

## STUDIO DI VALIDAZIONE DI UNO STRUMENTO DI QUALITA' DELLA VITA PER I PAZIENTI CON SCLEROSI MULTIPLA: TRADUZIONE/ADATTAMENTO E VALIDAZIONE CLINICA DELL'MSQOL-54, ED INDAGINE TRASVERSALE DI POPOLAZIONE

A. Solari

*Laboratorio di Epidemiologia, Istituto Nazionale Neurologico "C. Besta", Milano*

La traduzione/adattamento culturale e la validazione clinica del questionario multiple sclerosis quality of life 54 (MSQOL-54) sono stati completati nel 1998, ed i risultati sono pubblicati (J Neurol Neurosurg Psych 1999;67:158-162). L'MSQOL-54 costituisce ad oggi l'unico strumento di qualità della vita specifico per i pazienti con sclerosi multipla (SM) validato per la popolazione italiana; il questionario è già impiegato in studi osservazionali e trial terapeutici.

L'indagine di popolazione ha avuto luogo nel corso dell'ultimo anno, con le seguenti modalità: nel gennaio 1999 il Servizio Sanitario Regionale (SSR) ha fornito i dati relativi ai pazienti residenti nella provincia di Milano esentati dalla spesa sanitaria poiché affetti da SM. Su un totale di 1350 pazienti di età > 18 anni ne sono stati selezionati 400, mediante un programma computerizzato di generazione di numeri pseudo-casuali. Nel periodo marzo-giugno a ciascun individuo del campione selezionato è stato spedito il questionario MSQOL-54 nella versione diretta al paziente ed in quella per il "proxy", unitamente ad un breve questionario per la rilevazione di informazioni anagrafiche e cliniche. I questionari erano allegati ad una lettera che illustrava le finalità dello studio, le modalità di selezione del paziente, e lo invitava a partecipare all'indagine. Era inoltre presente uno spazio per eventuali commenti o richieste da parte del paziente stesso. La lettera chiedeva inoltre al paziente di consegnare la busta contenente la versione "proxy" dell'MSQOL-54 alla persona che egli considerava più vicina. Il paziente era inoltre invitato a contattare telefonicamente il responsabile dello studio per eventuali richieste di chiarimenti o di aiuto nella compilazione. Una busta pre-indirizzata ed affrancata era allegata per la restituzione dei questionari compilati.

Sono pervenuti 255 questionari (64%); otto pazienti (2%) hanno cambiato indirizzo e non sono stati rintracciati; 137 questionari (34%) non sono stati rispediti. Dei 255 questionari rispediti, 4 (1%) erano relativi a pazienti deceduti (incidente automobilistico [un paziente]; leucemia linfocitaria cronica [un paziente]; causa imprecisata [due pazienti]). Era presente una misdiagnosi: un uomo di 63 anni affetto da sclerosi laterale amiotrofica. Quattro pazienti (27%) non hanno rispedito il questionario MSQOL-54 "proxy". Entro la fine di ottobre 1999 saranno completate le analisi dei questionari, il confronto delle caratteristiche anagrafiche dei pazienti che hanno aderito allo studio con quelle dei non-rispondenti, e la valutazione del grado di concordanza tra le risposte fornite dai pazienti e quelle dei "proxy". Al fine di incrementare la percentuale di risposta il protocollo dello studio prevedeva un contatto telefonico ed il re-invio dei questionari ai non-rispondenti. Abbiamo tuttavia ritenuto di non procedere a questa fase della ricerca per tutelare il diritto individuale alla riservatezza. Riteniamo infine che una percentuale di risposta "spontanea" dei 64% denoti un atteggiamento favorevole verso la partecipazione a ricerche epidemiologiche nel nostro campione di adulti affetti da SM.

## VALIDATION OF A HEALTH-RELATED QUALITY OF LIFE INVENTORY FOR MULTIPLE SCLEROSIS PATIENTS: TRANSLATION/ADAPTATION AND CLINICAL VALIDATION OF THE MSQOL-54, AND CROSS-SECTIONAL POPULATION STUDY

A. Solari

*Laboratorio di Epidemiologia, Istituto Nazionale Neurologico "C. Besta", Milano*

The translation/adaptation and clinical validation of the MS quality of life 54 (MSQOL-54) were in 1998, and results have been published (J Neurol Neurosurg Psych 1999;67:158-162). The MSQOL-54 represents the only quality of life inventory specific for multiple sclerosis (MS) now available for Italian patients, and it has already been employed in observational studies and in clinical trials.

The population study took place in the last year, and study phases are briefly summarised: In January 1999 we received from the Regional Health Service the file containing data on individuals with a MS diagnosis living in the province of Milan. Out of 1350 patients aged > 18 years, 400 patients were randomly selected. Between March and June each subject in the study sample was sent the MSQOL-54 questionnaire, the proxy version of the questionnaire, and a sociodemographic and medical questionnaire. These instruments were accompanied by a letter explaining the study and the importance of participation, and by a blank page in which patients were invited to provide further comments on the research. Patients were asked to fill in the MSQOL-54 and the sociodemographic and medical questionnaire, and give the envelope containing the proxy version of the MSQOL-54 questionnaire to his/her care (liver (if available)). A telephone number was provided for those patients requiring further information on the study or help in filling in the questionnaires. Patients were then required to send all the questionnaires in a prepaid envelope to our Institute.

We received 255 questionnaires (64%); eight patients (2%) had changed address and were untraceable; and 137 questionnaires (34%) were not sent back. Among the 255 received questionnaires, 4 (1%) were sent to individuals who had died (car accident [one patient]; chronic lymphocytic leukemia [one patient]; unspecified cause [two patients]). There was one misdiagnosis, a 63 years old man who had amyotrophic lateral sclerosis. Four patients (2%) had no proxy informant.

Analysis of the questionnaires, comparison of characteristics of responders and non-responders, and assessment of agreement between patient and proxy scores is now ongoing, and detailed results will be available by the end of October, 1999. In order to increase response rate, in the study protocol non-attenders were to be contacted by phone and receive a further copy of the questionnaires. We decided not to carry out this part of the study in order to respect the individual's right to privacy and integrity. Furthermore, a spontaneous response rate of 64% denotes a positive attitude toward research participation in our adult MS population.

## LA GENETICA DELLA SCLEROSI MULTIPLA. UNO STUDIO MULTICENTRICO DI LINKAGE, ASSOCIAZIONE E CONCORDANZA IN GEMELLI IN ITALIA

*R. Tosi per il Gruppo Italiano di Studio della Genetica della Sclerosi Multipla\**

Il Progetto prevedeva tre approcci dei quali vengono riportati separatamente i risultati ottenuti:

1-ANALISI DI LINKAGE. Nei primi due anni del progetto è stata condotta un'analisi di linkage su 69 famiglie con almeno due affetti (ASP) da cui si sono evidenziate alcune regioni che mostravano evidenze anche deboli di linkage, soprattutto 2p11, 5p15, 5q12, 7p15.2, 17q12, 22q13. Si è tuttavia deciso di non continuare con questo approccio poiché il potere del test si è rivelato inadeguato a evidenziare geni a effetto fenotipico ridotto come quelli che, giudicando a posteriori, sono coinvolti nella MS. Lo sforzo notevole per la raccolta di ulteriori famiglie ASP sembra quindi sproporzionato alla sua utilità. Pertanto, nell'ultimo anno il progetto è stato proseguito con un'analisi di associazione con TDT in famiglie con un singolo affetto (simplex). 2-ANALISI DI ASSOCIAZIONE. I dati ottenuti nelle 69 famiglie ASP sono stati analizzati anche con TDT. Dieci microsatelliti, in 2p11, 3p14, 7p15.2, 7q11.23, 7q31.31, 12q23.2, 17q12, 19q13.13 e 19q13.33 hanno mostrato risultati positivi e sono stati rianalizzati su due serie di famiglie simplex (100 sarde e 54 continentali). Solo il microsatellite D19S220 nella regione 19q13.13 mostrava ancora un TDT significativamente deviato. Si sono quindi selezionati altri 4 microsatelliti localizzati nell'ambito di 0.5 cM da D19S220 e questi sono stati analizzati con tutte le famiglie simplex, compresa una ulteriore serie di 100 famiglie sarde. L'analisi TDT ha mostrato che 3 marcatori adiacenti hanno una trasmissione deviata (Trasmissione  $\approx 60\%$ ,  $p < 0.05$ ) che non si osserva nei fratelli sani. Questi dati suggeriscono che in 19q13.13 sia presente un gene di suscettibilità MS e incoraggiano un'analisi ulteriore di questa regione. Nelle stesse famiglie non abbiamo confermato l'associazione dell'allele 49G del gene CTLA-4 riportata nella popolazione scandinava.

Il progetto si proponeva anche l'analisi di un'altra regione, 5p11-q13, selezionata sulla base dell'omologia con una regione eae-linked nel topo e di dati di linkage di famiglie inglesi e finlandesi. L'analisi di associazione prevede la disponibilità di un numero più alto possibile di marcatori nella regione. Con analisi di heteroduplex mediante DHPLC abbiamo identificato 28 dimorfismi (SNP) nei geni espressi. Aggiungendo quelli pubblicati da altri gruppi, sono ora disponibili 55 SNPs, a una distanza media di 1cM. Inoltre con DHPLC sono stati cercati polimorfismi nei 10 esoni e nelle sequenze introniche fiancheggianti di un gene candidato nella stessa regione, GLAST-1 o EAAT1, che codifica per il trasportatore dei neurotrasmettitori eccitatori glutammato e aspartato, è espresso esclusivamente nel cervello e ha un aumento di espressione nelle placche di demielinizzazione di pazienti MS. Abbiamo identificato due dimorfismi uno nell'introne 2 e l'altro nell'introne 8. L'analisi di associazione di molti marcatori in un numero elevato di pazienti comporta una mole di lavoro inaccettabile. Abbiamo perciò scelto di utilizzare un'analisi di associazione su pools di DNA di pazienti e di controlli anziché su campioni singoli, secondo il metodo introdotto recentemente da Barcellos et al. (Am.J.Hum.Gen 1997,61,73) per microsatelliti. Accoppiando la discriminazione dei due alleli con primer extension e la rilevazione quantitativa con DHPLC abbiamo potuto adattare il metodo all'analisi di SNPs. Prevediamo che questo nuovo approccio darà un sostanziale impulso all'analisi di associazione nelle due regioni candidate che abbiamo selezionato. 3-STUDIO DI CONCORDANZA NEI GEMELLI. E' stato possibile effettuare uno studio di concordanza nei gemelli incrociando gli elenchi nominativi di pazienti affetti da SM con il registro della popolazione gemellare italiana al fine di identificare individui gemelli affetti da SM. Circa 20.000 pazienti con una diagnosi di SM (18.000 dall'Italia continentale e 2000 dalla Sardegna) sono stati individuati e 15.852 sono stati incrociati con i nominativi del registro. 103 coppie di gemelli (13 dalla Sardegna e 90 dall'Italia continentale) sono state identificate. Un'analisi ad interim dei risultati ha mostrato un tasso di concordanza nei gemelli MZ considerevolmente inferiore a quello riportato nella maggior parte degli altri studi.

\* P. Momigliano Richiardi (Novara), M.G. Marrosu (Cagliari), L. Massacesi (Firenze), M. Salvetti (Roma), M. Trojano (Bari), D. Gambi (Chieti), A. Quattrone (Catanzaro)

## THE GENETICS OF MULTIPLE SCLEROSIS. A MULTICENTER FAMILY-BASED STUDY OF LINKAGE, ASSOCIATION AND TWIN CONCORDANCE IN ITALY.

R. Tosi *per il Gruppo Italiano di Studio della Genetica della Sclerosi Multipla\**

The research project included three approaches the progress of which is separately presented:

**1-LINKAGE ANALYSIS.** During the first two years we performed a linkage analysis on 69 families with at least two affected sib pairs (ASP) that highlighted some genomic regions showing hints of linkage, i.e. 2p11, 5p15, 5q12 7p15.2, 17q12,22q13. However we decided not to further proceed with this approach since the power of the test is not adequate to detect genes of low phenotypic effect such as those which, as judged *a posteriori*, are involved in MS. Thus, the burden of the collection of additional ASP families is not proportional to their usefulness and further studies were performed exclusively by TDT association analysis on families with a single affected sib (simplex families). **2-ASSOCIATION ANALYSIS.** Data obtained in the 69 ASP families were also analysed by TDT. Ten microsatellites, in 2p11, 3p14, 7p15.2, 7q11.23, 7q31.31, 12q23.2, 17q12, 19q13.13 and 19q13.33, gave positive results and were re-tested in two sets of 100 Sardinian and 54 Continental simplex families. Only microsatellite D19S220 mapping in 19q13.13 still showed a significantly deviated TDT. Four additional microsatellites mapping within 0.5 cM from D19S220 were tested in all simplex families, including an additional set of 100 Sardinian families. Three adjacent markers showed by TDT a significantly distorted transmission (Transmission ratio  $\approx 60\%$ ,  $p < 0.05$ ) to the patients but not to their normal siblings. These data suggest the presence of an MS susceptibility gene in 19q13.13 and prompt a more detailed analysis of this region. In the same families we were not able to replicate the association of the 49G CTLA-4 allele reported in the Scandinavian population. A further aim of the project was to perform an association analysis in the 5p tel-q13 region, selected on the basis of its homology with a mouse EAE-linked region and of linkage data in British and Finnish families. This required first the identification of as many as possible polymorphic markers in the region. By heteroduplex analysis with DHPLC we identified 28 single nucleotide polymorphisms (SNPs) in expressed genes. These, added to SNPs published by other groups, make available a series of 55 SNPs at a mean distance of about 1 cM from one another. Moreover, by DHPLC we screened for polymorphisms the 10 exons and flanking intronic sequences of a candidate gene in this region, GLAST-1 or EAAT1, that codes for a transporter of the excitatory amino acids glutamate and aspartate. This gene is expressed exclusively in the brain and its expression is increased in MS demyelination plaques. We identified two SNPs in introns 2 and 8 respectively. The association analysis of many markers in a high number of patients requires an unacceptably high working load. We decided therefore to set up an association test utilising patient and control DNA pools rather than single samples, as recently proposed by Barcellos et al. (*Am.J.Hum.Gen* 1997,61,73) for microsatellites. By coupling allele discrimination by primer extension and quantitative detection by DHPLC we have been able to adapt this approach to SNP analysis. By this approach, it will be possible to accelerate substantially the association analysis and to extend it to many markers in the 19q13 and 5p14-12 candidate regions. **3-TWIN CONCORDANCE STUDY.** We performed a concordance rate study of MS in Italian twins. The Italian twin registry was matched with centralized medical databases (MS Centers, hospital discharges) in order to select individuals with MS. So far, 20.000 patients with a diagnosis of MS (18.000 from continental Italy and 2.000 from Sardinia) have been identified and 15.852 were matched against the twin database. We identified 103 twin pairs (90 from continental Italy and 13 from Sardinia). An ad interim analysis of the results shows a concordance rate in MZ twins considerably lower than expected from the majority of the published studies.

---

\* P. Momigliano Richiardi (Novara), M.G. Marrosu (Cagliari), L. Massacesi (Firenze), M. Salvetti (Roma), M. Trojano (Bari), D. Gambi (Chieti), A. Quattrone (Catanzaro)

## **SCLEROSI MULTIPLA BENIGNA E MALIGNA: CARATTERIZZAZIONE DI DUE FORME CLINICHE DIFFERENTI**

M. Trojano, I.L. Simone, C. Avolio, F. De Robertis, M. Liguori, G.B. Zimatore, C. Tortorella, M. Ruggieri, P. Livrea

*Dipartimento di Scienze Neurologiche e Psichiatriche, Università degli studi di Bari*

Recenti studi hanno dimostrato un'ampia eterogeneità di decorsi della Sclerosi Multipla (SM) associata a diversi patterns di danno tissutale ed immunopatologico. Un'alterazione dello stato metabolico cerebrale, caratterizzato da una riduzione dell'N-acetil Aspartato (NAA) e da un'aumento della Colina (Cho) sono stati dimostrati con tecniche di spettroscopia protonica (1H-RMS) nella sostanza bianca apparentemente normale (NAWM) sia in zone limitrofe che in zone distanti dalle placche di demielinizzazione. Un decremento dell'NAA, marker di danno e/o disfunzione assonale sembra essere maggiormente evidente nella NAWM di pazienti con maggiore durata o più severo decorso di malattia. Il principale scopo di tale studio è quello di valutare in due gruppi di pazienti affetti da SM a decorso rispettivamente benigno e maligno una serie di parametri di infiammazione, danno di barriera, e danno assonale utilizzando: a) un'analisi combinata di risonanza magnetica per immagini (RMI) e 1H-RMS e b) l'analisi del RNA messaggero del TNF $\alpha$  espresso nelle cellule mononucleate periferiche.

Un totale di 160 pazienti sono stati arruolati nello studio: 109 erano classificati come SM benigne (durata di malattia >di 10 anni, EDSS <di 3.0) e 51 come maligne (durata di malattia <10anni, EDSS>6). E' stato condotto uno studio combinato di RMI e di 1H-RMS in 13 pazienti: 9 con decorso benigno [durata di malattia: 17.5 (range: 11.4–27.3); EDSS: 2.0 (range: 1.0-3.0)] e 4 con decorso maligno [durata di malattia: 9.0 (range: 8.0-10.0), EDSS 6.5 (6.0-7.0)]. Il decorso di malattia era recidivante-remittente in tutte le forme benigne e secondariamente progressivo in quelle maligne. Il sistema funzionale più frequentemente coinvolto all'esordio di malattia era il sistema visivo nelle forme benigne (33%) e quello sensitivo nelle forme maligne (50%). Gli spettri protonici sono stati acquisiti da singoli volumi cerebrali localizzati nella NAWM frontale di tutti i pazienti. Il pattern metabolico delle forme benigne e maligne era confrontato con quello trovato in 22 pazienti senza patologie del sistema nervoso centrale e senza alterazioni di segnale alla RMI convenzionale.

Nessuna differenza dei rapporto Cho/Cr and NAA/Cho sono state trovate nei due gruppi di pazienti studiati quando confrontati fra loro e con i controlli neurologici. Le SM benigne presentavano un normale rapporto NAA/Cr, mentre le forme maligne erano caratterizzate da una riduzione del rapporto NAA/Cr nella NAWM rispetto ai controlli neurologici (Mann-Whitney U test:  $p=0.05$ ). Nessuna significativa correlazione è stata trovata fra il decremento dell'NAA e il punteggio EDSS ( $r: -0.44$ ;  $p=0.01$ ). I nostri dati preliminari suggeriscono che nessuna alterazione metabolica caratterizza la NAWM dei pazienti a decorso benigno di malattia, mentre un decremento dell'NAA caratterizza le forme maligne. Questi dati confermano i dati di letteratura relativi alle forme benigne che evidenziano un risparmio della NAWM in questi pazienti, mentre suggeriscono un danno assonale nella NAWM dei pazienti con decorso maligno.

## **BENIGN AND MALIGNANT MULTIPLE SCLEROSIS: CHARACTERIZATION OF TWO FULLY DIFFERENT CLINICAL FORMS**

M. Trojano, I.L. Simone, C. Avolio, F. De Robertis, M. Liguori, G.B. Zimatore, C. Tortorella, M. Ruggieri, P. Livrea

*Dipartimento di Scienze Neurologiche e Psichiatriche, Università degli studi di Bari*

Several recent studies demonstrated a wide heterogeneity of Multiple Sclerosis (MS) courses associated with different dominant patterns of tissue damage and immunopathology. An abnormal biochemical state, characterized by N-acetyl Aspartate (NAA) reduction, and Choline (Cho) increase has been found by proton magnetic resonance spectroscopy (1H-MRS) in the NAWM both adjacent and distant from MS plaques. The decrease of NAA, marker of axonal damage and or dysfunction, seems to be more evident in the normal appearing white matter (NAWM) of patients with longer disease duration or with more severe disease course or disability. The main aim of our project was to evaluate in the two groups of benign and malignant MS several parameters of inflammation, blood brain barrier damage and axonal damage: by using combined MR imaging (MRI) and 1-HMRS investigations.

One hundred and sixty MS patients were included in the study: 109 were identified as benign MS (disease duration higher than 10 years and EDSS score lower than 3.0) and 51 as malignant MS (disease duration was lower than 10 years, and EDSS was higher than 6.0). A combined MRI and 1H-MRS study was performed on 13 of these MS patients: 9 patients had a benign course [median disease duration: 17.5 (range: 11.4–27.3); median EDSS: 2.0 (range: 1.0-3.0)] and 4 had a malignant course [disease duration: 9.0 (range: 8.0-10.0), EDSS 6.5 (6.0-7.0)]. Disease course was relapsing-remitting (RR) in benign MS, whereas it was secondary progressive (SP) in malignant MS. The most frequent functional system at onset was the visual system (33%) in benign MS and the sensitive system (50%) in malignant MS. Proton spectra were acquired from brain single volume of interest (VOI) localized on frontal NAWM of MS patients. Metabolic pattern of both benign and malignant MS was compared with that found in 22 patients without central nervous system disease and without MRI abnormalities defined as neurological controls.

No differences in Cho/Cr and NAA/Cho ratios were found between the two population of MS studied and neurological controls. No changes of NAA/Cr were found in benign MS, whereas malignant MS were characterised by a reduction of NAA/Cr in the NAWM in comparison to neurological controls (Mann-Whitney U test:  $p=0.05$ ). No significant correlation was found between NAA levels in the NAWM of MS patients and EDSS score ( $r=-0.44$ ,  $p=0.1$ ). Our preliminary data suggest that no metabolic changes occur in the NAWM of benign MS patients, whereas an NAA reduction seems to characterise the malignant forms. These data confirm the previous reports of literature suggesting a “plaque-limited” pathology in benign MS and suggest an axonal pathology affecting MS brain distant from MS plaques in malignant MS.

**INDICE DEGLI AUTORI**

***AUTHOR INDEX***

Abbruzzese M.	127, 128
Accapezzato D.	121, 122
Adorini L.	31, 32, 105, 106
Agresti C.	31, 32, 73, 75
Aimo G.	155, 157
Albertinazzi C.	61, 62
Aloe L.	3, 29, 30
Aloisi F.	3, 31, 32, 35, 36, 105, 106
Amaducci L.	19, 135, 136
Amici C.	119, 120
Antonelli G.	3, 33, 34, 155, 157
Artusio E.	43, 45
Audano L.	137, 138
Avolio C.	77, 78, 175, 176
Bach S.	39, 41
Bagnato F.	33, 34, 163, 164
Ballerini C.	97, 99
Barillaro A.	135, 136
Barnaba V.	4, 35, 36, 121, 122
Barozzi P.	95, 96
Barulli M.R.	37, 38
Basagni C.	37, 38
Bastianello S.	159, 160
Battaglia M.A.	4, 37, 38
Battistini L.	4, 39, 41
Bedin R.	95, 96
Belardo G.	119, 120
Bellone G.	5, 43, 45
Beltrami S.	59, 60
Benfenati F.	5, 47, 48
Ben-Nun A.	127, 128
Bentivoglio M.	5, 49, 50
Bergamasco B.	22, 43, 45, 151, 152, 155, 157
Bergui M.	137, 138, 151, 152
Bernardo A.	31, 32, 73, 75
Bertolotto A.	19, 137, 138
Berzuini C.	149, 150
Betti M.	37, 38
Blasi F.	91, 93
Bomprezzi R.	117, 118
Bonetti B.	6, 51, 52
Bontrop R.	127, 128
Borsellino G.	39, 41
Bortolon F.	37, 38
Bottaretto R.	37, 38
Bozzao L.	19, 139, 140, 163, 164
Bracci A.	37, 38

Bradac G.B.	137, 138, 151, 152
Brogi A.	91, 93
Brok H.	127, 128
Brosnan C.F.	39, 41
Buccafusca M.	37, 38
Burgio V.L.	73, 75
Businaro R.	65, 66
Bussolino F.	6, 53, 54
Butler R.	85, 87
Buttinelli C.	19, 117, 118, 139, 140
Buzzi M.G.	139, 140
Cafè C.	47, 48
Calderaro C.	65, 66
Callea L.	53, 54
Capello E.	127, 128
Capobianco M.	137, 138
Caputo D.	57, 58
Caramia F.	163, 164
Carbone A.	43, 45
Carolei A.	141, 142
Caronti B.	65, 66
Casacchia M.	20, 141, 142
Casetta I.	20, 143, 144
Castello S.	69, 71
Castello A.	137, 138
Catania A.	6, 55, 56
Cattelino A.	61, 62
Cavallaro T.	11, 112
Cavazzuti M.	95, 96
Cazzullo C.L.	57, 58
Cellerini M.	135, 136
Cenci M.	141, 142
Cerbo R.	163, 164
Chelli M.	85, 87
Chersi A.	117, 118
Chiaravalle E.	141, 142,
Chiarugi A.	97, 99
Cialfi A.	141, 142
Cipriani F.	37, 38
Cipriani B.	39, 41
Clerici M.	7, 57, 58
Clivio A.	7, 59, 60
Coccia E.	31, 32
Colombatti M.	51, 52
Colombo M.	81, 82
Colombo B.	145, 147
Colonnese C.	139, 140

Columba-Cabezas S.	105, 106
Comi G.	20, 145, 147, 159, 160
Cosi V.	21, 149, 150
Costantino-Ceccarini E.	11, 91, 93
Costanzo A.	73, 75
Cozzi A.	97, 99
D'Angelo R.	91, 93
D'Antuono M.	47, 48
D'Arcangelo G.	47, 48
de Curtis I.	7, 61, 62
De Fazio G.	77, 78
De Robertis F.	175, 176
De Rosa F.	121, 122
De Simone R.	31, 32
De Stefano N.	153, 154
Di Luzio A.	67, 68
Di Marco P.	33, 34
Di Rosa F.	35, 36
Di Virgilio A.	35, 36
Dianzani F.	33, 34
Dilegge S.	163, 164
Dono M.	81, 82
Durelli L.	21, 151, 152, 155, 157
Elia G.	119, 120
Emanuelli G.	43, 45
Eusebi F.	8, 63, 64
Fabrizi C.	65, 66
Fagian E.	129, 131
Falautano M.	145, 147
Fantozzi G.	37, 38
Fasano A.	77, 78
Fazio C.	37, 38
Federico A.	21, 153, 154
Feltri M.L.	129, 131
Fenzo F.	37, 38
Ferrante P.	57, 58, 59, 60, 123, 124
Ferrante P.	
Ferrante P.	
Ferrari S.	111, 112
Ferrarini M.	81, 82
Ferrero P.	43, 45
Ferrero I.	43, 45
Ferrero B.	22, 151, 152, 155, 157
Fieschi C.	14, 33, 34, 117, 118
Filippi M.	22, 135, 136, 145, 147, 159, 160
Finocchi L.	35, 36
Fiorillo M.T.	121, 122

Francesconi A.	35, 36
Frasconi L.	37, 38
Fruci D.	85, 87
Fusi M.L.	57, 58
Gabrielli I.	123, 124
Galgani S.	39, 41
Gambi D.	173, 174
Gasperini C.	33, 34, 39, 41, 159, 160
Gazzola P.	81, 82
Gentile E.	151, 152
Ghezzi A.	155, 157
Gilardelli D.	61, 62
Giuliani G.	151, 152, 155, 157
Giunti D.	127, 128
Granieri E.	143, 144
Greco G.	85, 87
Guerini F.R.	123, 124
Guglieri P.	37, 38
Guido F.	73, 75
Kong G.-Y.	49, 50
Konze A.	135, 136
Lauro G.M.	8, 65, 66
Leist M.	125, 126
Lenzi G.L.	23, 163, 164
Leocani L.	145, 147
Levi G.	9, 69, 71
Levi A.	8, 67, 68
Levi G.	31, 32
Levrero M.	9, 73, 75
Liguori M.	175, 176
Liuzzi G.M.	9, 77, 78
Livrea P.	77, 78, 175, 176
Luchetti S.	39, 41
Luddi A.	91, 93
Maggi A.	10, 79, 80
Malisan F.	125, 126
Malucchi S.	137, 138
Mancardi G.L.	10, 81, 82, 127, 128, 151, 152, 155, 157
Mancini E.	121, 122
Mancuso C.	101, 102
Marcoli M.	103, 104
Marrosu M.G.	24, 169, 170, 173, 174
Martinelli V.	145, 147
Martinelli F.	145, 147
Martino G.	10, 83, 84
Massacesi L.	11, 19, 24, 85, 87, 97, 99, 135, 136, 151, 152, 173, 174
Matteoli M.	11, 89, 90

Matteucci M.	141, 142
Matyszak M.	107, 109
Maura G.	103, 104
Mazzanti B.	85, 87, 97, 99
Mazzucco S.	85, 87
Medaglini S.	145, 147
Mela C.	141, 142
Meli E.	97, 99
Melli M.	11, 91, 93
Merelli E.	12, 95, 96
Merlo G.	69, 71
Messing A.	129, 131
Micera A.	29, 30
Milano E.	137, 138
Minghetti L.	31, 32
Momigliano Richiardi P.	24, 173, 174
Monizio A.	121, 122
Montanari E.	151, 152, 155, 157
Montesperelli C.	117, 118
Moretti F.	73, 75
Moretto G.	51, 52
Moroni F.	12, 97, 99
Muliere E.	141, 142
Murgia S.B.	143, 144
Mutani R.	137, 138
Natoli G.	73, 75
Navarra P.	101, 102
Nicotera P.	125, 126
Nobile-Orazio E.	151, 152, 155, 157
Oggero A.	151, 152, 155, 157
Onofri F.	47, 48
Orsi L.	43, 45
Paleari L.	69, 71
Pantano P.	163, 164
Papini A.M.	85, 87
Parigi A.	135, 136
Paris S.	61, 62
Pellicanò G.	135, 136
Peng Z.-C.	49, 50
Perna A.	117, 118
Peterson A.	129, 131
Pfeffer U.	69, 71
Pintér C.	59, 60
Pistritto G.	101, 102
Pizzagalli A.	129, 131
Placido R.	39, 41
Possenti R.	67, 68

Pozzilli C.	23, 33, 34, 139, 140, 159, 160, 163, 164, 167, 168
Pozzoli G.	101, 102
Preziosi P.	12, 101, 102
Pugliatti M.	143, 144, 169, 170
Quattrone A.	173, 174
Raiteri M.	13, 103, 104
Ria F.	13, 105, 106
Ricci C.	37, 38
Ricciardi-Castagnoli P.	13, 107, 109
Riccio M.	91, 93
Riccio P.	77, 78, 117, 118
Rinaldi A.M.	67, 68
Ristori G.	39, 41, 117, 118, 121, 122, 139, 140
Rizzuto N.	14, 51, 52, 111, 112
Rocca P.	43, 45
Romani A.	37, 38, 149, 150
Roncella S.	81, 82
Roncione R.	141, 142
Rosati G.	24, 143, 144, 169, 170
Rossi F.	14, 113, 115
Rossi A.	119, 120
Rossi P.	145, 147
Rotunno M.E.	141, 142
Rovaris M.	145, 147, 159, 160
Ruggeri S.	139, 140
Ruggieri M.	175, 176
Sabatini U.	139, 140
Salvetti M.	14, 39, 41, 117, 118, 121, 122, 139, 140, 173, 174
Santacroce M.P.	77, 78
Santi S.	91, 93
Santilio I.	35, 36
Santoro M.G.	15, 119, 120
Saresella M.	57, 58
Scognamiglio P.	35, 36
Serafini B.	31, 32, 35, 36, 105, 106
Simon B.	125, 126
Simone I.L.	175, 176
Siracusa G.	135, 136
Sola P.	95, 96
Solari A.	24, 171, 172
Solaro C.	37, 38
Sormani M.P.	135, 136
Sorrentino R.	15, 121, 122
Sotgiu S.	169, 170
Stegagno C.	51, 52
Strazza M.	91, 93
't Hart B.	127, 128

Taiuti R.	135, 136
Tancredi V.	47, 48
Tarenzi L.	43, 45
Taruscio D.	15, 123, 124
Taveggia C.	129, 131
Tavolato B.	151, 152
Tesoro R.	33, 34
Testi R.	16, 135, 136
Tibaudi D.	43, 45
Ticca A.	143, 144
Tonietti S.	37, 38
Tortorella C.	175, 176
Tosi R.	24, 85, 87, 173, 174
Totaro R.	141, 142
Trabattoni D.	57, 58
Traggiari E.	97, 99
Tramonti D.	39, 41
Trojano M.	25, 77, 78, 173, 174, 175, 176
Turriziani O.	33, 34
Uccelli A.	16, 127, 128
Urnovitz H.	57, 58
Vaccaro R.	37, 38
Vegeto E.	79, 80
Verderio C.	89, 90
Verdun E.	151, 152, 155, 157
Vergelli M.	85, 87, 127, 128
Viselli F.	139, 140
Wrabetz L.	16, 129, 131
Zaffaroni M.	155, 157
Zimatore G.B.	175, 176
Zoraqi G.	123, 124

*Direttore dell'Istituto Superiore di Sanità  
e Responsabile scientifico: Giuseppe Benagiano*

*Direttore responsabile: Vilma Alberani*

*Stampato dal Servizio per le attività editoriali  
dell'Istituto Superiore di Sanità, Viale Regina Elena, 299 - 00161 ROMA*

*La riproduzione parziale o totale dei Rapporti e Congressi ISTISAN  
deve essere preventivamente autorizzata.*

*Reg. Stampa - Tribunale di Roma n. 131/88 del 1° marzo 1988*

*Roma, settembre 1999 (n. 3) 8° Suppl.*

*La responsabilità dei dati scientifici e tecnici  
pubblicati nei Rapporti e Congressi ISTISAN è dei singoli autori*