18462178.</i></p> <p><i>Fodale V, Schifilliti D, Praticò C, Santamaria LB. Remifentanyl and the brain. Acta Anaesthesiol Scand. 2008 Mar;52(3):319-26. Review. PubMed PMID: 18269383.</i></p>
<b>su altre riviste italiane</b>	0	
<b>su altre riviste straniere</b>	0	
<b>comunicazioni a convegni/congressi internazionali</b>	4	<p><i>Debate: General anesthesia in older person patients (P.K. Mandal, India and V. Fodale, Italy). 1st International Congress on Controversies in Longevity, Health and Aging (CoLONGY) - Barcelona, Spain, June 24-27, 2010.</i></p> <p><i>b)Neurotoxicity of Anesthetics (V.Fodale). 10th Annual International Neurometing. Siena, May 2010.</i></p> <p><i>c)"Anesthetics promote amyloid beta peptide aggregation mimicking the molecular mechanism of Alzheimer's disease" MD Vincenzo Fodale, School of Medicine, University of Messina - Synthetic Biology in Pharma Conference March 30-31, 2010 at The Wellcome Trust Conference Centre, Cambridge, UK</i></p> <p><i>d)Interactions anesthetics-Alzheimer's Disease: Italian PRIN PROJECT - Objectives and preliminar results. (Vincenzo Fodale, Letterio B. Santamaria, Rosa G, Di Nino, Bilotta F). 10th Congress of the World Federation of Societies of Intensive and Critical Care Medicine. 62° Congresso Nazionale Società Italiana di Anestesia, Analgesia Rianimazione e Terapia Intensiva. Florence, August 28 - September 1, 2009.</i></p>
<b>comunicazioni a convegni/congressi nazionali</b>	1	<p><i>La neurotossicità degli anestetici generali: Riflessi clinici in anesthesiologia. 62° Congresso Nazionale Società Italiana di Anestesia, Analgesia Rianimazione e Terapia Intensiva. Palermo dal 14 al 17 ottobre 2008.</i></p>
<b>rapporti interni</b>	0	
<b>brevetti depositati</b>	0	
<b>TOTALE</b>	<b>23</b>	

Per ogni campo di testo max 8.000 caratteri spazi inclusi

Data 22/12/2010 14:56

Firma .....

Si autorizza alla elaborazione e diffusione delle informazioni riguardanti i programmi di ricerca presentati ai sensi del D. Lgs. n. 196/2003 del 30.6.2003 sulla "Tutela dei dati personali". La copia debitamente firmata deve essere depositata presso l'Ufficio competente dell'Ateneo.