

Università degli Studi del Piemonte Orientale “Amedeo Avogadro”



Dottorato di Ricerca in Medicina Molecolare *Ciclo XXII*

Relazione 1° anno

TITOLO:

Effetto del trattamento con antidepressivo serotoninergico
sull'outcome funzionale di pazienti con pregresso stroke.

Candidato: Dott. Lorenzo Coppo
Tutor: Dott. Cristoforo Comi

SEZIONE 1

RISULTATI SCIENTIFICI

INTRODUZIONE:

Il primo anno di dottorato è stato utilizzato per sviluppare diversi filoni di ricerca. In principal modo la **1)** ricerca di un possibile effetto neurotrofico i farmaci antidepressivi serotoninergici o noradrenergici in pazienti con recente ischemia o emorragia cerebrale. Nel frattempo si è continuata l'attività di ricerca clinica già precedentemente impostata: **2)** Valutazione neurosonologica di pazienti con stroke acuto candidabili o meno a trombolisi (i risultati sono stati pubblicati su Cerebrovascular Disease, ottobre 2007); **3)** Correlazioni tra pervietà del forame ovale (PFO) con emicrania e con stroke criptogenetico; **4)** Stima ecografica dell'entità dello strato intimo-mediale (IMT) in pazienti con aterosclerosi polidistrettuale sottoposti a coronarografia.

1) Effetto del trattamento con antidepressivo serotoninergico sull'outcome funzionale di pazienti con pregresso stroke. Lo strumento terapeutico più efficace per la gestione degli esiti funzionali (deficit neurologici) in pazienti con stroke ischemico è la fisiochinesi terapia (FKT). Negli ultimi anni, è cresciuta l'evidenza relativa alla possibilità di incrementare ulteriormente il beneficio della FKT quando questa venga associata ad un trattamento con farmaci capaci di stimolare la "plasticità" neuronale. I dati riguardano soprattutto tutti quei farmaci in grado di aumentare i livelli di serotonina e noradrenalina nel sistema nervoso centrale, quali gli antidepressivi serotoninergici e noradrenergici. I modelli animali di stroke (induzione di ischemia sperimentale mediante "legatura" di carotide) hanno evidenziato il raggiungimento di un miglior recupero funzionale con la somministrazione di farmaci che aumentano l'attività noradrenergica nel SNC, soprattutto quando la durata della terapia farmacologica è abbastanza prolungata (non meno di 2 – 3 settimane, meglio se per almeno 3 – 6 mesi). Dati preliminari negli umani, hanno confermato il beneficio del trattamento con farmaci antidepressivi del deficit motorio e sensitivo nei pazienti con pregresso stroke. Tale attività, per così dire, adiuvante sul "functional recovery", si ritiene essere strettamente correlata all'incremento della proliferazione neuronale nelle aree cerebrali conosciute per avere potenziali riproduttivi (regioni subventricolare e subgranulare del giro dentato). Queste aree dell'ippocampo possono rappresentare una riserva di crescita per i neuroni, attivabile quando necessario. Secondo questo modello, nuovi neuroni sarebbero periodicamente disponibili per ripristinare aree danneggiate dall'ischemia. Lo stimolo farmacologico serotoninergico e/o noradrenergico intensificherebbe proprio questa "attività rigenerativa", comunque minimamente presente in condizioni normali. Il programma di riabilitazione può rappresentare il giusto stimolo e la proliferazione neuronale potrebbe essere il corrispondente substrato; in quest'ottica, il trattamento antidepressivo interpreterebbe un ruolo di "stimolo adiuvante" in sinergia con il trattamento standard (FKT). Alcune neurotrofine, come il BDNF (brain-derived neurotrophic factor), sono collegate a questi processi e potrebbero pertanto essere usate come specifici markers biochimici dei processi di plasticità neuronale enfatizzati dal trattamento prolungato con un antidepressivo serotoninergico.

SCOPO DEL LAVORO. Obiettivo primario: Valutare gli effetti del trattamento prolungato con un antidepressivo serotoninergico (escitalopram) sugli esiti funzionali (deficit neurologico conseguente allo stroke). **Obiettivo secondario:** Indagare la possibile relazione tra i livelli plasmatici di BDNF e i risultati funzionali sui pazienti, così validando l'utilizzo del dosaggio plasmatico di BDNF quale marker biologico dei processi rigenerativi noti come "plasticità neuronale".

MATERIALI E METODI. Tutti i pazienti ricoverati presso le Divisioni di Fisiocinesiterapia e Recupero (FKT) di Novara (Prof C. Cisari), Moncrivello e Arona, per stroke ischemico od

emorragico verranno considerati elegibili. Criterio di esclusione iniziale sarà considerata una grave compromissione dell'eloquio, soprattutto sul versante comprensivo (tutti i pazienti verranno sottoposti preliminarmente a Token Test). Ogni paziente candidato all'inclusione dovrà firmare un consenso informato. Il disegno dello studio prevede la randomizzazione al gruppo di trattamento (escitalopram) o al gruppo placebo (compressa di placebo). La randomizzazione sarà gestita dall'Istituto di Igiene e Sanità Pubblica – Dipartimento di Medicina Clinica Sperimentale, Università del Piemonte Orientale – Prof. Faggiano: ad ogni nuova inclusione verrà contattato un "reperibile" (Dr. D. Bovini o Dr. F. Leigh) che indicherà il kit di farmaco/placebo da assegnare. Il trattamento proseguirà per 6 mesi. A questo proposito, la ditta produttrice (Lundbeck) fornirà i kit di trattamento per tutti i pazienti (rilasciata dichiarazione di rinuncia alla proprietà intellettuale dei risultati dello studio). Tutti i pazienti riceveranno protocollo standard di riabilitazione (FKT); pertanto, si configurano due gruppi di trattamento. Gruppo A: FKT + escitalopram, e, Gruppo B, FKT + cp placebo. Il protocollo di valutazione prevede la valutazione del deficit neurologico (scala NIHSS), la valutazione della disabilità funzionale (scala FIM), la valutazione della dipendenza (scala di Barthel), la valutazione della depressione (Scala Di Hamilton). Tale disamina dei pazienti verrà eseguita al trasferimento/ricovero in FKT (T0), dopo 60 gg (T1) e dopo 180 gg (T2). In ognuna di queste occasioni verrà inoltre eseguito un prelievo ematico per il dosaggio del tasso plasmatico di BDNF. Tale misurazione verrà eseguita presso il Laboratorio di Immunologia dell'Università del Piemonte Orientale (Prof. U. Dianzani) tramite metodica immunoenzimatica. Al momento del ricovero (T1) e ed alla dimissione (T2) è prevista una valutazione neuropsicologica: La batteria neuropsicologica prevede: MMSE, Token test, Neglect, test attenzione, FAS, Wisconsin Card Sorting Test, Stroop Test, Working memory, test di completamento memoria. Si prevede l'arruolamento di 200 pazienti, per una durata complessiva dello studio di 2 anni.

RISULTATI 1) E' stato condotto uno studio pilota in aperto su 22 pazienti ricoverati presso la Clinica Neurologica di Novara per stroke (16 ischemie cerebrali e 6 emorragie cerebrali). Tutti i pazienti sono stati randomizzati a tre gruppi di trattamento: terapia convenzionale con FKT, FKT + farmaco serotonergico (citalopram), FKT + farmaco noradrenergico (reboxetina). Il protocollo di valutazione prevedeva una scala di valutazione del deficit neurologico in acuto (NIHSS), una scala per la stima degli esiti/autonomia (Barthel Score) ed una scala di valutazione funzionale fisiatrica (FIM). Tutti i pazienti sono stati valutati al momento del trasferimento presso la Divisione di Fisiatria (T0) e al momento della dimissione, cioè al termine del trattamento di riabilitazione ospedaliera in media dopo tre mesi (T1). L'elaborazione statistica ha evidenziato, pur trattandosi di un campione a numerosità molto limitata, un beneficio statisticamente significativo del trattamento con farmaci (sia nel caso del trattamento con antidepressivo serotonergico sia nei pazienti trattati con antidepressivo noradrenergico) rispetto al placebo, soprattutto sul recupero funzionale (FIM), ma anche per gli esiti (Barthel) ed il deficit neurologico (NIHSS). I risultati di questo studio pilota hanno suggerito lo sviluppo di una prosecuzione con uno studio multicentrico randomizzato. Vista l'incidenza dello stroke nel nostro quadrante (province di Novara, Biella, Vercelli) si è deciso di limitare lo studio a due bracci di trattamento: solo FKT e FKT con farmaco serotonergico, poiché la randomizzazione su tre gruppi di trattamento come nello studio pilota avrebbe richiesto il reclutamento di un numero molto elevato di pazienti prima di raggiungere una potenza statistica soddisfacente. Il disegno di studio iniziale era meno ambizioso, coinvolgendo soltanto la Divisione di FKT dell'Ospedale "Maggiore della Carità" di Novara (Prof. C. Cisari, Dr. Carda) oltre alla Clinica Neurologica di Novara (Prof. F. Monaco). Al momento della stesura definitiva si è arrivati al coinvolgimento di almeno tre distinti centri (Novara, Moncrivello ed Arona). Nel frattempo, la rilettura delle più recenti acquisizioni scientifiche ha suggerito importanti ampliamenti sia sul fronte neuropsicologico che biologico-molecolare. Nel primo caso è parso importante immaginare di poter valutare anche sotto il profilo neuropsicologico questi pazienti così da evidenziare maggiormente i domini compromessi dall'ischemia cerebrale e l'eventuale efficacia selettiva di un prolungato trattamento serotonergico. In tal senso il gruppo di lavoro si è arricchito della

partecipazione del Prof. Geminiani e della sua dottoranda, Dr.ssa D. Torta (Cattedra di Neuropsicologia, Facoltà di Psicologia, Università di Torino) che hanno elaborato un protocollo di valutazione neuropsicologica da somministrare a tutti i pazienti. Il dosaggio del BDNF, possibile “marcatore” biologico di attivazione “plastica” nel sistema nervoso centrale indotta dal trattamento in cronico con un farmaco serotoninergico, verrà eseguito presso il laboratorio di Immunologia (Prof. U. Dianzani). Il Prof Faggiano e la sua equipe (Dr. D. Bonvini e Dr. F. Leigheb) gestiranno la randomizzazione e l’elaborazione statistica (il protocollo prevede trattamento in doppio – cieco , Intention to Treat, registrazione al Registro Internazionale dei protocolli clinici). La ditta produttrice ha stanziato un grant, quale contributo liberale, rinunciando alla proprietà intellettuale del lavoro e dei suoi risultati scientifici. Essa fornirà anche i kit di farmaco per la randomizzazione dei pazienti.

DISCUSSIONE Il nostro studio pilota ha confermato dati già riportati in letteratura che evidenziavano un’azione trofica dei farmaci antidepressivi su lesioni traumatiche (traumi cranici) o vascolari del sistema nervoso centrale (snc). Al momento non è chiaro quale meccanismo molecolare medi tale processo rilevabile principalmente sul piano clinico (in effetti i farmaci antidepressivi sembrerebbero favorire un recupero funzionale più precoce e complessivamente anche più ampio). E’ possibile che la medesima sollecitazione neurotrasmettitoriale che fa perno sull’attivazione del BDNF e che, in condizioni normali, garantirebbe la risposta antidepressiva, in caso di danno lesionale (traumatico o meno del snc), riesca a potenziare l’entità della reazione neuroregenerativa. Nel nostro caso intendiamo appunto evidenziare questa supposta correlazione da una parte dosando il BDNF (al T0, al T1 ed al T2) e, dall’altra, somministrando a tutti i pazienti scale di valutazione della depressione che mostrino un’azione trofica della terapia antidepressiva anche in pazienti non depressi.

BIBLIOGRAFIA

Brott T, Adams HP, Olinger CP. Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. *Stroke* 1989;20:864 – 870.

Crisostomo EA, Duncan PW, Propst M, Dawson DV, Davis JN. Evidence that amphetamine with physical therapy promotes recovery of motor function in stroke patients. *Ann Neurol*,1988; 23:94-97.

Walker-Batson D, Smith P, Curtis S, Unwin H, Greelee R. Amphetamine paired with physical therapy accelerates motor recovery after stroke: further evidence. *Stroke* 1995;26:2254-2259.

Reding MJ, Orto LA, Winter SW, Fortuna IM, Di Ponte P, McDowell FH. Antidepressant therapy after stroke. A double-blind trial. *Arch Neurol* 1986;43:763-765.

Dam M, Tonin P, De Boni A, Pizzolato G, Casson S, Ermani M, Freato U, Piron L, Battistin L. Effects of fluoxetine and maprotiline on functional recovery in poststroke hemiplegic patients undergoing rehabilitation therapy. *Stroke* 1996;27:1211-1214.

Miyai IT, Reding MJ. Effects of antidepressants on functional recovery following stroke: a double blind study. *J Neuro Rehab* 1998;12:5-13.

Scheidtmann K, Fries W, Müller, Koenig E. Effect of levodopa in combination with physiotherapy on functional motor recovery after stroke: a prospective, randomised, double-blind study. *Lancet* 2001;358:787-790.

ALTRE ATTIVITA'

2) Altro ambito di interesse è la cosiddetta “**sonotrombolisi**”, ossia l'utilizzo degli ultrasuoni per potenziare la trombolisi nello stroke ischemico. Alla stato attuale i pazienti con ischemia cerebrale non sono ancora trattabili con un farmaco specifico “eziologico” per frammentare il trombo che occlude un'arteria cerebrale. I risultati del trial europeo SITS-MOST (pubblicati su *NEJM*, 2006) prefigurano l'introduzione nella pratica clinica europea della trombolisi con l'attivatore ricombinante del plasminogeno (rtPA o “actylise”), somministrabile a tutti i pazienti con stroke ischemico entro tre ore dall'esordio clinico. Tutto ciò avverrà anche nel nostro Paese entro il prossimo anno, garantendo un enorme miglioramento per una patologia epidemiologicamente così importante nel mondo occidentale (attualmente è la terza causa di morte e la prima causa di invalidità). Le sperimentazioni dell'ultimo decennio hanno però già ampiamente dimostrato che la sola trombolisi enzimatica (l'rtPA, appunto) innalza di poco la quota di pazienti con remissione clinica parziale o totale (circa il 30%; solo il 25% se si considera il tasso di “ricanalizzazione” angiografica dell'arteria cerebrale occlusa). L'abbinamento degli ultrasuoni (utili quindi non solo per una valutazione emodinamica esaustiva non invasiva e ripetibile al letto del paziente od al DEA) può garantire un'importante contributo terapeutico. Con il gruppo ELIGIBLE abbiamo concluso quest'anno uno studio riguardante la valutazione neurosonologica di 89 pazienti consecutivi ricoverati per stroke ischemico acuto, dimostrando che la valutazione neurosonologica in acuto (con ecocolordoppler TSA ed ecocolordoppler transcranico TCCD) permette un rapido ed attendibile inquadramento emodinamico sovrapponibile all'indagine angiografica. Questo studio ha inoltre confermato che tale indagine strumentale (ecoTSA e TCCD) fornisce sufficienti informazioni per l'eventuale scelta del trattamento in acuto (trombolisi con rtPA). Il lavoro ha confermato i risultati di Allerdorfer e collaboratori pubblicati nel 2006 su *Lancet Neurology* ed è stato pubblicato su *Cerebrovascular Disease*. Nei prossimi anni il Gruppo Eligible prevede di realizzare sperimentazioni multicentriche sulla trombolisi “bridge” e sulla sonotrombolisi. Il primo progetto si occuperà della trombolisi con eventuale prosecuzione loco-regionale in caso di iniziale insuccesso della trombolisi sistemica per via endovenosa: dopo 30' è dimostrato che la trombolisi sistemica non ha più ulteriore efficacia, per cui, ha senso, in quei pazienti in cui non si sia realizzata una sostanziale “ricanalizzazione”, passare alla trombolisi loco-regionale per cateterismo emodinamico con quanto rtPA non è stato ancora infuso. Il secondo progetto prevede di testare la cosiddetta sonotrombolisi. In quest'ultimo caso, l'ecocolordoppler transcranico (TCCD), viene in prima istanza utilizzato per individuare ecograficamente l'arteria cerebrale occlusa e poi diventa un'ausilio terapeutico, continuando l'insonazione per almeno 1 h. Esiste infatti già da tempo la dimostrazione sia in vitro che su modello animale ed infine su uomo, dell'efficacia e sicurezza di abbinamento di trombolisi enzimatica (infusione e.v. di rtPA) e applicazione protratta di ultrasuoni con ecocolordoppler transcranico (sonotrombolisi). Gli ultrasuoni (US) non favorirebbero la lisi dei trombi per semplice azione meccanica ma tramite il meccanismo della cavitazione acustica: si tratta della formazione di microbolle e poi microcorrenti ematiche che da una parte spingono l'rtPA sulla superficie del trombo e poi collassano/esplodono al suo interno. Tale filone di ricerca si propone anche di evidenziare il beneficio “sonotrombolitico” delle microbolle di ecocontrasto, routinariamente utilizzate come ecoamplificatori, ma particolarmente utili nel potenziare esponenzialmente la sonotrombolisi (anche di questo esiste ampia e recente letteratura scientifica).

3) Nel frattempo, prosegue l'impegno relativo alla fisiopatologia della pervietà del forame ovale cardiaco (**PFO**). Si tratta di una diffusa alterazione cardiaca che corrisponde alla mancata saldatura tra septum primum e secundum a livello del setto interatriale del cuore. Tale alterazione determina una minima soluzione di continuo e, talvolta, anomali shunt circolatori con sangue venoso che si immette direttamente nel circolo arterioso. Sebbene le casistiche autoptiche stimino una prevalenza della pervietà del forame ovale (PFO) nel 27% circa della popolazione generale con shunt cardiaci "minimali" se non insignificanti, essa è presente in una quota meno rilevante della popolazione generale con dimensioni ben più elevate (3 – 4%). Le metanalisi della letteratura internazionale hanno dimostrato che in questi casi si eleva significativamente la frequenza di emicrania, soprattutto con aura, ed il rischio potenziale di stroke (anche di 15 volte). In questi ultimi anni abbiamo raccolto un'importante casistica di oltre 700 pazienti che sono stati sottoposti ad ecocolordoppler transcranico. Tale esame strumentale permette di eseguire una diagnosi pressoché certa di PFO. Sulla base di quest'esperienza è stato realizzato un gruppo interdivisionale che coinvolge la Divisione II Cardiologia dell'Ospedale di Novara (Dr. S. Bongo ed alcuni suoi collaboratori, Dr.ssa Rosso e Dr. Rizzotti) per la conferma ecocardiografica e l'eventuale intervento di chiusura per cutanea del difetto. Si tratta di un'esperienza originale di collaborazione che ha pochi eguali sul nostro territorio nazionale (nel primo anno sono stati sottoposti all'intervento una trentina di pazienti). Il prossimo obiettivo è la ricerca di un possibile marker biologico che contraddistingua i pazienti PFO+ a maggior rischio di stroke (lipoproteina A?, lupus anticoagulant?).

4) Più recente è la collaborazione con la Clinica Cardiologia (Prof Marino, Dr De Luca) che prevede la valutazione con ecocolordoppler dello spessore dello strato intimo-mediale (**I.M.T.**: intima media thickness), ossia lo spessore dello strato intimo-mediale del tratto distale dell'arteria carotide comune, CCA) di tutti i pazienti sottoposti a coronarografia presso il Servizio di Emodinamica della Clinica Cardiologia di Novara diretta dal Prof Marino. L'IMT è un marker ecografico di aterosclerosi polidistrettuale da tempo utilizzato nei trial clinici di grande utilità anche perché si tratta di una variabile continua, potendosi rilevare minime variazioni da paziente a paziente e, negli stessi pazienti a distanza di tempo. Tutti i pazienti vengono inoltre studiati con un esteso protocollo bioumorale con particolare riguardo a marker di aterosclerosi. Oltre a ciò noi eseguiamo una rilevazione del macrocircolo intracranico per escludere/individuare eventuali stenosi intracraniche, che in letteratura sono riportate essere più frequenti nei pazienti coronaropatici.

Quanto detto precedentemente testimonia un impegno su diversi ed importanti fronti, principalmente in relazione allo studio della patologia aterosclerotica, e, in particolare, con attenzione alle vasculopatie cerebrali sia per la loro diagnosi e trattamento in acuto che per quanto attiene la sperimentazione di trattamenti alternativi capaci favorire una migliore gestione degli esiti funzionali che minano ancora oggi la qualità di vita dei pazienti con pregresso stroke ischemico.

ATTIVITA'FORMATIVA

- Clinica Neurologica Università del Piemonte Orientale (Prof Monaco): attività di neurosonologia (Eco-Color-Doppler TSA e Transcranico) su pazienti ambulatoriali, day-surgery e degenza ordinaria.
- Seminario Prof. Chizzolini: Autoantibodies in systemic sclerosis: from clinical subsets to pathogenetic functions. Novara, 12/1/2007
- Seminario Dott M. Mondini: Autoanticorpi e sclerodermia. Novara, 2/2/07.
- Seminario Prof Pagani: La valutazione del controllo nervoso della circolazione in clinica: dalla teoria alle applicazioni pratiche. Novara 22/2/2007.
- Seminario Dott. Galeri: Casi clinici di riserva coronarica con doppler transtoracico. Novara, 7/3/2007

SEZIONE 2:

CORSI FREQUENTATI (per ciascun anno del corso)

- Corso di Inglese (Prof . C. Irving-Bell)
- Corso di Statistica (Prof Magnani)

CONGRESSI FREQUENTATI (elenco completo: denominazione congresso, sede, data)

- 1) Congresso S.I.S.C.-Società Italiana Studio Cefalee – Sez. Piemonte – Liguria – V. Aosta, 16 giugno 2007, Torino.
- 2) 12 Meeting of the European Society of Neurosonology and Cerebral Hemodynamics, 26 – 29 maggio 2007, Budapest.
- 3) Congresso nazionale SISC: dalla ricerca alla clinica, 27-29 settembre 2007, Pavia.

COMUNICAZIONI A CONGRESSI (elenco completo: autori, titolo, denominazione congresso, sede, data)

A) Comunicazioni presentate personalmente (orali o poster)

1) Congresso ANEURISMA DEL SETTO INTERATRIALE (ASA) E PERVIETA' DEL SETTO INTERATRIALE (PFO) CORRELAZIONE CON STROKE ED EMICRANIA. **Relazione su "Emicrania e Pervietà del Forame Ovale"**, Castello di Angera, 30 marzo 2007.

2) II Corso di aggiornamento nazionale ECO-COLOR-DOPPLER TRANSCRANICO "The Neurosonology of the intracerebral vessels and parenchima", 8-9 giugno 2007, San Benedetto del Tronto: **relazione ad invito su "La Sonotrombolisi"**.

3) Corso Ecocolordoppler-Ecografia con MDC, Novara 26 – 28 Marzo 2007 – Attività Didattica Clinica Radiologica di Novara 2007. **Docente parte teorico-pratica su ecocolordoppler transcranico.**

4) XXIII Corso di Emodinamica, Castello di Briona, 1 – 2 dicembre 2006. **Relazione ad invito su "Emicrania e PFO"**.

5) Corso Teorico – Pratico di gestione dei pazienti in Chirurgia Vascolare. I Edizione (15 maggio 2007), II Edizione (17 settembre 2007). **Relazioni su: "La patologia carotidea: fisiopatologia e clinica"; "Indicazioni terapeutiche mediche"**, Corso organizzato da Divisione di Chirurgia Vascolare di Novara.

6) Congresso S.I.S.C.-Società Italiana Studio Cefalee – Sez. Piemonte – Liguria – V. Aosta, Torino, 16 giugno 2007. **Relazione ad invito su "Emicrania e PFO"**.

7) Corso Nazionale S.I.N.V. "Mezzi di contrasto. Per fusioni-Ictus cerebrale ed rtPA sequenziale. Aneurismi e MAV. Tumori cerebrali e trattamento con HIFU", Reggio Emilia, 24-25 settembre 2007. **Relazione ad invito su "La Sonotrombolisi, update della letteratura"**.

8) *Corso Clinico Scientifico “Approccio Clinico al paziente con rischio cerebrocardiovascolare”*. Relazione su **“Lo stroke ischemico”**. *Tutore sessioni pratiche*. Novara, 19 settembre 2006.

9) Congresso Nazionale S.I.S.C., **Relazione** su “Emicrania e PFO”, Pavia, 27 settembre 2007.

B) Altre comunicazioni

- 1) **Coppo L**, Bolamperti L, Cavallini M, Savio K, Ravagnani M, Caputo S, De Campora P, Cerin F, Monaco F. Diagnosis of Patent Foramen Ovale: Diagnostic Correlation Between C-TCCD and 3D Echocardiography. *Cerebrovascular diseases*. 2006. 21 (suppl 3): 1-70.
- 2) **Coppo L**, Savio K, Ferraro S, Bolamperti L, Ravagnani M, Caputo S, Roggia F, Monaco F. Natriuretic peptides in the assessment of atrial septum stress in patients with patent foramen ovale. *Neurological Sciences*, 2006; Supplement - Vol 27.
- 3) **Coppo L**, Bolamperti L, Savio K, Caputo S, Ravagnani M, Roggia F, Monaco F. Transcranial Color-Coded Duplex Sonography in the evaluation of vertebral artery dissection: 2 cases report. *Neurological Sciences*, 2006; Supplement - Vol 27.
- 4) **Coppo L**, Di Terlizzi M, Bolamperti L, Savio K, Ravagnani M, Caputo S, De Campora P, Cerin G, Roggia F, Cavallini M, Carriero A, Monaco F. Diagnosis of patent foramen ovale: diagnostic correlation between C-TCCD, 3D echocardiography and contrast-enhanced dynamic MRI. *Neurological Sciences*, 2006; Supplement - Vol 27.
- 5) **Coppo L**, Bolamperti L, Savio K, Ravagnani M, Caputo S, Mortara F, Roggia F, Cavallini M, Monaco F. Assessment of dural arteriovenous fistula by transcranial color coded duplex sonography: case report. *Rivista Italiana di Neurobiologia*. 2006; 1 (Suppl) 135.
- 6) Aralda D, **Coppo L**, Rizzotti M, Prando MD, Rossi L, Rosso R, Savio K, Ravagnani M, Bongo AS. Stroke criptogenetico: percorso diagnostico mediante doppler transcranico e transesofageo. Studio di 338 pazienti. *Giornale Italiano di Cardiologia*, 2006; Vol 7 Suppl 1-5.
- 7) Ravagnani M, **Coppo L**, Bolamperti L, Savio K, Caputo S, Roggia F, Monaco F. Valutazione del PFO mediante TCCD in 118 pazienti emicranici : descrizione patterns clinici e confronto con altre metodiche. www.strokeforum.org/stroke2007.
- 8) K. Savio, M. Ravagnani, Caputo S., **Coppo L**, Bolamperti L, Reggiani M, Pettinaroli R, Roggia F, Bettucci D, Monaco F. Patent foramen ovale and transcranial echo-color-doppler in 160 migraine patients: comparison with other tools. *Neurological Sciences*, 2007; Supplement
- 9) **L. Coppo**, L. Bolamperti, M. Ravagnani, K. Savio, S. Caputo, D. Bettucci, F. Monaco Patent Foramen Ovale And White Matter Lesions In Migraine With Aura. *Neurological Sciences*, 2007; Supplement
- 10) Savio K, Bolamperti L, **Coppo L**, Ravagnani M, Caputo S, Monaco F. Patent Foramen Ovale and amnesia. *Neurological Sciences*, 2007; Supplement
- 11) **L. Coppo**, S. Caputo, L. Bolamperti, M. Ravagnani, K. Savio, F. Monaco. Prevalence of patent foramen ovale and stroke. *Neurological Sciences*, 2007; Supplement.
- 12) K. Savio, S. Caputo, L. Bolamperti, **L. Coppo**, M. Ravagnani, M. Reggiani, R. Pettinaroli, F. Monaco. The fetal variant of the circle of Willis and occipital lobe infarct: a transcranial Doppler study. *Neurological Sciences*, 2007; Supplement.

ARTICOLI SCIENTIFICI PUBBLICATI NEL CORSO DEL DOTTORATO (elenco completo):

- Malferrari G, Bertolino C, Casoni F, Zini A, Sarra VM, Sanguigni S, Pratesi M, Lochner P, **Coppo L**, Brusa G, Guidetti D, Cavuto S, Marcello N for the Eligible Group and SINV Group. The Eligible Study: Ultrasound Assessment in Acute Ischemic Stroke within 3 Hours. *Cerebrovasc Dis* 2007;24(5):469-76.

- Malferrari G, Sanguigni S, Accorsi F, Bertolino C, Casoni F, **Coppo L**, de Campora P, Lochner P. Manuale “ECO COLOR DOPPLER TRANSCRANICO – Testo/Atlante per la formazione del in Neurosonologia. Mattioli 1885 Editore, Parma, dicembre 2006.

Co-autore Capitolo 9, “Patologie Cardioemboliche”.

Autore Capitolo 10, “Sonotrombolisi: prospettive terapeutiche dell’utilizzo degli ultrasuoni nello stroke ischemico”.