

a figlio di Streptococco Mutans, nonché per individuare con opportuni esami clinici e microbiologici i soggetti a rischio di carie. Sono stati arruolati un gruppo a trattamento (=40) di donne gravide ed uno a controllo (n = 40) per la sperimentazione della fluoroprofilassi.

Si sono eseguiti rilievi anatomici e funzionali sulla articolazione temporo - mandibolare che hanno permesso di riformulare l'ipotesi di lavoro riguardante la patologia di tale articolazione.

Settore informatizzazione del medico: si sta sviluppando una rete di informatizzazione del medico di base ai fini di indagine e sorveglianza epidemiologica. L'attività si è sviluppata a partire da un complesso di 15.000 utenti del software Informedica Janssen, destinato all'archivio clinico e alla gestione dell'attività medico-professionale. In questo ambito sono stati identificati 5.000 medici di base, che sono stati poi contattati per ottenere l'adesione al Progetto vero e proprio che dovrebbe consentire l'utilizzazione epidemiologica dei dati raccolti. Sono stati identificati oltre 1.000 medici che usano sistematicamente il vecchio software, che sono disponibili a fornire i loro dati in forma anonima per l'indagine epidemiologica e che presentano una distribuzione per età, per sesso e per distribuzione geografica molto soddisfacente. Si è quindi identificata la necessità di modificare il vecchio pacchetto gestionale per renderlo adeguato alla gestione in rete e di standardizzare le procedure diagnostiche e i meccanismi di codifica delle patologie. Tutto ciò rappresenta anche la base per lo sviluppo di una smart card che conterrà le informazioni base di ogni paziente.

Si stanno realizzando meccanismi per collegamenti informatici tra medico di base, ambulatori specialistici ed ospedale. Sono stati analizzati vari tipi di report e di interrogazioni da effettuare su base ambulatoriale e sugli

archivi clinici-ospedalieri, utilizzando un software basato su un linguaggio di quarta generazione e un sistema di integrazione in rete tra ambulatorio specialistico e il sistema di accettazione-dimissione dell'ospedale. È stata avviata la gestione automatica della cartella clinica per pazienti HIV positivi.

Settore osservazionale: è stata definita la metodologia statistica per lo sviluppo di un atlante della mortalità per tumori in Sardegna con la messa a punto di una tecnica bayesiana con l'utilizzazione dell'algoritmo del Gibbs Sampling per l'analisi delle variazioni geografiche.

Ciò rappresenta la premessa per la produzione delle mappe a piccole aree che verrà in futuro rapportata a caratteristiche socio-ambientali. Inoltre, sono stati messi a punto complessi strumenti di rilevazione dati per lo studio epi demilogico su 10.000 donne destinato a raccogliere informazioni sui fattori di rischio cardiovascolare e di altre patologie cronico-degenerative. Un particolare impegno è derivato dalla messa a punto della strumentazione e della procedura per la creazione di una banca biologica, ove conservare campioni di sangue e di urina in azoto liquido a -1960 C.

Ciò consentirà, a distanza di tempo dallo screening, di eseguire studi caso- controllo dove i controlli saranno realmente rappresentativi della popolazione generale, da cui derivano i casi. È stata iniziata la scrittura di una monografia sulle malattie cardiovascolari nella donna. È stata, inoltre, avviata l'operazione consistente nell'omogeneizzare i dati della linea di base di 52 campioni di popolazione esaminati per la misura di fattori di rischio tra il 1978 ed il 1987. È stata eseguita la raccolta dei dati di mortalità in 12 delle 52 popolazioni. Sono stati eseguiti studi metodologici di predizione della mortalità in funzione di vari sets di fattori di rischio, utilizzando i dati del

Seven Countries Study e del Progetto ERICA.

Settore oftalmologico: messa a punto di una serie di strumenti di indagine epidemiologica per lo studio della prevalenza di glaucoma, cataratta, degenerazione maculare ed altre condizioni predisponenti la cecità, ed ha eseguito l'addestramento e il testing degli operatori. È stato, inoltre, identificato il campione di popolazione nel comune di Bollate per un totale di 2000 soggetti di età 40-69. È prevista anche la misura di una serie di potenziali fattori di rischio. È stato allestito il protocollo per l'indagine epidemiologica sulla patologia oculare che predispone alla cecità prevista nel comune di Casteldaccia. Sono stati predisposti strumenti di indagine epidemiologica, compresi software interattivi e sistemi fotografici per la classificazione di alcune lesioni specifiche e sono stati eseguiti il training e testing del personale. Il reclutamento della popolazione di anziani destinata ad essere seguita per la misura dell'incidenza della cataratta senile e per l'identificazione di fattori di rischio è stato definito ed è stato eseguito l'addestramento del personale, è stato messo a punto il manuale operativo ed è stato condotto uno studio pilota per la validazione delle procedure, che non ha imposto variazioni sostanziali nel protocollo. Sono state allestite le schede di rilevamento neonatale e di rilevamento in età pediatrica (fino a tre anni), destinate a raccogliere dati sulle malformazioni oculari congenite nell'ambito dei sistemi di registrazione operative nelle 3 Venezie. Sono stati, inoltre, prodotti un volume con le linee guida per la raccolta dei dati e una procedura per il caricamento e la verifica dei dati su memoria magnetica.

Dopo aver allestito la cartella clinica computerizzata per la raccolta dei dati, si è iniziato il reclutamento di soggetti affetti da sclerosi multipla da seguire longitudinalmente in modo sistematico per la misura

dell'incidenza di neurite ottica e per l'identificazione del ruolo di una serie di sospetti fattori di rischio.

Sottoprogetto 7. Linee di ricerca:

- Diagnosi prenatale, controllo e riduzione della incidenza dei difetti congeniti;
- Nuovi sistemi di prevenzione (compresi quelli farmacologici) in epoca pre- e post-natale;
- Nuove metodiche diagnostiche biofisiche, e valutazione dei rapporti beneficio/rischio e beneficio/costo;
- Fetal nutrition: distorsioni ed effetti neonatali e nell'età evolutiva;
- Infezioni, immunologia e trasmissibilità.

Diagnosi prenatale: messa a punto del sistema di elettroforesi su gel di poliacrilamide con gradiente denaturante ed il sequenziamento diretto su DNA enzimaticamente amplificato per definire mutazioni betatalassemiche. Sono state identificate tre differenti mutazioni causa di betatalassemia. In particolare lo studio è legato alle esigenze di una maggiore rapidità e precisione nella verifica diretta delle mutazioni nel campo delle beta talassemie: la tecnica attualmente in uso necessita di un notevole lasso di tempo per definire la mutazione dei genitori in quanto il loro DNA deve essere testato con una serie di sonde in successione partendo da quelle complementari alle mutazioni più frequenti per arrivare alle mutazioni più rare. L'applicazione di queste tecniche alla diagnosi prenatale in coppie a rischio ha consentito di identificare il difetto molecolare tramite analisi del DNA in 896/900 coppie. Allo scopo è in preparazione un kit diagnostico per le mutazioni conosciute e sconosciute. Sulla talassemia e soprattutto sulle collagenopatie ereditarie si è dedicato lo studio della base molecolare del maggior numero possibile di forme dominanti di Osteogenesi Imperfetta, studiando la relazione fra il tipo e la sede della alterazione molecolare della

proteina ed il difetto biochimico funzionale che ne risulta fino alle sue conseguenze cliniche. Per le talassemie, è quasi terminata l'analisi degli aplotipi in una cinquantina di famiglie di pazienti identificando le mutazioni talassemiche beta 39 e beta -IVS1-110.

Sono stati studiati i meccanismi molecolari degli errori congeniti del metabolismo allo scopo di caratterizzare i livelli enzimatici in condizioni patologiche e di individuare alterazioni strutturali del DNA in situazioni patologiche ereditarie attraverso metodiche di clonaggio di geni in vettori classici e/o di espressione attraverso caratterizzazione dell'attività di enzimi coinvolti nei processi in esame mediante tecniche di spettrofotometria computerizzata. In particolare si è valutata l'attività della lattato-deidrogenasi e della malato-deidrogenasi nel sangue periferico di soggetti affetti da Istio citosi X, osservando una alterazione dell'attività enzimatica rispetto al controllo. Nell'ambito dello studio della fenilchetonuria è stata iniziata la raccolta di campioni di DNA genomico estratto da sangue periferico dei familiari di almeno un soggetto per lo studio del locus della fenilalaninaidrossilasi. Si sono definiti i meccanismi che regolano l'attività del gene glucoso- 6-fosfato-deidrogenasi (G6PD) nei diversi tessuti e nei fenomeni di induzione della G6PD epatica da parte di ormoni e regimi dietetici per stabilire se la regolazione avvenga a livello trascrizionale o post trascrizionale. Inoltre nell'ambito della ricerca, condotta attraverso la messa a punto di un sistema in vitro per lo studio dei fenomeni di induzione del gene G6PD, si è proseguito lo studio delle mutazioni alla base del deficit G6PD per ottenere informazioni sia sulla relazione tra struttura e funzione, che sulla composizione genetica delle popolazioni in cui il deficit è prevalente. è stata completata la caratterizzazione di un variante G6PD associata ad emolisi

cronica (G6PD Portici) determinando la base molecolare della mutazione responsabile del deficit. Attraverso lo studio correlato delle strutture placentari, fetali e neonatali, si sta verificando l'incidenza reale del mosaicismo, le caratteristiche del mosaicismo confinato o diffuso, le possibilità di utilizzare nuclei interfascici quale integrazione delle analisi delle metafasi. Allo scopo è stato attivato uno studio molecolare che utilizza sonde cromosoma specifiche.

Sono state realizzate: la stesura di protocolli di diagnosi ecocardiografica pre e post natale, la tecnica chirurgica, di cure postoperatorie, di monito raggio ed assistenza del cardiopatico operato, per il perfezionamento delle tecniche diagnostiche, delle metodiche chirurgiche, delle tecniche di circolazione extracorporea e della protezione miocardica durante l'esecuzione dell'intervento, per l'individuazione e la rimozione dei fattori di rischio nel trattamento chirurgico delle cardiopatie congenite per la prevenzione della morbidità e mortalità dopo trattamento chirurgico.

L'applicazione della metodica ecografica prenatale nella diagnosi dei difetti malformativi dell'apparato uropoietico ed il mappaggio genico in soggetti con ambiguità genitale dovrebbe portare all'individuazione di elementi utili a valutare il rischio renale in rapporto alle caratteristiche di una uropatia malformativa, alla patogenesi del danno renale in tali condizioni, inoltre, all'individuazione dei difetti genetici nei soggetti e nelle famiglie correlati alle anomalie della differenziazione sessuale. La ricerca sulla valutazione dei fattori di rischio tossico-ambientale nelle malformazioni congenite e sul perfezionamento della diagnosi prenatale attraverso il confronto tra componenti ostetrica e neonatologica, si inquadra nella necessità di definire tempi e modalità ottimali di intervento pre e post natale per gruppi

di malformazioni congenite osservando una popolazione regionale ben definita. Inoltre ci si è dedicati allo studio dell'incidenza malformativa congenita tentando di quantificare il decremento di alcuni difetti congeniti, allo scopo di proporre alcune linee guida per una più corretta utilizzazione della diagnosi prenatale; inoltre lo studio è volto a valutare le metodologie più adatte a rendere la sorveglianza prenatale più efficiente. A questo scopo uno studio sulla associazione tra prelievo di villi coriali ed ipoaplasie degli arti è stato messo a fuoco dopo le recenti segnalazioni della letteratura. La ricerca di correlazioni tra i fattori rischio perinatologico (alcohol, caffè, fumo di sigarette e abitudini dietetiche) e l'insorgenza di patologia della gravidanza viene condotta sia in termini descrittivi, sia in termini geografici di incidenza in Italia. È stata effettuata una prima analisi relativa alla patologia abortiva con riferimento a quella ripetuta.

Nuovi sistemi di prevenzione: vengono studiati quegli elementi di maggiore predittività del rischio di contrattilità uterina anormale ed eccessiva. Vengono affrontati inoltre nella ricerca i temi relativi alle correlazioni tra modalità del parto ed incidenza di complicanze respiratorie immediate e neurologiche e comportamentali immediate e a distanza, con un follow-up completo a 3 anni di distanza dal parto. Allo stesso modo viene affrontato il tema relativo allo scatenamento del travaglio di parto attraverso la identificazione delle strutture placentari e deciduali coinvolte nella produzione di neuroormoni e di fattori immunocompetenti: è stato utilizzato l'effetto dell'interleukina 1 sul rilascio del CRF, verificando come il rilascio sia mediato dalle prostaglandine in quanto l'aggiunta di indometacina ha ridotto il rilascio di CRF. Il ruolo del CRF nel travaglio di parto è stato studiato confrontando le variazioni dei livelli plasmatici ed amniotici di CRF rispetto alle modalità del parto: si sono riscontrati

valori più elevati nelle pazienti con parto fisiologico per via vaginale rispetto al taglio cesareo. Analogamente più elevati sono risultati i recettori placentari per il CRF dopo parto spontaneo. Su colture di cellule placentari si è poi osservata la modulazione steroidea sulla secrezione ormonale della placenta umana: gli estrogeni aumentano, mentre il progesterone diminuisce l'effetto di stimolo dell'attivina sulla secrezione placentare in vitro di GnRh. Si è valutata infine la sintesi di inibina ed attivina da parte della decidua e sono stati studiati i loro effetti immunitari. Si è indagato con modelli in vitro con cellule in coltura di amnion, chorion, decidua e trofoblasto, sui meccanismi di regolazione della produzione di prostaglandine o di altri modulatori della concentrazione intra ed extra cellulare del calcio da parto delle membrane fetali, identificando le sostanze che possono interferire e modulare tale produzione, ed i meccanismi ontogenetici che ne sono alla base. Utilizzando come modello gli amniociti in coltura primaria in quanto fonte di una quota elevata delle prostaglandine implicate nello scatenamento del travaglio di parto, si è verificato se l'attivina e l'inibina fossero legati al meccanismo di produzione. In presenza di siero fetale al 10% nessun effetto sulla produzione di PGE2 è stato osservato; in assenza di siero (condizione analoga alla fisiologica), l'attivina aumenta la produzione di PGE2 in modo dose e tempo dipendente. L'attivazione della dismissione di PGE2 è indipendente dalla attivazione della fosfolipasi C. Le cellule trattate con attivina hanno dimostrato poi una diminuzione del contenuto proteico suggerendo un effetto di tipo apoptizzante. Il lavoro di ricerca in campo sperimentale sul metabolismo intraalveolare del surfattante polmonare, si dedica al chiarimento del trasporto extraalveolare della componente proteica del surfattante polmonare, nel meccanismo di trasformazione o maturazione del surfactante stesso. Mediante

somministrazione per via tracheale di surfattante naturale marcato è stata dimostrata la proteina C (sottoprogetto-C) che presenta un turnover alveolare più rapido delle lecitine del surfactant, ed è riciclata dagli alveoli ai corpi lamellari contenuti negli pneumociti di tipo 2. Inoltre impiegando antisieri anti sottoprogetto-A ed sottoprogetto-B generati nel laboratorio dell'U.O., e frazionando il liquido di lavaggio alveolare, è stato dimostrato come il ciclo vitale del surfactant su lume alveolare si conclude con la formazione di strutture vescicolari di 40-60 nm di diametro contenenti sottoprogetto-A ed sottoprogetto-B, e con la formazione di un pool solubile di sottoprogetto-A. Questa frazione di sottoprogetto-A potrebbe svolgere azioni di tipo regolatorio e favorire l'uptake di surfactant da parte di pneumociti di tipo II e facilitare l'uptake di batteri o virus da parte di macrofagi alveolari. Nel campo di applicazione clinica neonatale, si sono concentrate le ricerche sul monitoraggio della funzione respiratoria neonatale, allo scopo di mettere a punto un'assistenza ventilatoria computerizzata che, tenendo conto di tutti i fattori ventilatori neonatali essenziali come volume corrente, volume minuto, compliance statica e dinamica del polmone e della gabbia toracica, ecc., tutti calcolati in maniera automatica, in modo da ottenere una facile identificazione dei parametri di ventilazione ottimali in rapporto alle caratteristiche funzionali del sistema respiratorio. A questo scopo è stato messo a punto un trasduttore di flusso aereo posizionato in parallelo al tubo tracheale, a valle del y-piece, realizzando il sistema per la connessione al tubo tracheale. Si è proceduto poi alla taratura del segnale elettrico proveniente dal trasduttore, in diverse condizioni di temperatura, umidità e percentuale di O₂, in flusso stabile ed oscillatorio, mediante un sistema meccanico con resistenze aereodinamiche note. Si è poi messo a punto un sistema di "trigger" attraverso un delicato processo

di riconoscimento del trigger stesso, con esecuzione di prove in vivo ed in vitro e visualizzazione su computer di 8 tracciati simultanei nel tempo. Il software per la gestione contemporanea dei dati è stato messo a punto nel laboratorio dell'U.O.

Le variabili visualizzate comprendono due segnali provenienti dal respiratore automatico, cinque segnali provenienti dal paziente ed un segnale per il controllo della soglia di attivazione del trigger. Il problema delle esposizioni a sostanze tossiche durante la gravidanza e dei possibili effetti a livello fetale viene valutato a) su un modello sperimentale nel feto di *Macaca Fascicularis* in cui gli effetti della esposizione a sostanze tossiche (inquinanti di origine agricolo-industriale) vengono ad essere valutati attraverso una metodica biofisica di indagine del comportamento fetale, incruenta e facilmente sovrapponibile a risultati analoghi ottenuti nel campo umano. In particolare è stata avviata una serie di esperimenti con trattamenti acuti o cronici su specie filogeneticamente diverse, al fine di acquisire nuove conoscenze sulla neuropatogenesi indotta dalle sostanze organostanniche. L'analisi condotta con indagini istologiche ed immunoistochimiche suggeriscono come le lesioni ottenute sono riconducibili ad una interferenza tra il T.M.T. testato ed il sistema gabaergico. Nella seconda linea di ricerca sono state standardizzate le metodiche di osservazione ultrasonica per lo studio del comportamento fetale in primati non umani, realizzando una identificazione e classificazione di differenti pattern motori spontanei e la loro evoluzione spontanea nelle differenti settimane di età gestazionale; b) esplorando in un campo clinico ben definito delle tossicodipendenze l'effetto che la somministrazione di questi farmaci in gravidanza può avere sul livello di metaboliti tossici nel feto e nel neonato alla nascita correlando questi risultati con il quadro clinico neonatale. è stata dimostrata

la presenza di residui benzoilecgonina, maggiore metabolita della cocaina, nelle regioni pilifere di pazienti non consumatrici dichiarate di cocaina. La percentuale di positività anche se bassa (2/150), fa evidenziare la necessità di mettere a punto un sistema che consenta di approfondire le possibilità tossicologiche nei casi di malformazioni fetali insospettite o dalla etiologia ambientale incerta; esplorando un aspetto particolare relativo alle possibilità di indagine degli effetti dello stress perinatale sull'asse ipotalamo-ipofisi surrene fetale e dei riflessi che ciò può avere a livello della maturità fetale. Lo studio si propone di chiarire i meccanismi che in tali condizioni possono portare ad immaturità d'organo e su quali effetti farmacologici è possibile accentrare l'attenzione per ridurre le possibilità di eventi sfavorevoli feto-neonatali. A questo scopo sono in realizzazione banche di raccolta di informazioni sulla efficacia di trattamenti con farmaci interagenti con l'asse ipotalamo-ipofisi surrene (AIIS) nel neonato; protocolli integrati di monitoraggio e trattamento in neonati pretermine a rischio; identificazione dei livelli di normalità nel neonato a termine e pretermine dei fattori di crescita interagenti con l'AIIS; identificazione delle curve di sopravvivenza con o senza trattamenti interagenti con l'AIIS in neonati studiati sotto l'aspetto endocrino.

Nuove metodiche diagnostiche: si sta indagando attraverso lo studio Doppler flussimetrico di placenti umane normali e patologiche perfuse le relazioni esistenti tra i parametri biofisici e la perfusione placentare in condizioni standard o variabili, e, attraverso la realizzazione di modelli matematici, la possibilità di riconoscere e predire la variazione di velocimetria Doppler al variare dei parametri di perfusione. Sono state allo scopo iniziate le prime esperienze di validazione in vitro e di messa a punto del sistema di perfusione in vitro placentare. Sempre attraverso la

elaborazione matematica, si propone anche di realizzare un modello di misurazione indipendente dall'angolo di insonazione, ed infine di valutare le variazioni flussimetriche in condizioni di embolizzazione con microsfele, e lo studio anatomopatologico delle alterazioni dei vasi placentari in feti con ritardo di accrescimento. Per l'approfondimento della genesi dei parametri della velocimetria Doppler si sta analizzando quali siano le componenti estrinseche, o quelle intrinseche fetali (epoca gestazionale, frequenza cardiaca) in grado di modificare il segnale Doppler, e le modificazioni prodotte da situazioni di stress, quali il travaglio di parto sulla circolazione fetale. Infine quali componenti, valutate attraverso ecocardiografia fetale della dinamica della pompa cardiaca intervengono nel determinismo dell'onda Doppler. Lo studio delle variabili non patologiche è stato affrontato attraverso l'approntamento di una scheda di raccolta dati con più di 100 casi arruolati per controlli longitudinali.

Gli aspetti più clinici della validazione di questa metodica sono affrontati attraverso misurazioni seriate della Doppler velocimetria, in parallelo con studio ecografico ed analisi separata e combinata di due esami, si sta valutando la sensibilità della metodica Doppler nell'identificare l'insorgenza di ipertensione gestazionale proteinurica e di discriminare in maniera predittiva il ritardo di accrescimento intrauterino. Sono stati riscontrati, in un campione, valori di sensibilità per l'ipertensione proteinurica superiori al 95%. è stato messo a punto un protocollo di screening applicabile a fasce ampie di popolazione, in cui si possa stabilire in che settimana l'esame Doppler sia più predittivo, e se questo da solo sia sufficiente a discriminare patologie fetali ipossiche. Particolare attenzione verrà messa nella metodologia dell'esame doppler e nelle variabilità interindividuale degli operatori.

La determinazione ed individuazione dei fattori implicati nel controllo del tono vascolare più precocemente alterato nella gravidanza che svilupperanno ipertensione è resa possibile attraverso l'individuazione di marker precoci biochimici e biofisici dell'ipertensione in gravidanza e la messa a punto di protocolli clinico-laboratoristici per monitorare le pazienti a rischio ipertensivo o con patologia in atto durante la gravidanza. Lo studio è stato condotto in maniera longitudinale su 3 gruppi di pazienti, affette, a rischio di ipertensione e controllo. La determinazione dei valori circadiani della PA è stata messa in correlazione con il dosaggio ematico della prostaciclina, trombossano, idroperossidi degli acidi grassi, angiotensina, prorenina, peptide natriuretico atriale. Nelle gravide affette da ipertensione il comportamento circadiano della PAD rivela l'assenza di un normale ritmo circadiano nel 55%. Nelle restanti 45% con conservazione del ritmo circadiano si è assistito ad una pronta risposta alla terapia antiipertensiva. I metaboliti del trombossano urinari sono significativamente aumentati rispetto ai livelli riscontrati nelle gravidanze fisiologiche. Vengono, inoltre, osservati longitudinalmente gli indici neurofisiologici e neuropsicologici di bambini che abbiano presentato un danno cerebrale precoce, allo scopo di prevedere precocissimamente l'esito successivo neuropsicologico anche attraverso il mapping cerebrale e l'analisi delle prassie motorie e fonologiche. Allo scopo è stato messo a punto un modello sperimentale su sei neonati a termine esaminati in 4-5 giornate di vita. Si è provveduto a registrare le mappe cerebrali e l'EEG in tre condizioni cerebrali distinte con ambiente silente, con stimolazioni acustiche verbali e musicali. Sono state riscontrate differenze significative tra le varie condizioni sperimentali, particolarmente evidenti durante la stimolazione acustica verbale. Lo studio prosegue con controlli

longitudinali dei dati neurofisiologici e neuropsicologici nel tempo. L'osservazione delle frequenze fondamentali e delle armoniche dell'analisi spettrale del pianto neonatale, può avere un ruolo diagnostico in diverse condizioni patologiche neonatali e ci si prefigge di valutarne la sensibilità in confronto ad altre tecniche di analisi strutturale e di funzione del sistema nervoso centrale. Nel primo anno di attività si è proceduto alla automatizzazione delle procedure di acquisizione dati da nastro magnetico mediante riconoscimento di target identificativi dell'inizio e della fine dell'unità di pianto; inoltre si è perfezionata la metodica di analisi attraverso una verifica della procedura dei vari parametri statistici, l'elaborazione di un nuovo metodo di rappresentazione grafica degli spettri di frequenza delle unità di pianto, con rappresentazioni pseudotridimensionali e similsonografiche. In campo diagnostico e prognostico neuroevolutivo si è dimostrata una elevata sensibilità nel riconoscimento dei pianti di bambini affetti da grave danno cerebrale dipendente da malnutrizione caloricoproteica rispetto a gruppi di controllo. Anche i primi risultati nella valutazione della patologia ipossico-ischemica-emorragica neonatale ha dato buoni risultati in senso prognostico neuroevolutivo. Lo studio sta proseguendo con l'acquisizione di dati di altre patologie neonatali. Si persegue, anche, l'obiettivo della prevenzione, diagnosi e trattamento della patologia malformativa dell'apparato genitourinario, attraverso la valutazione delle uropatie malformative e delle anomalie della differenziazione sessuale, sindrome adrenogenitale. Per il primo tema si è provveduto alla valutazione delle possibilità e dei limiti diagnostici della RMN nella patologia fetale, che sembra fornire solo immagini complementari all'esame ecografico, senza migliorare apparentemente le possibilità di visualizzazione delle strutture fetali. L'incremento della

velocità di scansione e di acquisizione delle immagini RMN potrà migliorare la metodica in futuro. Per quel che riguarda lo studio sulla sindrome adrenogenitale, sono state seguite sei gravidanze di pazienti con uno o più figli affetti, eseguendo una diagnosi prenatale su DNA da villi coriali prelevati alla nona settimana di gestazione, e attraverso tipizzazione HLA su amniociti e dosaggio del 17 idrossiprogesterone su liquido amniotico prelevato da amniocentesi alla 16a settimana. Dei due casi con feti affetti, uno è stato felicemente trattato fino al termine della gestazione. Lo studio prosegue con una tipizzazione HLA e valutazione del difetto genico in circa 50 famiglie di pazienti affetti.

Fetal nutrition: lo studio delle alterazioni di differenti fasi maturative del villo coriale, in presenza di anomalie genetiche, attraverso lo studio di proteine quali la SP1 e la PAPP-A, è portato avanti allo scopo di individuare ulteriori parametri in grado di selezionare più adeguatamente le pazienti a rischio. Si è perfezionata la tecnica di CVS per via transcervicale con cannula di Portex ed effettuato il cariotipo su colture allestite a 24 e 48 ore. Si sono affinate inoltre le tecniche di determinazioni analitiche della SP1, HCG, AFP, E1 non coniugato nel siero materno. A livello fetale è stata trasferita l'interazione con le alterazioni possibili nella vascolarizzazione e nella emodinamica del distretto placentare. L'accrescimento fetale è fortemente condizionato infatti, in assenza di patologia malformativa o cromosomica, dal flusso ematico placentare, sicchè lo studio della viscosità ematica feto- neonatale può fornire un interessante spunto nella acquisizione delle conoscenze. La diminuzione del flusso ombelico-placentare produce un deficit nutrizionale ed ipossia cronica, a cui consegue un aumento della produzione fetale di eritropoietina con aumento della viscosità per aumento dell'ematocrito. Ciò appare ancora più interessante se

si considera che un aumento della viscosità ematica può produrre un aumento delle resistenze vascolari capillari placentari e concorrere ad aggravare il danno da ipoperfusione placentare. è stata definita la distribuzione dei dati normali della crescita fetale e delle caratteristiche emoreologiche del sangue fetale materno durante la gravidanza e subito dopo il parto in condizioni fisiologiche.

Peraltro, l'accrescimento fetale non riconosce nel flusso placentare il suo unico determinante: studi metabolici nel feto umano hanno dimostrato che i principali substrati fetali siano carboidrati ed aminoacidi, questi ultimi utilizzati sia per la sintesi proteica che per la produzione energetica.

Attraverso lo studio del sangue fetale mediante cordocentesi ci si prefigge di trarre informazioni rilevanti sulle correlazioni fra metabolismo fetale e crescita. Una riduzione degli aminoacidi è stata dimostrata precocemente in feti con ritardo di accrescimento intrauterino, in epoca in cui non compare alterazione dell'ossigenazione. Lo studio si propone di verificare l'esistenza di una gluconeogenesi fetale e se questa possa contribuire al mantenimento dell'equilibrio glicometabolico materno ed infine se esistono delle differenze nel trasporto transplacentare di aminoacidi essenziali (leucina) e aminoacidi non essenziali (serina, glicina) nei feti con ritardo di accrescimento intrauterino. A questo scopo sono state effettuate sette infusioni (U-13C) glucosio in pazienti con gravidanze complicate da ritardato accrescimento intrauterino tra 29 e 33 settimane di gestazione. Non sembrano emergere differenze significative tra arricchimento nel sangue materno e fetale: i casi studiati sono ancora troppo limitati per dare una valutazione definitiva del test. è stato messo a punto un protocollo per lo studio di gluconeogenesi durante la vita intrauterina e per la misurazione del glucosio arricchito nel sangue materno e fetale.