

FINAL STUDY REPORT NEUROMORFEO

1 Contents of the Final Study Report

1.1 *Title Page:*

- **Study Title:** Evaluation of different anaesthesiological strategies for sovratentorial neurosurgical surgery
- **Study Drugs:**

Sevoflurane

SEVORANE (ABBOTT)

Therapeutic group: general anesthetic A.T.C. N01AB08

Propofol

PROPOFOL (I.B.I. LORENZINI), DIPRIVAN (ASTRAZENECA), PROPOFOL (BRAUN AG)

Therapeutic group: general anesthetic. A.T.C. N01AX10

Fentanest

FENTANYL (HAMELN), FENTANEST (PHARMACIA ITALIA)

Therapeutic group: general anesthetic. A.T.C. N01AH01

Remifentanil

ULTIVA (GLAXOSMITHKLINE SpA)

Therapeutic group: general anesthetic. A.T.C. N01AH06

- **Non pharmacological treatment**

Not applicable

- **Study Design**

NeuroMorfeo is a multicenter, randomized, open label, controlled trial, based on an equivalence design between intravenous and volatile-based neuroanaesthesia. Patients aged between 18 and 75 years, scheduled for elective craniotomy for supratentorial lesion without signs of intracranial hypertension, in good physical state (ASA I-III) and Glasgow Coma Scale (GCS) equal to 15, are randomly assigned to one of three anaesthesiological strategies (sevoflurane + fentanyl, sevoflurane + remifentanil, propofol + remifentanil). The trial is lasted three years.

- **Codice FARM**

FARM6FKJJK

- **EudraCT**

Eudract 2007-005279-32

- **Phase**

Study Phase III

- **Date of Contract**

16/11/2007

- **Date of Ethic Committee approval:**

13/09/2007

- **Period Covered:**

Date first Subject 20/12/2007

Date last Subject 11/03/2009

- **Author Report Name:**

Giuseppe Citerio, Eliana Finocchio, Glauco Cappellini

- **PI Name:**

Giuseppe Citerio, A.O.S. Gerardo dei Tintori (Monza, MB)

- **The Study has been performed in compliance with Good Clinical Practices**

1.2 Study Administration and Investigators

- **Principal Invastigator Name:** Giuseppe Citerio, A.O.S. Gerardo dei Tintori, Via Pergolesi 33, 20900 Monza, MB

- **All other Invastigator names and correspondent CV:** see the appendixes.

- **Laboratories used in the Study:**

Dipartimento di Ricerca Cardiovascolare, Istituto di Ricerche Farmacologiche "Mario Negri", Milano

Dipartimento di Scienze Cliniche, Ospedale Sacco, Milano

- **Steering Committee:**

Giuseppe Citerio (PI), Azienda Ospedaliera San Gerardo, Monza

Maria Grazia Franzosi, Istituto Mario Negri, Milano

Roberto Latini, Istituto Mario Negri, Milano

Antonio Pesenti, Università Milano Bicocca.

- **Data and Safety Monitoring Board (DSMB):**

Roberto Malacrida, Ospedale di Lugano (CH)

Gianni Tognoni, Consorzio Mario Negri Sud, Santa Maria Imbaro, Chieti

Sergio Maria Gaini, Università degli Studi di Milano

David Menon, Università di Cambridge (UK)

Barbara Gregson, Università di Newcastle U/T (UK)

- **Contract pharmaceutical/ Research Organization.**

Not applicable.

1.3 *Table of Contents:*

1.Contents of the Final Study Report.....	1
1.1 Title Page	1
1.2 Study Administration and Investigators.....	2
1.3 Table of Contents.....	3
1.4 List of Abbreviations and Definition Term.....	5
2. Synopsis.....	6
3. Ethics.....	10
3.1 Independent Ethics Committee (IEC).....	10
3.2 Ethical conduct of the Study.....	10
3.3 Patient Informed Consent.....	11
4. Investigational Plan.....	11
4.1 Introduction.....	11
4.2 Study objectives.....	12
4.3 Study Design.....	12
4.4 Selection of Study Population.....	13
4.5 Study Materials.....	14
4.6 Methods for Assigning Subjects to Treatment Group.....	17
4.7 Dosage Regimen.....	17
4.8 Study Blinding.....	18
4.9 Drug Accountability.....	18
4.10 Treatment Compliance.....	18
4.11 Prior and Concomitant Medications.....	18
5. Study Assessments.....	19
5.1-5.2. Primary and Secondary Variables.....	20
6. Data Quality Assurance.....	20
7. Data Management Procedures.....	21
8. Statistical Considerations.....	22
8.1 Planned Statistical Methods.....	22
8.2 Determination of Sample Size.....	23

9. Changes in the Conduct of the Study or Planned Analysis.....	24
10. Results.....	25
10.1 Study Subjects.....	25
10.2 Efficacy evaluation.....	26
10.3 Safety Evaluation.....	29
11. Discussion and Overall Conclusion.....	31
12. Tables, Figures and Graphs.....	32
Figure 1: Anaesthetic Induction in the three groups of treatments.....	32
Figure 2: Anaesthetic maintenance in the IF group.....	33
Figure 3: Anaesthetic maintenance in the IR group.....	33
Figure 4: Anaesthetic maintenance in the IA group.....	34
Figure 5: Graphical summary of the frequency and timing of the efficacy and safety measurements.....	34
Figure 6: Randomized completed and drop-out patients.....	35
Figure 7: Mean difference (95%CI) for the time to reach an Aldrete score ≥ 9 for the two comparisons (IF-IA) and (IR-IA).....	35
Figure 8: Box and whisker plot of cumulative satisfaction score with anaesthesia care.....	36
Table 1: The Aldrete Score.....	37
Table 2: Demographics and Other Baseline Characteristics.....	38
Table 3: Preoperative blood chemistry.....	40
Table 4: Time to reach the Aldrete score ≥ 9	41
Table 5: Mantel-Haenszel Chi-Square (p for trend) for pre-specified comparisons...	41
Table 6: Extent Of Anaesthetic Exposure.....	41
Table 7: Adverse Events.....	42
13. References.....	44
14. Appendices.....	44

1.4 List of Abbreviations and Definition of Terms

CRF: Case Report Form

DSMB: Data Safety Monitoring Board

IVRS: Interactive Voice Response System

GP: General Practitioner

ISAS: Iowa Satisfaction with Anaesthesia Scale

IF: Inhalation Fentanyl

IA: Endovenous remifentanil

IR: Inhalation remifentanil

GCS: Glasgow Coma Scale

ASA: American Society of Anesthesiologists

IV: Intravenous

ANOVA: Analysis of variance

PONV: Post-Operative Nausea and Vomiting

2 Synopsis

Study Drugs	Sevoflurane SEVORANE (ABBOTT) Propofol PROPOFOL (I.B.I. LORENZINI), DIPRIVAN (ASTRAZENECA), PROPOFOL (BRAUN AG) Fentanest FENTANYL (HAMELN), FENTANEST (PHARMACIA ITALIA) Remifentanil ULTIVA (GLAXOSMITHKLINE SpA)
Study title	Evaluation of different anaesthesiological strategies for sovratentorial neurosurgical
Principal Investigator	Dr. Giuseppe Citerio
Number of centers	14 Italian neurosurgical centers

Publication Reference	<p>G CITERIO, F SALA, E FINOCCHIO, A PESENTI AND THE NEUROMORFEO STUDY GROUP. ANESTHESIOLOGICAL STRATEGIES IN ELECTIVE CRANIOTOMY: THE ITALIAN NEUROMORFEO TRIAL. MINERVA ANESTESIOLOGICA 200 ; 75 (SUPPL. 1 AL N°. 7-8): 517-9.</p> <p>CITERIO G, FRANZOSI MG, LATINI R, MASSON S, BARLERA S, GUZZETTI S, VILLA S, PESENTI A. ANAESTHESIOLOGICAL STRATEGIES IN ELECTIVE CRANIOTOMY: RANDOMIZED, EQUIVALENCE, OPEN TRIAL - THE NEUROMORFEO TRIAL. TRIALS. 2009 APR 6;10(1):19.</p> <p>ABSTRACT</p> <p>SALA F, FRANZOSI MG, LATINI R, MASON S, PESENTI A, CITERIO G: EVALUATION OF ANESTHESIOLOGICAL STRATEGIES IN ELECTIVE CRANIOTOMY: THE NEUROMORFEO TRIAL. EUROPEAN JOURNAL OF ANESTHESIOLOGY 2010, VOL 27 SUPPL 48, PAGE S8 (A17).</p> <p>CITERIO G., FINOCCHIO E. SALA F., FRANZOSI MG, LATINI R, BARLERA S, MASSON S, GUZZETTI S. PESENTI A. ET AL VALUTAZIONE DI DIFFERENTI STRATEGIE ANESTESIOLOGICHE NELLA CRANIOTOMIA ELETTIVA: IL TRIAL NEUROMORFEO. ATTI CONGRESSO DELLA RICERCA INDIPENDENTE AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO (AIFA) ROMA 26.10.2009. PAG31.</p> <p>FRANCESCA SALA, BARBARA CADORE, FEDERICO VILLA, MARIA GIULIA ABATE, ADRIANA PATRUNO, GIUSEPPE CITERIO. ANESTHESIOLOGICAL STRATEGIES IN ELECTIVE CRANIOTOMY: THE NEURO-MORFEO TRIAL. 37TH ANNUAL MEETING OF THE SOCIETY OF NEUROSURGICAL ANAESTHESIA AND CRITICAL CARE, NEW ORLEANS, LOUISIANA, OCTOBER 16TH, 2009. J NEUROSURG ANESTHESIOLOGICA [1] VOLUME 21, NUMBER 4, OCTOBER 2009. P.415-416.</p> <p>CITERIO GIUSEPPE, VILLA SILVIA, SALA FRANCESCA, CARENINI STEFANO, FRANZOSI MARIAGRAZIA, LATINI ROBERTO, BARLERA SIMONA, MASSON SERGE, COPPADORO ANDREA, PESENTI ANTONIO , ET AL. VALUTAZIONE DI DIFFERENTI STRATEGIE ANESTESIOLOGICHE PER INTERVENTI NEUROCHIRURGICI SOPRATENTORIALI": STUDIO MULTICENTRICO DI VALUTAZIONE DELL'EQUIVALENZA NELL'USO DI ANESTETICI VOLATIVI VS ANESTETICI ENDOVENA. POSTER N. 81. 30 SETTEMBRE 2008 - LA RICERCA INDIPENDENTE PROMOSSA DALL'AIFA - ATTI DEL CONVEGNO</p>
Study period	Date First Subject 20/12/2007- Date Last Subject 11/03/2009
Study Phase	III
Objective	The main objective of the study is to assess whether the conventional strategy (inhalation anaesthesia) is equivalent to intravenous one for supratentorial neurosurgery.

Methodology	<p>NeuroMorfeo is a multicenter, randomized, open label, controlled trial, based on an equivalence design. Patients aged between 18 and 75 years, scheduled for elective craniotomy for supratentorial lesion without signs of intracranial hypertension, in good physical state (ASA(American Society of Anesthesiologists, classification I-III) and Glasgow Coma Scale (GCS) equal to 15, are randomly assigned to one of three anaesthesiological strategies (sevoflurane + fentanyl, sevoflurane + remifentanyl and propofol + remifentanyl). Two statistical comparisons have been planned:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) sevoflurane + fentanyl vs. propofol + remifentanyl; 2) sevoflurane + remifentanyl vs. propofol + remifentanyl. <p>Secondary end-points include: an assessment of neurovegetative stress based on (a) measurement of urinary catecholamines and plasma and urinary cortisol and (b) estimate of sympathetic/parasympathetic balance by power spectrum analyses of electrocardiographic tracings recorded during anaesthesia; intraoperative adverse events; evaluation of surgical field; postoperative adverse events; patient's satisfaction and analysis of costs.</p>
Number of Subjects	<p>411 patients have been enrolled. A total of 27 (6.57%) drop-outs, without differences between groups (p 0.11), has been reported, respectively IF 7 (5.11 %), IR 6 (4.41 %), IA 14 (10.14 %).</p> <p>We analyzed data on an intention to treat (ITT) analysis. When data were not available for all the 411 patients number of the available analyzed cases has been indicated.</p>
Inclusion Criteria	<p>Patient scheduled for elective intracranial surgery under general anaesthesia for a supratentorial mass lesion;</p> <p>Physical state, evaluated with the ASA classification II- III;</p> <p>Age 18-75 years;</p> <p>Normal preoperative level of consciousness, i.e. Glasgow Coma Scale (GCS) equal to 15;</p> <p>No clinical signs of intracranial hypertension.</p>

Drugs under comparison and Duration of treatment	<p>Anaesthesia is maintained for the duration of the procedure according to one of these three different study groups:</p> <p>IF: <i>sevoflurane + fentanyl</i>: sevoflurane (0.75 to 1.25 Minimum Alveolar Concentration, MAC) and fentanyl (2–3 µg/kg/hr or 0.7 µg/kg boluses).</p> <p>IR: <i>sevoflurane + remifentanyl</i>: sevoflurane (0.75 to 1.25 MAC) and remifentanyl (0.05–0.25 µg/kg/min reduced to 0.05–0.1 µg/kg/min after dural opening).</p> <p>IA: <i>propofol + remifentanyl</i>: propofol (continuous infusion at 10 mg/kg/h for the first 10 minutes, then reduced to 8 mg/kg/h for the following 10 minutes and reduced to 6 mg/kg/h thereafter) and remifentanyl (0.05–0.25 µg/kg/min reduced to 0.05–0.1 µg/kg/min after dural opening).</p>
Evaluation of efficacy	<p>The equivalence between intravenous and volatile-based neuroanaesthesia have been evaluated by comparing the intervals required to reach a modified Aldrete score ≥ 9 (primary end-point), after anaesthesia discontinuation.</p> <p>Secondary endpoints were:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Anaesthesia-related neurovegetative stress evaluation through the measurement of: <ol style="list-style-type: none"> a) Hemodynamic stability b) Markers of stress (cortisol and catecholamines) 2. Brain relaxation 3. Post-operative adverse events assessment as seizures, cough, shivering, agitation, cerebral hematoma and post-operative pain. 4. Evaluation of patient's satisfaction using the "Iowa Satisfaction with Anaesthesia Scale" (ISAS) 24 hours after surgery.
Evaluation of safety	<ol style="list-style-type: none"> 1. Intraoperative adverse events assessment, i.e. arterial hypotension (MAP < 50 mmHg) and hypertension (MAP > 90 mmHg), bradycardia (HR < 50 BPM) and tachycardia (> 95 BPM), osmotics and hyperventilation requirements. 2. Post-operative adverse events assessment as seizures, cough, shivering, agitation, cerebral hematoma and post-operative pain.
Statistical methodology	<p>Wilcoxon rank sums non parametric test has been used for each one of the three pre-specified comparisons to compare the mean differences of the intervals required to reach a modified Aldrete score ≥ 9.</p>
Conclusion	<p>There is no evidence to refuse the null hypothesis of equivalence for both comparisons.</p> <p>The most frequent adverse events were the hypertension, bradycardia, hypotension, swelling and hyperventilation.</p> <p>There were not serious adverse events.</p>

Date of report	November 30, 2010
----------------	-------------------

3 **Ethics**

3.1 ***Independent Ethics Committee (IEC)***

Protocol and its amendment, patient information sheets and consent form have been approved by IEC of the Study Coordinator Center, the San Gerardo Hospital of Monza (April 24th, 2009). The amendment concerns:

- The increase of number of patients;
- Addition of two centers: the Policlinico Umberto I of Roma and the Policlinico of Bari;
- Withdrawal of the Hospital Manzoni of Lecco;
- Correction of some typographical errors.

The IECs have considered the above documentation are listed in the appendix.

3.2 ***Ethical conduct of the study***

The Study and its amendments has been performed in accordance with the Declaration of Helsinki (review of Edimburgh, 2000, annex B)

3.3 ***Patient Informed Consent***

The day before the surgery, the anaesthesiologist informed the patient about each step of the study and the different type of anaesthesiological strategy that the he/she could receive. The doctor gave the GP letter, the study information leaflet and the consent form.

Once obtained the Written Informed Consent by the patient, the doctor randomized him through the IVRS (Interactive Voice Response System).

4 **Investigational Plan**

4.1 ***Introduction***

This study is an open, controlled trial evaluating equivalence between volatile versus intravenous anaesthesia strategies in patients undergoing elective supratentorial neurosurgery.

So far no studies in patient undergoing elective supratentorial neurosurgery have been able to determine the “best” anesthetic technique between volatile anesthetics and intravenous ones, in addition to various narcotics. The choice of volatile or intravenous strategy is still actively debated (1).

The most frequently administered anesthetics during neurosurgical procedures are either propofol-opioid or sevoflurane-opioid (2). Inhaled agents are preferred by some neuroanesthetists because of the ease of their

administration, the availability of end-tidal agent monitoring and lack of evidence of outcome compared with intravenous hypnotics. Other anesthetists prefer intravenous anaesthesia.

The drugs studied in this neuroanaesthesia trial include:

Sevoflurane

Sevoflurane is a halogenated inhalational anaesthetic agent administered by vaporization and used in induction and maintenance of anaesthesia.

Propofol

Propofol is an intravenous sedative-hypnotic agent used during anaesthesia induction and maintenance.

Opioids that are usually associated with intravenous and volatile anaesthesia are Remifentanyl and Fentanyl. Both show a good analgesic effect, a modest effect on the hemodynamics and on the cerebral metabolism, differing for the time of awakening, shorter in case of Remifentanyl.

In absence of certain evidences, the clinical practice is variable and both volatile and intravenous anaesthetics are used in addition to various narcotics (3).

Most trials aim to determine whether one intervention is superior to another even if few studies compared propofol-based anaesthesia with other types of anaesthesia in neurosurgical patients (1,4).

Based on current evidence, carefully administered anaesthesia with any of a variety of agents results in similar intervals in reaching an Aldrete score ≥ 9 (3,4). The Aldrete score (5) measures the consciousness recovery after anaesthesia and an adequate score at the emergence from anaesthesia is ≥ 9 .

Rather contrasting results have been published concerning secondary anaesthesia effects like intraoperative brain volume, early postoperative cognitive ability, incidence of postoperative shivering, pain, nausea and vomiting (6).

The trial has therefore an equivalence design comparing volatile versus intravenous anaesthesia strategies in patients undergoing elective supratentorial neurosurgery.

Due to the probable equivalence between treatments, the trial will evaluate either timing to reach an Aldrete score ≥ 9 (primary endpoint) either the "*anaesthesia quality*" exploring surrogate, combined endpoints like secondary anaesthesia effects.

4.2 Study objectives

NeuroMorfeo trial aims to assess the equivalence between intravenous and volatile-based neuroanaesthesia.

The equivalence will be evaluated by comparing the intervals required to reach, after anaesthesia discontinuation, a modified Aldrete score ≥ 9 (primary end-point).

Secondary end-points include: an assessment of neurovegetative stress based on (a) measurement of urinary catecholamines and plasma and urinary cortisol and (b) estimate of sympathetic/parasympathetic balance by power spectrum analyses of electrocardiographic tracings recorded during anaesthesia; intraoperative adverse events; evaluation of surgical field; postoperative adverse events; patient's satisfaction and analysis of costs.

4.3 Study Design

The aim of this study is to demonstrate that therapies anaesthetic IR and / or IF are equivalent to treatment IA in the evaluation of the principal outcome, referring to the time required to reach an Aldrete score ≥ 9 .

The study includes two types of comparisons to establish the equivalence of therapies:

-IR versus IA (sevoflurane + remifentanyl versus propofol + remifentanyl);

-IF versus IA (sevoflurane + fentanyl versus propofol + remifentanyl).

Assuming a period of recruitment equal to 12-18 months, a drop-out rate of 10% and a first type error equal to 5% and taking into account that each comparison will be tested at a significance level equal to 0.025, a sample of 411 patients (137 for each treatment arm) is required to ensure a power of 84%. This ensures the preservation of the significance level of alpha equal to 0.05, taking into account that two comparisons are not independent of each other (the arm IA is in fact present in both comparisons).

NeuroMorfeo is a randomised, controlled, prospective, parallel, equivalence clinical trial, with a PROBE design (Prospective Randomized Open trial with Blind Evaluation of outcomes).

The study endpoints were evaluated within 24 hours from the surgery, so the clinical follow up lasted 24 hours per subject.

The patient identification and treatment allocation were provided by a central randomization service through an interactive voice response system (IVRS). The call to the IVR System was done the day before the neurosurgery. After randomization, a confirmation e-mail with randomization details was automatically sent to the center.

The Steering Committee was composed by Giuseppe Citerio (PI), Maria Grazia Franzosi, Roberto Latini, Antonio Pesenti. The members of the Steering Committee contributed to the design of the study and the interpretation of results and wrote the manuscripts and approved the final versions.

The DSMB periodically had evaluated the safety issues.

An interim analysis was scheduled by protocol to evaluate efficacy of anaesthesiological treatments when 50% of the planned population was recruited. Pre-planned criteria were established to stop the study in case of futility.

No local anaesthesia was allowed. Bananas, vanilla, chocolate, coffee, tea and citrus fruits were not permitted 48 hours before starting the urine collection and for the whole study duration.

The Study protocol, all protocol amendments and a sample CRF are included as appendices.

4.4 Selection of Study population

a) Inclusion criteria:

- Patient scheduled for elective intracranial surgery under general anaesthesia for a supratentorial mass lesion.
- Physical state, evaluated with the ASA (American Society of Anaesthesiologists, <http://www.asahq.org/clinical/physicalstatus.htm>) classification I (normal healthy patient), II (patient with mild systemic disease), or III (patient with severe systemic disease).
- Age 18-75 years.
- Normal preoperative level of consciousness, i.e. Glasgow Coma Scale (GCS) equal to 15.

- No clinical signs of intracranial hypertension.

b) *Exclusion criteria:*

- Severe cardiovascular pathology, as uncontrolled arterial hypertension and documented reduced coronary reserve.
- Renal or liver disease precluding the use of either anaesthetic technique.
- Pregnancy.
- Known allergies to any anaesthetic agent.
- Reduced preoperative level of consciousness, i.e. Glasgow Coma Scale (GCS) < 15.
- Body weight greater than 120 kg.
- History of drug abuse or psychiatric conditions.
- Documented disturbance of the hypothalamic region.
- Refusal to sign consent form.
- Participation in other clinical trials in the last 2 months.
- Planned awakening in ICU, due to the location and/or size of the lesion, postoperative sedation and postoperative mechanical ventilation requirements.

c) *Reasons for Withdrawal:*

Discontinuation of randomized treatment can take place if:

- The patient signals a change of opinion about his participation in the study during the 24 hours elapsing between the expression of consent and the start of surgery.
- The anesthesiologist performing the anaesthesia detects the occurrence of serious adverse events related to the type of anaesthesia used and the need to repent and change to another type of anaesthesia.

4.5 *Study Materials*

Sevoflurane SEVORANE (ABBOTT)

Dose:

Fresh gas flow rates of less than 2 L/min in a circle absorber system are not recommended, as safety at lower rates has not yet been established.

The concentration of sevoflurane being delivered from a vaporizer during anaesthesia should be known. This may be accomplished by using a vaporizer calibrated specifically for sevoflurane. The administration of general anaesthesia must be individualized based on the patient's response.

Induction: Sevoflurane has a non-pungent odour and does not cause respiratory irritability; therefore, it is suitable for mask induction in pediatrics and adults.

Maintenance: Surgical levels of anaesthesia can usually be achieved with concentrations of 0.5 to 3% sevoflurane with or without the concomitant use of nitrous oxide. Sevoflurane can be administered with any type of anaesthesia circuit.

Recommended Dose and Dosage Adjustment

Mac means the blood minimum alveolar concentration of anaesthetic gas which is registered at a pressure of 1013hPa at which 50% of patients do not react by moving at the moment of skin surgical incision. When this happens, the Mac value is 1. If adverse events were registered (such as hypotension), dose was lowered.

Propofol PROPOFOL (I.B.I. LORENZINI), DIPRIVAN (ASTRAZENECA), PROPOFOL (BRAUN AG)

Formulation: Emulsion for injection or infusion

Dose:

Induction of anaesthesia: Propofol for induction of the 1% (10 mg / ml) should be titrated (20-40 mg of propofol every 10 seconds) according to patient response.

Clinical anaesthesia. For the majority of adult patients are usually necessary doses between 1.5 and 2.5 mg/kg of body weight.

In patients older and patients in Class III and IV of the classification ASA, especially those with poor cardiac function, the dosage required will be lower and Propofol total dose of 1% (10 mg / ml) can be reduced to a minimum of 1 mg / kg weight. In these patients should be applied rate of administration lower (about 2 ml, corresponding to 20 mg every 10 seconds).

Maintenance of anaesthesia: Anaesthesia can be maintained by administering Propofol 1% (10 mg/ml) through continuous infusion or bolus injection repeated. If you are using a technique that involves repeated bolus injection, may be given additional doses between 25 mg (2.5 ml Propofol 1% (10 mg / ml)) and 50 mg (5.0 ml of Propofol 1% (10 mg / ml)), to depending on clinical needs. For maintenance of anaesthesia with continuous infusion, the doses are usually required between 4 - 12 mg / kg / h. In elderly patients, in patients in poor general conditions or Class III and IV of the ASA classification and in hypovolemic patients, the dosage may be reduced further in relation to the severity of the condition of the patient and the anaesthetic technique used.

Route of administration: Propofol 1% (10 mg / ml) is administered intravenously by infusion continuous or injection.

Fentanest FENTANYL (HAMELN), FENTANEST (Pfizer)

The fentanyl can be administered intramuscularly or intravenously. The intramuscular route is preferred in premedication for analgesia in postoperative pain therapy and in general, the intravenous (directly or perfusion) during surgery.

Also administered undiluted preparation does not cause local irritation events. Dosages refer to ordinary adults. Intramuscular - on average 0.1-0.2 mg (2-4 ml) of per-dose fentanyl. Intravenously - to create a type of anaesthesia neuroleptics-analgesic doses of fentanyl combined, are about 0.4-0.8 mg. During maintenance of anaesthesia techniques performed with the usual dosage should be adjusted according to the

depth of analgesia to be achieved, the type of intervention, the sensitivity of the subject and quantity of other drugs administered, keeping in mind that among these (barbiturates, ether, fluotano, etc..) and the fentanyl enhancement exists.

Remifentanil ULTIVA (GLAXOSMITHKLINE SpA)

Formulation: Powder for concentrate for solution for injection or infusion

Dose : Anaesthesia induction: 1 µg / kg injection bolus (to be administered not less than 30 sec.) or continuous infusion 0.5 - 1 µg/kg/min

Maintenance of anaesthesia in ventilated patients:

- Nitrous oxide (66%) 0.5- 1 µg / kg injection bolus or continuous infusion, starting dose 0.4 µg/kg/min, doses range 0.1-2 µg/kg/min
- Isoflurane (starting dose 0.5 MAC) 0.5-1 µg / kg injection bolus or continuous infusion, starting dose 0.25 µg/kg/min, doses range 0.05-2 µg/kg/min
- Propofol (starting dose 100 µg / kg / min) 0.5-1 µg / kg injection bolus or continuous infusion, starting dose 0.25 µg/kg/min, doses range 0.05-2 µg/kg/min

Route of administration: infusion

4.6 Methods for Assigning Subjects to Treatment Group

The patient identification and treatment allocation were provided by a central randomization service through an interactive voice response system (IVRS).

Allocation to study treatments has been performed using a randomisation list: the list was obtained with an ad hoc program written in C language, implementing the well known biased coin method algorithm (Pocock, Stewart J., Clinical trials: a practical approach. Wiley, 1983).

The list was constructed using permuted randomization blocks, with the centre code as a stratification variable. This approach has been adopted to obtain groups of the same dimension not only throughout the study but also in the single centre. The dimension of the block was of 6 treatments, doubling the number of treatments of the study: such a dimension was considered as a good compromise between the necessary unpredictability and treatment's balancing in the same centre.

Holder of the randomisation codes was Enrico Nicolis at the Mario Negri Institute. No blinding of the study treatments was present, so a code break was unnecessary. The attached randomisation list (see Appendix) includes also treatments not assigned to any patient.

See the *Randomization list* in the Appendix.

4.7 Dosage Regimen

Before anaesthesia induction, patient is premedicated with Midazolam (5 mg IV (Intravenous)). An isotonic crystalloid saline solution (7-10 mL/kg) is infused through a peripheral intravenous catheter and a second line is inserted for drug administration. All patients are preoxygenated for 3 minutes with a reservoir bag in 100% O₂.

In all patients, anaesthesia is induced with:

- Propofol (2-3 mg/kg IV),
- Fentanyl (2 to 4 µg/kg/min IV) in the group 1 and remifentanyl (0.25 µg/kg/min IV infused for 3 minutes before induction) in groups 2 and 3.
- Cisatracurium (0.1-0.2 mg/kg IV).

After intubation of the trachea, patients are mechanically ventilated with an inspired mixture of air and oxygen (2:1). Ventilation, using a closed breathing system (fresh gas flow of 0.75 L/min oxygen and 1.5 L/min air during anaesthesia), is adjusted to achieve an end-tidal carbon dioxide of 30-35 mmHg. No local anaesthesia is allowed.

Figure 1 (See section 12).

Anaesthesia was maintained according to one of these three different study groups:

1. **IF: sevoflurane + fentanyl:** sevoflurane (0.75 to 1.25 Minimum Alveolar Concentration, MAC) and fentanyl (2–3 µg/kg/hr or 0.7 µg/kg boluses). Just before incision of the scalp, fentanyl (1-2 µg/kg/hr) can be supplemented, if necessary; **Figure 2 (See section 12)**
2. **IR: sevoflurane + remifentanyl:** sevoflurane (0.75 to 1.25 MAC) and remifentanyl (0.05–0.25 µg/kg/min reduced to 0.05–0.1 µg/kg/min after dural opening). Just before incision of the scalp, remifentanyl can be supplemented, if necessary; **Figure 3 (See section 12)**
3. **IA: propofol + remifentanyl:** propofol (continuous infusion at 10 mg/kg/h for the first 10 minutes, then reduced to 8 mg/kg/h for the following 10 minutes and reduced to 6 mg/kg/h thereafter) and remifentanyl (0.05–0.25 µg/kg/min reduced to 0.05–0.1 µg/kg/min after dural opening). Just before incision of the scalp, remifentanyl can be supplemented, if necessary. **Figure 4 (See section 12).**

During surgery all patients are paralyzed with cisatracurium (0.1 mg/kg/h), stopped once the bone flap is secured.

At the end of surgery, residual neuromuscular blockade will be antagonized with 2.5 mg neostigmine and 1 mg atropine.

Sevoflurane and propofol infusions are reduced once the bone flap is secured and stopped at skin dressing. Fentanyl is stopped at skin dressing and remifentanyl reduced at skin dressing by 30% every 3-4 minutes.

Analgesia is started before bone flap repositioning with paracetamol and morphine 0.03-0.1 mg/kg IV in remifentanyl groups.

The anaesthesia and analgesia procedures have been chosen on the basis of literature analysis and clinical practice of every centre involved, as discussed during a dedicated meeting before the first draft of the protocol.

4.8 Study Blinding

In order to minimize the possibility of bias in reporting and assessing primary endpoint, the trial has PROBE design (Prospective Randomized Open trial with Blinded Evaluation of outcomes)

4.9 Drug accountability.

Not applicable.

4.10 Treatment Compliance

Not applicable because the study drugs were the anaesthetics used during the surgery.

4.11 Prior and Concomitant Medications

No local anaesthesia was allowed. Any other concomitant medication was at clinician judgement but has to be recorded on the dedicated field of the CRF.

5 Study Assessment

- The reaching of an Aldrete score ≥ 9 from patient extubation is assessed by a trained anesthesiologist, blinded to allocation treatment group. Every anesthesiologist involved in the score evaluation has been trained and certified with a dedicated software course developed to use the Aldrete score. Every 20-30 seconds the anesthesiologist checked the patients' activity (ability to move extremities), respiration (ability to cough and breathe), circulation (level of blood pressure compared to patient personal baseline), consciousness (ability to keep himself awake) and skin color (level of peripheral oxygen saturation). When the patient reach an Aldrete ≥ 9 , the interval from intubation is recorded.
- Anaesthesia-related neurovegetative stress evaluation by the anesthesiologist through the measurement of:
 - 1- Hemodynamic stability evaluated analyzing arterial pressure and hearth rate at standard observation points (induction, dural opening, intraoperative (as mean), dural closure and emergence).
 - 2- Markers of stress (cortisol and catecholamines) assessment. Urine and blood samples are collected in all patients before anaesthesia induction (urine 24 hours before anaesthesia induction and blood just before anaesthesia induction), during surgery (urine from the anaesthesia induction until 1 hour after the recovery and blood 1 hour after the recovery) and after awakening (urine from 1 hour after the recovery until 24 hours after) to assess neurovegetative stress (**Figure 5**) (**See section 12**). All urine and plasma aliquots are immediately frozen at -70°C and periodically shipped on dry ice to a central laboratory. Plasma concentration of cortisol is measured with a direct competitive chemiluminescent immunoassay (Beckman Coulter Access Immunoassay System). Urine cortisol is measured with the same assay after a procedure of liquid-liquid extraction with ethylacetate, as recommended by the manufacturer. Urine excretion of dopamine, norepinephrine and epinephrine are measured in the acidified samples after solid phase extraction by an HPLC system coupled to an electrochemical detector. The urinary excretion of cortisol and catecholamines is indexed to creatinine concentration, measured with an automatic colorimetric assay according to the kinetic Jaffé method. All assays are performed in a centralized laboratory by blinded personnel. Biomarkers are expressed as median [Q1-Q3].
- Intraoperative adverse events assessment, i.e. arterial hypotension ($\text{MAP} < 50 \text{ mmHg}$) and hypertension ($\text{MAP} > 90 \text{ mmHg}$), bradycardia ($\text{HR} < 50 \text{ BPM}$) and tachycardia ($> 95 \text{ BPM}$), osmotics and hyperventilation requirements by the anesthesiologist.
- Brain relaxation is assessed at dural opening by the neurosurgeon blinded to the study group, using a 4-point brain relaxation score.

- Post-operative adverse events assessment as seizures, cough, shivering, agitation, cerebral hematoma and post-operative pain by the anesthesiologist.
- Evaluation of patient's satisfaction using the "Iowa Satisfaction with Anaesthesia Scale" (ISAS) 24 hours after surgery by the anesthesiologist. The ISAS scale has been used to measure patients' satisfaction with anaesthesia care. The tool has been previously developed and tested to be internally consistent, reliable and valid in the setting of general anaesthesia. Patients respond to 11 statements by placing a mark along a six choice vertical response column. A totally satisfied patient would score 6 for each question and the sum of their responses gives a single number between 11 and 66.
- Evaluation of the costs of the three strategies.

Any serious adverse events that the investigator deems related to study drug must be reported within 24 hours to the Center of Coordination of the study as soon as they are known. The temporal relationship between the adverse event and administration of the drug must be such as to make possible the correlation. Must therefore be excluded other possible causes that may have caused the adverse event, like other therapies or coexisting conditions.

It defines a serious adverse event (SAE) an event that:

- -Is fatal or life-threatening patient
- -Requires hospitalization or its prolongation;
- -Determine permanent disability;
- -Produces congenital anomalies;
- -Has significant medical consequences.

5.1 – 5.2 Primary and Secondary Variables

Anaesthesia for neurosurgical procedures should ideally provide optimal surgical conditions while maintaining appropriate cerebral oxygen supply and stable systemic haemodynamics. Rapid emergence from anaesthesia is also desirable to allow a quick neurological examination at the end of procedure.

This is the rationale that leads to the choice of the following variables:

Primary:

Time to reach an Aldrete score ≥ 9 from patient extubation.

Secondary:

Measurements/Assessments: See section 5. Study Assessments (including efficacy and safety variables).

6 Data Quality Assurance

The following procedures to assure quality of data have been implemented:

- A dedicated laptop was provided to every participating centre with the software developed to store trials data (electronic CRF, see Appendix).
- Attached SOPs (see Appendix):

- SOP1 – Procedures to be followed in case of Major SAE;
 - SOP2 – Form to be filled in in case of Drop Out;
 - SOP3 and SOP3.2 – Monitoring and Source Data Verification Procedures;
 - SOP4 – Data Management Procedures.
- A training course for learning the Aldrete Scale measurements has been developed and provided to the Investigators on the dedicated laptop. At the end of the training session a certificate was obtained and archived by the Investigators.
 - Three Investigators' Meeting have been organized at the Istituto di Ricerche Farmacologiche "Mario Negri", at the beginning (14/11/2007), at half (08/10/2008) and at the end (05/11/2009) of the study.
 - Web based discussion forum between participants.
 - The study documents listed below have been stored by the investigator in accordance with standards of GCP:
 - Adoption of the Protocol and any amendments by the local Ethical Committee;
 - Informed consent form signed by the subjects included in the study;
 - CRF of each subject;
 - Original data, medical records (source data) and results of laboratory tests.

7 Data Management Procedures

The data entry was performed remotely from each participating centre, through a dedicated laptop PC with a Microsoft Access application developed for the CRFs of the study. Data was entered remotely, and periodically (every 15 days) sent, after encryption, via e-mail to the coordinating centre, to be later incorporated in the main database of the study. A few consistency controls about the inserted data were directly implemented in the data entry application at each centre; further controls were performed at the coordinating centre, generating validation reports to be sent back to the centres.

No coding dictionaries were used in the computer programs.

Hardware and software used at the participating centres:

Laptop PC: Lenovo N200
 Microsoft Windows Vista Professional (32 bit)
 Microsoft Office 2003
 PGP Corporation Pretty Good Privacy (PGP) release 9.01

At the coordinating centre:

Server
 HP 9000 rp3410
 HP-UX 11.23
 MySQL 5.0.83

Client(s)
 PC Dell Optiplex (various models)
 Windows XP Professional
 Microsoft Office 2003 & 2007
 PGP Corporation Pretty Good Privacy (PGP) release 9.01

8 Statistical Considerations

8.1 Planned Statistical Methods

The aim of this study is to demonstrate that therapies anaesthetic IR and / or IF are equivalent to IA treatment in the evaluation principal outcome, referring to the score of Aldrete. The outcome is the time required to reach an Aldrete score ≥ 9 (range 0-10).

The study includes two types of comparisons to establish the equivalence of therapies:

- IR versus IA;
- IF versus IA.

The intention to treat (ITT) population will be used for the efficacy analysis. This will consist of all randomized patients originally allocated to the therapy at the time of randomization. Continuous variables will be summarized using tables of descriptive statistics such as mean, median, standard deviation. Qualitative variables will be summarized using counts and percentages. In general, treatment groups will be compared using two samples t-test for continuous data and Pearson's Chi-Squared test for qualitative variables.

The primary efficacy outcome of the study is the time to reach an Aldrete score ≥ 9 . The decision that IR is equivalent to IA will be made if the lower limit of the one-sided 95% interval around the mean difference is greater than -3 minutes and the upper limit of the one-sided 95% confidence interval around the mean difference is lower than 3 minutes. In the same way, equivalence will be claimed for IF versus IA if the lower limit of the one-sided 95% interval around the mean difference is greater than -6 minutes and the upper limit of the one-sided 95% confidence interval around the mean difference is lower than 6 minutes. Differences between the two randomized groups will be analyzed by means of analysis of variance or by a non-parametric approach if distributional assumptions are not satisfied. Any clinically significant imbalance between the randomized groups will be considered for use as covariates. Since the sample size is more than adequate to test for equivalence of the second comparison, no type I error correction is needed. Secondary and other efficacy outcomes of the study will be analyzed using the same statistical methodology adopted for the primary efficacy outcome.

Safety analysis will be carried out using the ITT population to allow a benefit/risk assessment within the same study population.

The score will be used in the study are:

- The Aldrete Recovery Score: a score (range 0-10) used by doctors and nurses in the operating rooms to assess for each patient the time (minutes; seconds) from patient extubation required to reach a modified Aldrete score ≥ 9 (7). (**Table1. See section 12**).

- The Brain relaxation is assessed at dural opening, by the neurosurgeon, blinded to the study group, using a 4-point brain relaxation score (8, 9):

1. Relaxed brain.
2. Mild brain swelling, acceptable.
3. Moderate brain swelling, no therapy required.
4. Severe swelling, requiring treatment.
5. Post-operative adverse events assessment as seizures, cough, shivering, agitation, cerebral haematoma and post-operative pain.

The safety data will be evaluated periodically by DSBM study. For the efficacy data analysis it is planned an interim analysis when the recruitment has reached 50% of the population under study. The study will be interrupted only if

through the interim analysis it will be clear that IR or IF strategies are significantly worse than the IA one regarding the limits of equivalence proposed. If the average difference between the time to reach an Aldrete score ≥ 9 will be significant with p value less than or equal to 0.001, the DSMB may recommend discontinuation of the study to the Steering Committee.

8.2 Determination of Sample Size

For the first comparison it has been estimated that plausible equivalence limits for the mean difference in the time to reach an Aldrete score ≥ 9 are ranging from -3 minutes (lower equivalence limit) and +3 minutes (upper equivalence limit) with pooled standard deviation equal to 7 minutes. For the second comparison, equivalence limits are set to -6 minutes and +6 minutes. In order to develop the adequate sample size for this trial, calculations are based on the assumptions of the first comparison which requires a bigger sample size. The study assumes 12-18 months of patients' enrolment, a 10% drop-out rate and a type one error of 0.05. A study sample size of 393 patients (131 in each group) is planned, since it will provide 90% power to reject the non-equivalence hypothesis.

Sample size calculation has been performed applying a two-group t-test of equivalence in means performed with the statistical package Nquery Advisor 6.01.

9 Changes in the Conduct of the Study or Planned Analysis

An amendment of the study protocol has been approved by the competent IECs.

Major changes that affected the analysis of data were:

- **Sample size:** The estimate of the mean and standard deviation of the time required to reach an Aldrete score ≥ 9 for each group is based on clinical assessment by the investigators, integrated with the limited published literature. Based on the average duration of the considered interventions, estimated more than 300 minutes through the monitoring of 100 neurosurgical procedures in the 14 centres involved, it is considered equivalent a difference in the time to reach an Aldrete score ≥ 9 within 3 minutes. For both comparisons, the limits of equivalence for the average difference rang from -3 minutes (lower limit of equivalence) to +3 minutes (upper limit of equivalence) assuming a standard deviation of 7 minutes.

This assessment comes from 2 considerations:

- The need for a rapid recovery from the anaesthetic allows immediate assessment of the patient's neurological conditions. To reach an Aldrete score ≥ 9 , the patient should be fully awake, with normal blood pressure and able to cooperate. From a clinical point of view, ± 180 seconds from extubation are a very reasonable range.
- ± 180 seconds are less than 1% of the total length of the entire neurosurgical intervention.

Assuming a period of recruitment equal to 12-18 months, a drop-out rate of 10% and a first type error equal to 5% and taking into account that each comparison will be tested at a significance level equal to 0.025, a sample of 411 patients (137 per treatment arm) is required to ensure a power of 84%.

This ensures the preservation of the significance level alpha equal to 0.05, taking into account that two comparisons are not independent of each other (the IA arm is in fact present in both comparisons).

- **Data analysis:** The analysis to determine the efficacy of experimental therapies will be conducted on the population "intention to treat (ITT)", on the subjects originally allocated to the treatment groups at randomization. The continuous variables are represented by descriptive statistics such as average or median, standard deviation and the comparison between the experimental groups will be made through Student t-test. The qualitative variables will be represented through proportions and compared using Chi-square test of Pearson.

The primary endpoint of efficacy is made up by the time required to reach an Aldrete score of ≥ 9 . For both comparisons, the inhalation treatment will be considered equivalent to intravenous one if the lower limit of the confidence interval at 95% of the average difference of times is above the of 3 minutes and the upper limit will be lower than the value of +3 minutes.

Since the distribution of the times to reach an Aldrete score ≥ 9 from extubation has been found to be not normally distributed, the analysis of variance on logarithm-transformed data has been performed after the closure of the enrollment. The construction of the equivalence limits (± 3 minutes) around the mean difference has been done on a logarithmic scale allowing to compare the results for the two comparisons. The treatments efficacy and safety analysis will also be undertaken on the population effectively under one of three anaesthetic treatments (per protocol analysis).

If the results obtained with the two approaches will be contradictory, conclusions emerged from the analysis per protocol will be considered definitive, in relation to the context of a study of equivalence.

10 **Results**

10.1 ***Study Subjects***

a) **Disposition of Subjects**

The number of randomized, completed, drop-out patients and the reasons for drop-out for each group is resumed in the flow chart, Fig. 6 See section 12.

Subjects which did not receive the planned intervention were considered drop-out.

Subjects whose primary response variable was not assessable were considered withdrawal.

A total of 27 (6.57%) withdrawal, without differences between groups ($p=0.11$), has been reported, respectively IF 7 (5.11 %), IR 6 (4.41 %), IA 14 (10.14 %). 7 of them did happen before randomization (respectively IF 2, IR 2, IA 3) and the remaining 20 during or after surgery. Causes for withdrawal during/after surgery were: IF 5 (4 surgical difficulties that required delayed awakening, 1 hemodynamic instability), IR 4 (4 surgical difficulties that required delayed awakening), IA 11 (3 seizures, 7 surgical difficulties that required delayed awakening, 1 severe bradycardia).

See *Withdrawn Subjects*- in the appendix

b) **Protocol Deviations:**

- Severe:

1. Lack of Informed Consent (2 cases);
2. Inclusion criteria not fully met (2 cases).

- Mild:

1. Date of informed consent after the date of randomization (1 case);
2. Date not indicated on Informed Consent (7 cases);
3. Aldrete score measurement by an anaesthesiologist not blinded (3 cases).

10.2 Efficacy Evaluation

a) Data Sets Analysed

We analyzed data according to an intention to treat (ITT) approach. When data were not available for all the 411 patients, number of the available cases has been indicated.

b) Demographics and Other Baseline Characteristics

The baseline features of the study population are summarized in **table 2**. The randomization process resulted in a good balance for all characteristics, except for a higher, clinically negligible, prevalence of hematological/blood diseases in the group IR.

Preoperative blood chemistry, presented as mean \pm SD or median (Q1, Q3) as appropriate, are indicate in **table 3**
See section 12. No differences were present between the groups for any lab value.

Intervention were for malignant neoplasm resection in 192 cases (respectively IF 63, IR 61, IA 68), benign neoplasm 119 (40, 44, 35), neoplasm of uncertain behavior 36 (15, 7, 14), unrupted cerebral aneurysm 19 (8, 7, 4), other 31 (6, 13, 12), NA 14 (5, 4, 5).

Mean length of surgery (391 pts) was 05:08 \pm 01:30 with no statistical differences between anaesthesiological strategies (IF 05:13 \pm 01:28, IR 04:54 \pm 01:27, IA 05:20 \pm 01:35 p 0.06).

See *FSR Table 2-Demographic and Other Baseline Characteristics* presented by subjects in the appendix

See *FSR Table 3-Demographic Characteristic* presented by treatment in the appendix

c) Treatment Compliance

Not Applicable.

d) Efficacy Results

Primary endpoint:

The primary endpoint was defined as the interval (minutes; seconds) required in reaching an Aldrete score ≥ 9 from patient extubation. Summary data on the intervals among the three randomized groups are reported in **table 5** (**See section 12**) and are expressed as median (Q1-Q3).

The distribution of the times to reach an Aldrete score ≥ 9 from extubation has been found to be not normally distributed therefore analysis of variance on log transformed data has been performed. The construction of the equivalence limits (± 3 minutes) around the mean difference has been done on a logarithmic scale allowing to compare the results for the two comparisons as reported in **figure 7** (**See section 12**).

For both comparisons, we found that the mean difference and their respective 95%CI are comprised within the equivalence limits set in the study (± 3 minutes).

Hence there is no evidence to refuse the null Hypothesis of equivalence for both comparisons.

Secondary end points:

1 Anaesthesia-related neurovegetative stress evaluation through the measurement of:

1.1 Hemodynamic stability. Heart Rate, systolic and diastolic blood pressure available at baseline, at the intubation, the dura mater opening, during surgery, at dura mater closing and at extubation were analysed in terms of within and between-patient changes over time for the three anaesthesiologic strategies. At baseline, HR was similar in the three randomised groups (mean: 72.6 in IF, 70.8 in IR, 71.2 in IA, p value = 0.30) decreasing in the three groups up to the dura mater closing, more markedly in the IA group compared to the other two strategies (IR vs IA, and IF vs IA - time \times treatment overall p value < 0.0001). Systolic arterial pressure was not different at baseline in the three groups (mean: 127 mmHg in IF, 129 in IR, 130 in IA, p value = 0.23) decreasing in the three groups, especially in the IR group, at dural opening (IR vs IA, IF vs IA, time \times treatment overall p value < 0.0001). At extubation the recorded values in the three groups were similar and comparable with the baseline values.

1.2 Stress biomarkers. The baseline (pre-anaesthesia) levels of the stress biomarkers were 128 [25-375] nmol/l for plasma cortisol (median [Q1-Q3], $n = 399$), 0.09 [0.04-0.21] nmol/mg creatinine for urine cortisol ($n = 391$), 233 [168-318] ng/mg creatinine for urine dopamine ($n = 383$), 31 [21-49] ng/mg for urine norepinephrine ($n = 383$), and 14 [6-31] ng/mg creatinine for urine epinephrine ($n = 381$). There were no significant differences among the three experimental groups. The urinary excretion of cortisol (median increase [Q1-Q3], 153 [20-538] %, $p < 0.0001$ vs. baseline), norepinephrine (42 [8-121] %, $p < 0.0001$), epinephrine (147 [12-393] %, $p < 0.0001$) and dopamine (6 [-20-+36] %, $p < 0.0001$) increased significantly during anaesthesia and surgical procedures compared to baseline levels and tended to remain elevated after awakening. Similarly, the plasma concentration of cortisol increased by 92 [19-311] % compared to baseline ($p < 0.0001$). The increase in stress biomarkers (plasma and urine cortisol, urine norepinephrine and epinephrine) during the surgical procedures was significantly attenuated in the IA group compared to the other two experimental groups ($p < 0.05$ for all contrasts).

2 Brain relaxation.

No differences were recorded between the three groups in the brain relaxation score. **Tab. 6 (See section 12)**

See FSR Table 4 - *Efficacy Endpoints* presented by subjects- in the appendix

See FSR Table 5 - *Efficacy Endpoints* presented by treatment- in the appendix

3 Evaluation of patient's satisfaction.

The questionnaire was completed by 89.8% of randomized patients. Internal consistency in the setting of neuroanaesthesia, measured by Cronbach's alpha, equaled 0.74, in agreement with previous reports (Dexter et al., 1997) and showing good reliability. Sums of responses were not normally distributed and the analysis showed no difference among the three anaesthesiological strategies (Kruskal-Wallis test $p = 0.26$ **fig. 8 See section 12**).

4 Evaluation of the costs of the three strategies.

Costs have been estimated for a standard patient, 70 kg patient and 5 hours intervention, after calculating for each strategy the mean drugs consumption per Kg/h. Due to the aim to identify differences between the strategies, the cost estimation consider only the cost of drugs and vapors and not all the direct and indirect cost that are equal in the three strategies.

The mean cost of the drugs utilized in the three groups has been evaluated: IF had a mean cost of 107€, IR 131€, IA 137€.

e) Statistical Issues

The trial was designed to test whether IR, as well as IF, is equivalent to IA in the evaluation of the primary endpoint defined as the interval required reaching an Aldrete score ≥ 9 .

It has been estimated that plausible equivalence limits for the mean difference in the time to reach an Aldrete score ≥ 9 are ranging from -3 minutes (lower equivalence limit) and +3 minutes (upper equivalence limit) with pooled standard deviation equal to 7 minutes for both comparisons. These equivalence limits were derived from results from previous studies performed in similar clinical settings.

A study sample size of 411 patients (137 in each group) has been calculated to provide at least a statistical power $\geq 84\%$ to reject the non-equivalence hypothesis assuming 12-18 months of patients' enrolment, a 10% drop-out rate and an overall type one error of 0.05.

The analysis was conducted on the intention-to-treat population, which included all randomised patients. The normal distribution of the times to reach an Aldrete score ≥ 9 was evaluated by graphical inspection and found to be highly right-hand skewed. Data on the primary endpoint are expressed as median values and range (Q1-Q3) and transformed in the natural logarithm. In order to evaluate whether the mean difference of the times to reach the Aldrete score ≥ 9 was not different in the two pre-specified comparisons, ANOVA on log transformed data was performed. A centre effect was then excluded before performing complete statistical analysis of the whole population.

Baseline characteristics among the three randomised groups have been compared using Chi-Square test for categorical variables and T-test or non parametric Kruskal-Wallis test for continuous variables.

f) Drug Dose, Drug Concentration and Relationship to Response.

Not appropriate, no different dosage regimens were used.

g) Drug-drug and Drug-disease interactions.

Not applicable

h) Efficacy Conclusion:

Hemodynamic stability: heart rate was reduced more with IA and BP was significantly lower with IR. Not surprisingly looking at AE during surgery, there was a higher incidence of hypotension and a lower incidence of hypertension in the IR group than IA.

Stress biomarkers have not been extensively studied in neuroanaesthesia, although the procedure may cause patients stress. The stress response during craniotomy indicated that, starting from a similar baseline level, all the biomarkers examined (noradrenaline, adrenaline and cortisol) rose during surgery.

Surgical field evaluation was similar in the three strategies and in about 20% of the operations there was a moderate or severe herniation requiring therapy.

Patients were quite satisfied with their anaesthesia, with no appreciable difference between the three arms.

Cost was lower with the classical IF strategy than with remifentanyl. In view of the similar clinical results, therefore, the cost of other strategies may not be fully justified.

10.3 Safety Evaluation

a) **Extent of Exposure:**

see Table 7(See section 12).

b) **Adverse events**

During surgery. The only recorded difference was the higher incidence of hypotension in the IR group, compared with IA, and, on the opposite, a higher incidence of hypertension in the IA group, compared with IR (**table 8 (See section 12)**).

At recovery, a higher incidence of shivering was recorded in the IA group compared with the other two.

First 24 hrs. A lower incidence of Post-Operative Nausea and Vomiting (PONV) was recorded in the IA group compared with the other two. (**table 8 (See section 12)**).

Since there was not the placebo group, there were not non-treatment emergent adverse events.

See FSR Table 6 - AE presented by subjects- in the appendix

See FSR Table 7 - AE presented by treatment- in the appendix

c) **There were not cases of death.**

d) **Other Serious Adverse Events:**

See FSR Table 8 - SAE presented by subjects and by treatment- in the appendix

e) **Adverse events leading to withdrawal:**

Seven dropped out before randomization (IF 2, IR 2, IA 3) and the other 20 during or after surgery. Causes for drop-out during or after surgery were: IF (4 surgical difficulties that required delayed awakening, 1 hemodynamic instability), IR (4 surgical difficulties that required delayed awakening), IA (3 seizures, 7 surgical difficulties that required delayed awakening, 1 severe bradycardia).

f) **Other significant Adverse Events:**

There were no other significant adverse events

g) **Narratives:** not applicable.

The study is not to be included in a regulatory dossier

h) Clinical Laboratory evaluations:

They are described in the section d (*Efficacy Results*) of the point 10.2 *Efficacy Evaluation*. Only one central laboratory has conducted the analysis, the Farmacological Research Institute Mario Negri of Milan and Bergamo.

i) Vital Signs, Physical Findings and Other Observations Related to Safety:

Not applicable.

j) Safety Conclusions:

In the recovery period, shivering was more frequent and PONV less frequent in IA patients than in the other two groups.

11 Discussion and Overall Conclusions:

The NeuroMorfeo trial has some important and unique characteristics:

- It is the largest multicenter RCT to date evaluating anaesthesia for elective craniotomies in patients without intracranial hypertension.
- The different intraoperative and postoperative endpoints, from stress markers to patient's satisfaction and costs, are aimed at a global assessment of the "anaesthesia quality". To our knowledge, this is the only one exploring so many domains.
- It uses, for the first time in neuroanaesthesia, an equivalence design, while most RCT were based on a superiority design. The reasons for choosing this approach are:
 - a) No trial clearly demonstrates the superiority of any of these strategies;
 - b) In real life, all three strategies are currently used, without apparent differences, but the choice is usually dictated by personal preference or institutional protocols and directives.
- The primary endpoint was evaluated with the PROBE approach to minimize the risk of bias in measuring it.

In 16 months 411 patients were enrolled. The three arms were well balanced for baseline and lesion characteristics, CT scan and surgery duration. All the patients underwent elective craniotomy.

The primary endpoint was the time to reach an Aldrete score of 9 or more from extubation. Previous clinical trials and clinical judgment indicate reasonable equivalence limits for the mean difference from -3 minutes (lower limit) to +3 minutes (upper limit), with a pooled standard deviation of 7 minutes for both comparisons.

For both comparisons, whether IR or IF is equivalent to IA, the mean difference and their 95% CI fell within the equivalence limits (± 3 minutes). In an equivalence trial such as NeuroMorfeo this implies rejection of the null hypothesis of non-equivalence for both comparisons and therefore means that the strategies are equivalent. However, though they are equivalent in regard to the primary endpoint, they are different in the secondary endpoints:

- a. Hemodynamic stability: heart rate was reduced more with IA and BP was significantly lower with IR. Not surprisingly looking at AE during surgery, there was a higher incidence of hypotension and a lower incidence of hypertension in the IR group than IA.
- b. Stress biomarkers have not been extensively studied in neuroanaesthesia, although the procedure may cause patients stress. The stress response during craniotomy indicated that, starting from a similar baseline level, all the biomarkers examined (noradrenaline, adrenaline and cortisol) rose during surgery.

- c. Surgical field evaluation was similar in the three strategies and in about 20% of the operations there was a moderate or severe herniation requiring therapy.
- d. In the recovery period, shivering was more frequent and PONV less frequent in IA patients than in the other two groups.
- e. Patients were quite satisfied with their anaesthesia, with no appreciable difference between the three arms.
- f. Cost was lower with the classical IF strategy than with remifentanyl. In view of the similar clinical results, therefore, the cost of other strategies may not be fully justified.

In conclusion, though there were no differences in the time to reach an Aldrete score of 9 or more with the three anaesthesiological strategies tested in the NeuroMorfeo trial, the older choice based on a volatile anesthetic and fentanyl presented some advantages over the two “newer” strategies (sevoflurane + remifentanyl or propofol + remifentanyl) and therefore remains validated standard of care in patients without intracranial hypertension.

12 Tables, Figure and Graphs

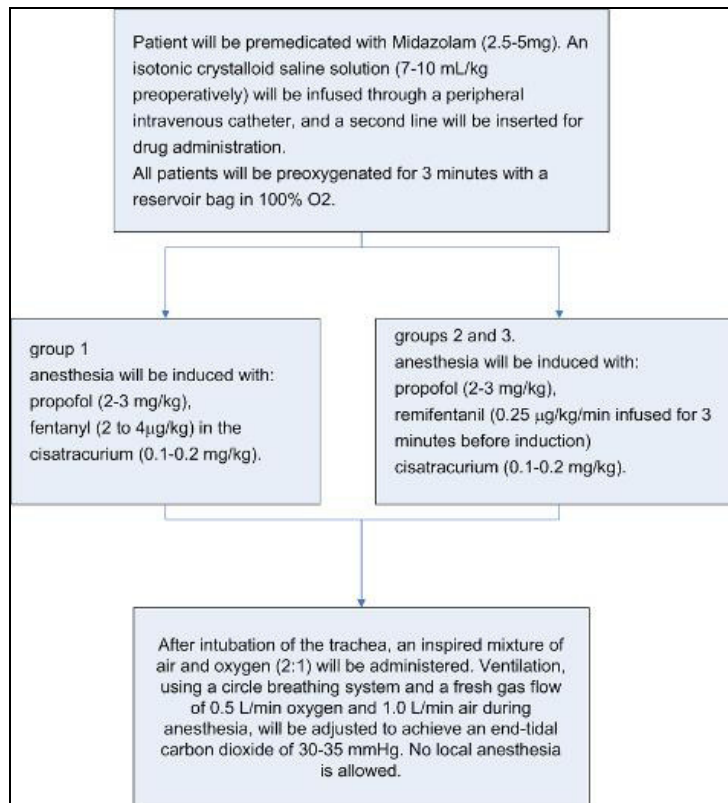


Figure 1: Anaesthetic Induction in the three groups of treatments

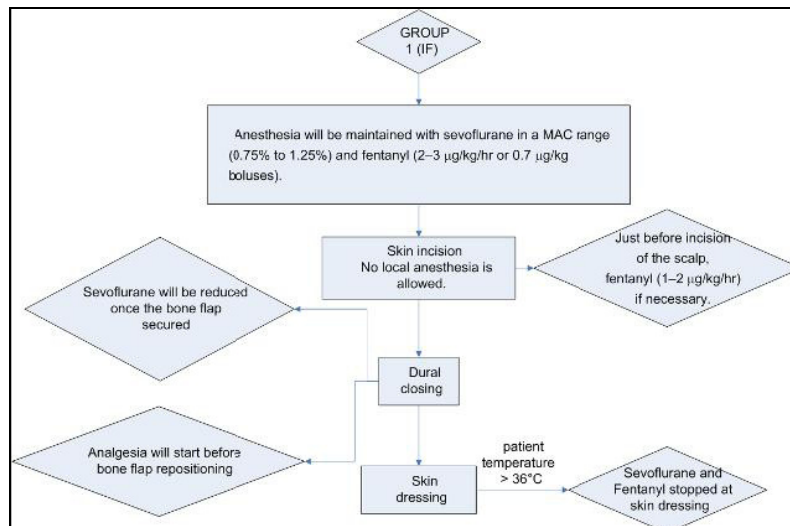


Figure 2: Anaesthetic maintenance in the IF group

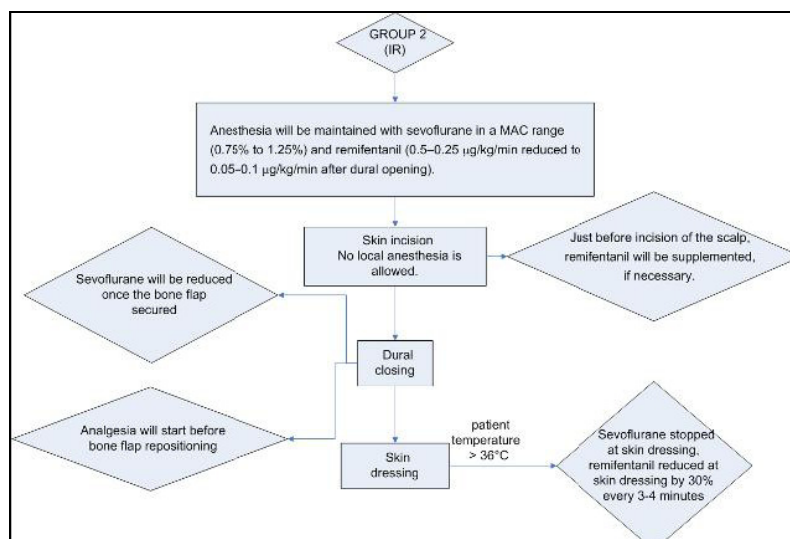


Figure 3: Anaesthetic maintenance in the IR group

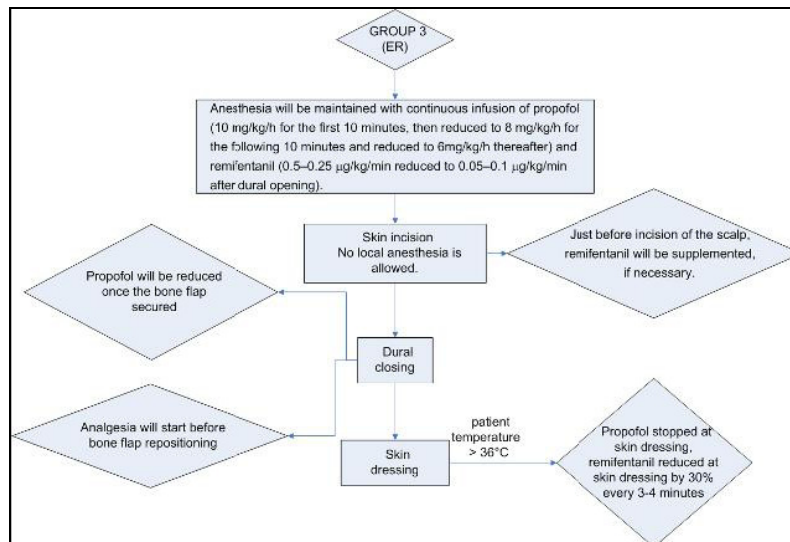


Figure 4: Anaesthetic maintenance in the IA group

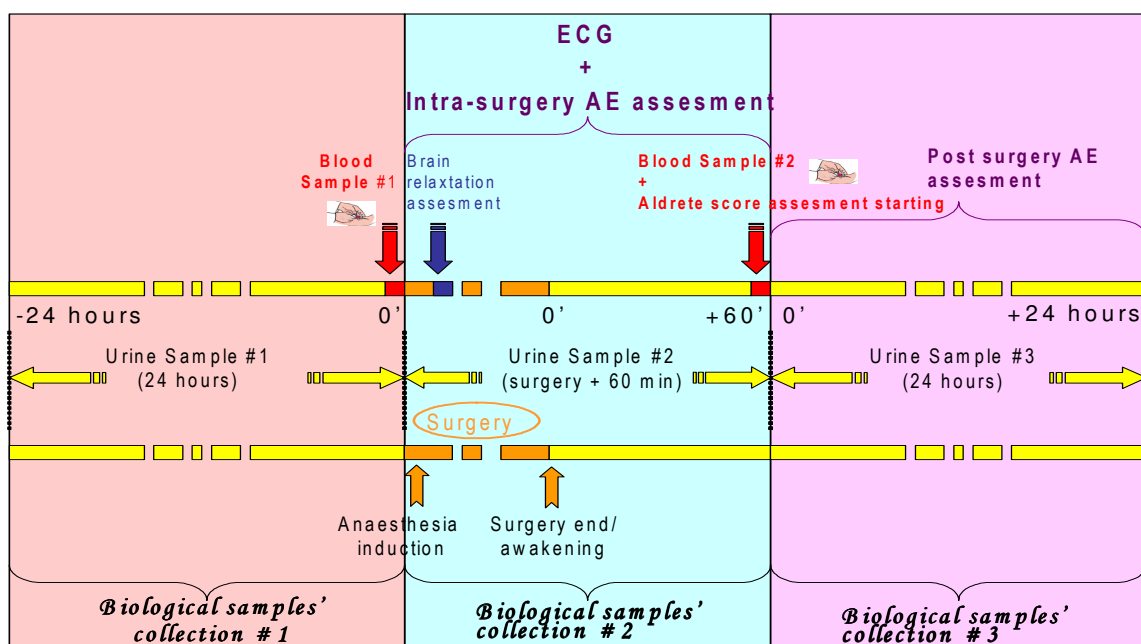


Figure 5: Graphical summary of the frequency and timing of the efficacy and safety measurements.

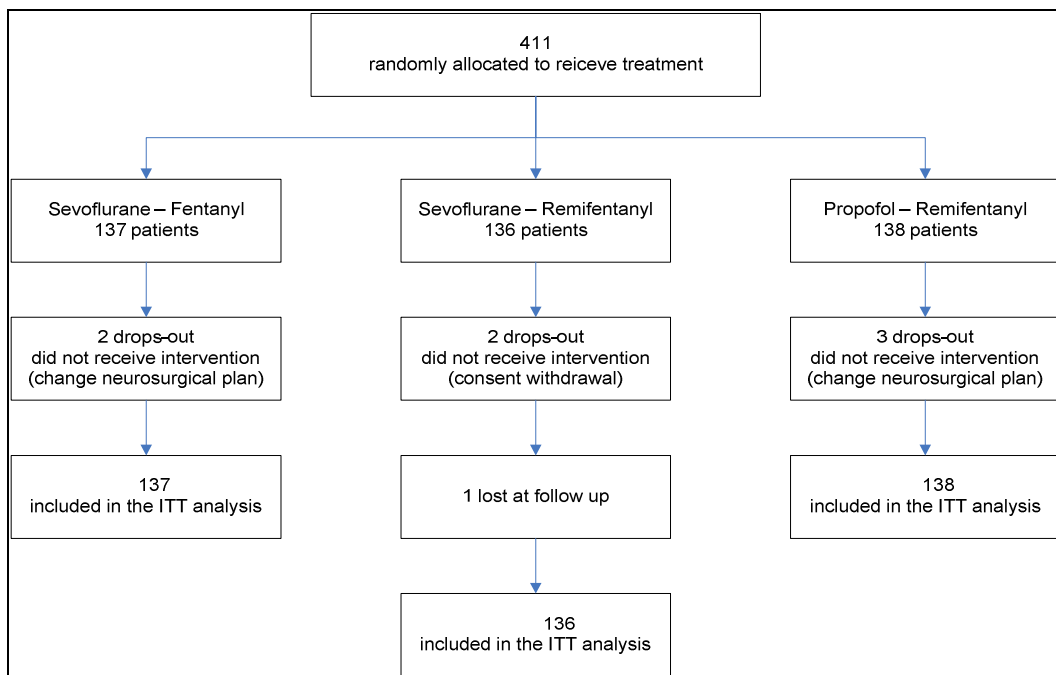


Figure 6: Randomized completed and drop-out patients

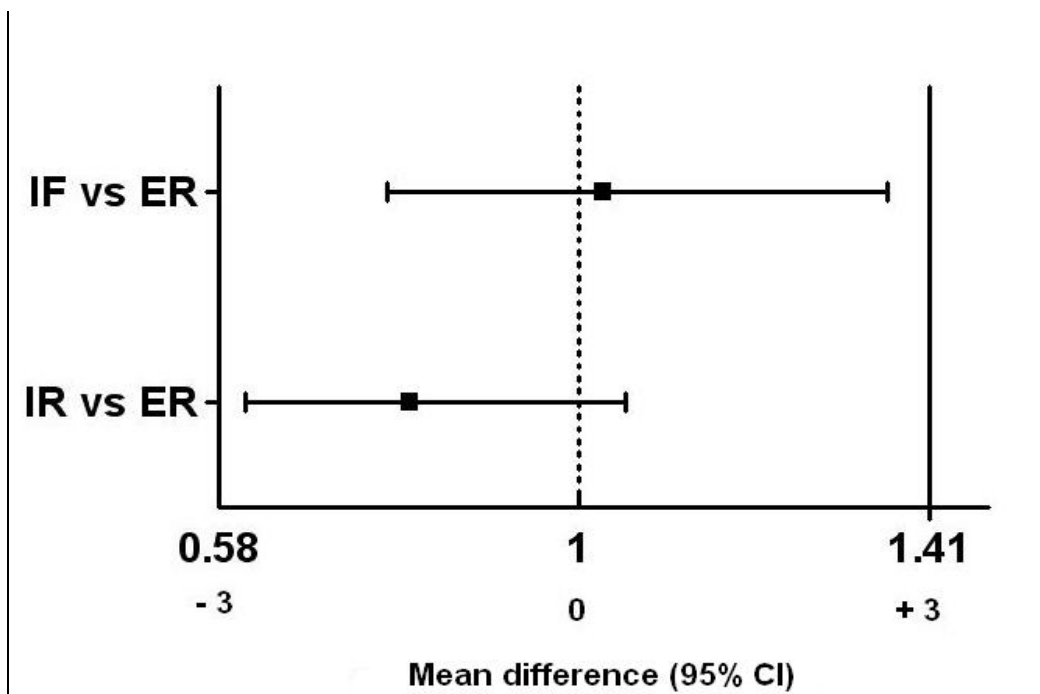


Figure 7. Mean difference (95%CI) for the time to reach an Aldrete score ≥ 9 for the two comparisons (IF-IA) and (IR-IA) according to the equivalence limits set in the study (± 3 minutes). Equivalence limits as well as results obtained from the analysis of variance (ANOVA) have been reported on a logarithmic scale.

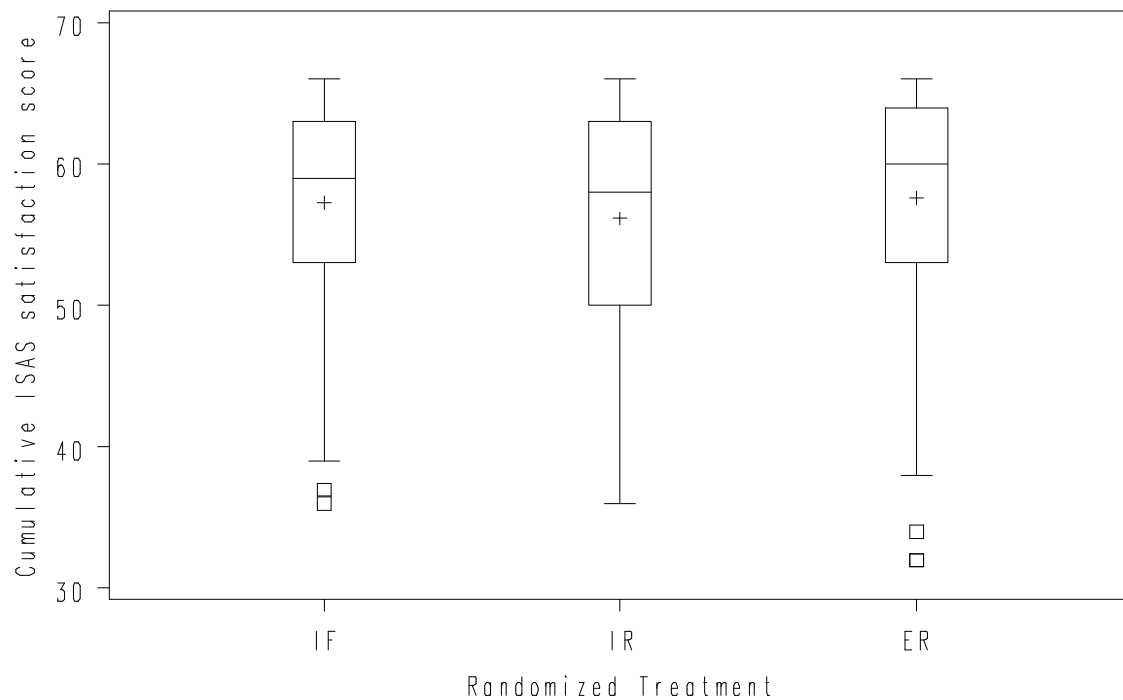


Figure 8. Box and whisker plot of cumulative satisfaction score with anaesthesia care. IF=Sevoflurane/Fentanyl, IR=Sevoflurane/Remifentanyl, IA=Propofol/Remifentanyl. Squares represent outliers (located further then 1.5 interquartile range below the 25th percentile), crosses represent means.

ACTIVITY	2= Able to move spontaneously or on command 4 extremities
	1= Able to move voluntarily or on command 2 extremities
	0= Unable to move any extremities
RESPIRATION	2= Able to deep breath and cough freely
	1= Dyspnea, shallow or limited breathing
	0= Apneic
CIRCULATION	2= BP + 20mmHg of pre-sedation level
	1= BP + 20-50 mmHg of pre-sedation level
	0= BP + 50 mmHg of pre-sedation level
CONSCIOUSNESS	2= Fully awake
	1= Arousable on calling
	0= Not responding
SKIN COLOR	2= Normal
	1= Pale, dusky, blotchy, jaundiced, other
	0= Cyanotic

Table 1: The Aldrete Score

Clinical characteristics of patients	Total population (411 patients)	IF Sevoflurane-Fentanyl (137)	IR Sevoflurane-Remifentanyl (136)	IA Propofol-Remifentanyl (138)	P value
Males	209 (50.9 %)	72 (52.6 %)	69 (50.7 %)	68 (49.3 %)	0.86
Age (years)	54.8± 13.3	54 ± 13	55 ± 14	55 ± 14	0.55
Weight (Kg)	72.5 ± 13.7	72.0 ± 13.5	71.8 ± 12.7	73.6 ± 14.8	0.52
PAS (mmHg)	129.5 ± 15.5	127.7 ± 15.9	129.8 ± 14.4	130.9 ± 16.0	0.23
PAD (mmHg)	77.7 ± 8.8	75.9 ± 8.9	78.0 ± 8.4	79.2 ± 8.9	0.07
FC (bpm)	71.5 ± 12.0	72.6 ± 12.6	70.8 ± 11.8	71.2 12.6	0.40
Medical History					
Hypertension	142(34.72 %)	41(29.93 %)	45(33.33 %)	56(40.88 %)	0.15
Diabetes	28 (6.85 %)	13(9.49 %)	10(7.41 %)	5 (3.65 %)	0.15
Cardiac diseases	30(7.30 %)	7(5.11 %)	11(8.09 %)	12(8.70 %)	0.47
Allergies	71(17.49 %)	20(14.81 %)	20(14.93 %)	31(22.63 %)	0.15
Phlebitis	32(7.80 %)	8(5.88 %)	14(10.29 %)	10(7.25 %)	0.38
Vascular diseases	24(5.84 %)	6(4.38 %)	10(7.35 %)	8(5.80 %)	0.58
Respiratory diseases	45(10.95 %)	11(8.03 %)	21(15.44 %)	13(9.42 %)	0.11
GE diseases	44(10.71 %)	10(7.30 %)	20(14.71 %)	14(10.14 %)	0.14
Hepatic diseases	18(4.38 %)	6(4.38 %)	7(5.15 %)	5 (3.62 %)	0.83
Urogenital diseases	35(8.52 %)	8(5.84 %)	14(10.29 %)	13(9.42 %)	0.38
Metabolic diseases	46(11.19 %)	14(10.22 %)	14(10.29 %)	18(13.04 %)	0.70
Hematologic diseases	10(2.43 %)	1(0.73 %)	7(5.15 %)	2(1.45 %)	0.04
Blood diseases	11(2.68 %)	2(1.46 %)	8(5.93 %)	1(0.72 %)	0.02
Muscular diseases	2(0.49 %)	0(0.00 %)	1(0.74 %)	1(0.72 %)	0.61
Neurologic diseases	38 (9.25 %)	17 (12.41%)	15(11.03 %)	6 (4.35 %)	0.05
Psychiatric diseases	7 (1.70 %)	1 (0.73 %)	3(2.21 %)	3(2.17 %)	0.56
Rheumatic diseases	7 (1.70 %)	2 (1.46 %)	1(0.74 %)	4(2.90 %)	0.37
Eye diseases	20 (4.88 %)	6(4.38 %)	9(6.67 %)	5 (3.62 %)	0.48
Neoplasm	90 (22.06 %)	26(19.26 %)	37(27.41 %)	27(19.57 %)	0.19
Smoke	115 (28.05 %)	40(29.20 %)	36(26.47 %)	39(28.47 %)	0.87
Others	14 (3.45%)	4 (2.96%)	6 (4.48%)	4 (2.92%)	0.73
Preoperative ECG					
Sinus rhythm	283 (68.86 %)	102 (74.45 %)	90 (66.18 %)	91(65.94 %)	0.25
Not sinus rhythm	123 (29.93 %)	34 (24.82 %)	43 (31.62 %)	46 (33.33 %)	
Preoperative Head CT					
Lesion site:					
- Frontal	212 (51.58 %)	61 (44.53 %)	79 (58.09 %)	72 (52.17 %)	0.08
- Parietal	127 (30.90 %)	48 (35.04 %)	40 (29.41 %)	39 (28.26 %)	0.43
- Temporal	117 (28.47 %)	44 (32.12 %)	37 (27.21 %)	36 (26.09 %)	0.50
- Occipital	56 (13.63 %)	22 (16.06 %)	17 (12.50 %)	17 (12.32 %)	0.60
Compressed perimesencephalic cisterns (data available for 395 pts)	33 (8.03 %)	11 (8.03 %)	11 (8.09 %)	11 (7.97 %)	0.92
Midline shift (data available for 391 pts)					
- < 5 mm	346 (84.18 %)	115 (83.94 %)	116 (85.29 %)	115 (83.33 %)	0.61
- > 5 mm	41 (9.98 %)	14 (10.22 %)	12 (8.82 %)	15 (10.87 %)	
- Subfalcine erniation	4 (0.97%)	1 (0.73 %)	0 (0.00 %)	3 (2.17 %)	
Edema (data available for 397 pts)					
• Absent	137 (33.33 %)	46 (33.58 %)	46 (33.82 %)	45 (32.61 %)	0.87

• Mild	180 (43.80%)	65 (47.45 %)	58 (42.65 %)	57 (41.30 %)	
• Severe	80 (19.46 %)	22 (16.06 %)	28 (20.59 %)	30 (21.74 %)	

Table 2: Demographics and Other Baseline Characteristics

Variables	Total population	n°obs available	IF	IR	IA	P value
Glucose (mg/dL)	92 (83,300)	406	92 (82,280)	91 (84,102)	92 (82,107)	0.91
Urea (mg/dL)	34 ± 14	359	33 ± 12	35 ± 15	35 ± 13	0.67
Creatinine (mg/dL)	0.8 ± 0.2	406	0.8 ± 0.2	0.8 ± 0.2	0.8 ± 0.2	0.90
CK (UI/L)	68 (43,97)	269	61 (42,87)	73 (43,120)	73 (47,101)	0.15
Amylase (UI/L)	53 (34,76)	110	50 (35,85)	57 (35,79)	57 (33,74)	0.63
ASAT/SGOT (UI/L)	20 ± 8	376	20 ± 9	20 ± 8	20 ± 7	0.70
ALAT/SGPT (UI/L)	22 (4,33)	380	22 (16,34)	22 (16,31)	21 (15,34)	0.79
LDH (UI/L)	291 ± 93	153	283 ± 87	287 ± 90	306 ± 101	0.42
AP (UI/L)	75 (15,119)	182	73 (56,119)	73 (53,112)	79 (59,126)	0.51
Bilirubin (mg/dL)	0.7 ± 0.3	297	0.6 ± 0.3	0.7 ± 0.3	0.7 ± 0.4	0.52
Sodium (mEq/L)	140 ± 3	407	140 ± 3	139 ± 3	140 ± 3	0.25
Potassium (mEq/L)	4.1 ± 0.4	407	4.1 ± 0.4	4.1 ± 0.4	4.2 ± 0.4	0.20
Calcium (mg/dL)	9.0 (8.6,10.6)	240	9.1 (8.7,9.5)	9.1 (8.7,9.5)	8.9 (8.5,9.3)	0.33
Chloride (mEq/L)	103 ± 4	245	103 ± 3	103 ± 4	103 ± 4	0.50
Total proteins (g/dL)	7.0 ± 0.6	238	7.0 ± 0.6	7.0 ± 0.6	7.0 ± 0.6	0.86
Albumin (g/dL)	4.2 ± 0.6	209	4.2 ± 0.6	4.2 ± 0.7	4.2 ± 0.6	0.93
PT (%)	98 ± 15	291	100 ± 13	98 ± 13	97 ± 18	0.34
PTT (sec)	29.6 ± 4.5	381	29.4 ± 4.0	29.9 ± 4.8	29.3 ± 4.5	0.48
Fibrinogen (mg/dL)	308 (252,382)	275	312 (262,382)	296 (251,357)	313 (252,385)	0.78
D-didimer (mg/dL)	0.0 (0.0,0.1)	111	0.0 (0.0,0.0)	0.0 (0.0,0.1)	0.0 (0.0,0.1)	0.39
Hb (g/dL)	13.8 ± 1.4	406	13.8 ± 1.3	13.7 ± 1.5	13.9 ± 1.4	0.49
Ht (%)	40.8 ± 3.8	406	40.9 ± 3.8	40.4 ± 3.9	41.0 ± 3.8	0.32
RBC (10 ⁶ /nL)	4.67 ± 0.56	406	4.64 ± 0.49	4.69 ± 0.64	4.67 ± 0.55	0.75
WBC (10 ³ /nL)	7.8 (6.1,10.7)	406	7.8 (6.2,10.7)	7.4 (6.1,10.7)	8.1 (6.0,10.7)	0.68
Neutrophils (%)	65.0 (56.3,74.5)	336	62.1 (56.7,74.3)	64.6 (55.1,74.9)	67.5 (58.0,74.1)	0.64
Lymphocytes (%)	23.7 ± 11.5	337	29.6 ± 11.7	24.6 ± 11.7	22.8 ± 11.0	0.51
Eosinophils (%)	1.1 (0.2,2.4)	339	1.1 (0.2,2.4)	1.1 (0.1,2.8)	1.0 (0.1,2.0)	0.58
Platelets (10 ³ /nL)	245 ± 70	404	254 ± 70	245 ± 73	235 ± 64	0.07

Table 3: Preoperative blood chemistry

Time to an Aldrete Score ≥ 9 from extubation. 380 patients	Total (380)	IF (128)	IR (130)	IA (122)
Mean \pm SD	6.31 \pm 8.38	6.52 \pm 8.37	5.17 \pm 7.02	7.27 \pm 9.59
Median (Q1 - Q3)	3.41 (1.44 - 7.29)	3.48 (2.02-7.56)	3.25 (1.21-6.45)	3.32 (1.40-8.33)

Table 4: Time to reach the Aldrete score ≥ 9

Brain relaxation score	Total (411)	IF (137)	IR (136)	IA (138)	#p-value IF vs IA	#p-value IR vs IA
Relaxed brain	206 (50.12 %)	63 (45.99 %)	70 (51.47 %)	73 (52.90 %)	0.159	0.437
Mild brain herniation	103 (25.06 %)	37 (27.01 %)	31 (22.79 %)	35 (25.36 %)		
Moderate herniation without therapy	46 (11.19 %)	18 (13.14 %)	15 (11.03 %)	13 (9.42 %)		
Severe herniation with therapy	44 (10.71 %)	16 (11.68 %)	16 (11.76 %)	12 (8.70 %)		

Tabella 5: Mantel-Haenszel Chi-Square (p for trend) for pre-specified comparisons

	Total number	Sevoflurane- Fentanyl	Sevoflurane- Remifentanyl	Propofol- Remifentanyl
Surgery length hh:mm (Mean \pm SD)	05:08 \pm 01:30 391 pts	05:13 \pm 01:28 131 pts	04:54 \pm 01:27 130 pts	05:20 \pm 01:35 130 pts

Table 6: Extent Of Anaesthetic Exposure

During surgery	Total number (411)	IF (137)	IR (136)	IA (138)	p-value IF vs IA	p-value IR vs IA
Hypotension	103 (25.06 %)	30 (21.90 %)	46 (33.82 %)	27 (19.57 %)	0.63	0.009
Hypertension	180 (43.80 %)	72 (52.55 %)	42 (30.88 %)	66 (47.83 %)	0.43	0.005
Bradycardia	107 (26.03 %)	24 (17.52 %)	41 (30.15 %)	42 (30.43 %)	0.014	0.96
Tachycardia	38 (9.25 %)	17 (12.41 %)	14 (10.29 %)	7 (5.07 %)	0.039	0.11
Osmotic drugs usage for swelling	84 (20.44 %)	29 (21.17 %)	30 (22.06 %)	25 (18.12 %)	0.53	0.42
Hyperventilation	77 (18.73 %)	22 (16.06 %)	27 (19.85 %)	28 (20.29 %)	0.37	0.93
Other	26 (6.33 %)	7 (5.11 %)	5 (3.68 %)	14 (10.14 %)		
At recovery	Total number (411)	IF (137)	IR (136)	IA (138)	p-value IF vs IA	p-value IR vs IA
Cough	9 (2.19 %)	2 (1.46 %)	2 (1.47 %)	5 (3.62 %)	0.27	0.28
Shivers	33 (8.03 %)	3 (2.19 %)	9 (6.62 %)	21 (15.22 %)	0.001	0.028
Agitation	21 (5.11 %)	5 (3.65 %)	7 (5.15 %)	9 (6.52 %)	0.29	0.63
Pain (VAS \geq 7)	73 (17.76 %)	13 (9.49 %)	36 (26.47 %)	24 (17.39 %)	0.06	0.07
Seizures	4 (0.97 %)	1 (0.73 %)	1 (0.74 %)	2 (1.45 %)	0.57	0.58
Combined AEs within 24 h of surgery	Total number (411)	IF (137)	IR (136)	IA (138)	p-value IF vs IA	p-value IR vs IA
Seizures (recorded at recovery and during first 24h after surgery)	15 (3.65 %)	5 (3.65 %)	4 (2.94 %)	6 (4.35 %)	0.77	0.54
Pain (VAS \geq 7) (recorded at recovery)	119 (28.95 %)	31 (22.63 %)	51 (37.50 %)	37 (26.81 %)	0.42	0.06

and during first 24h after surgery)						
PONV (recorded during surgery, at recovery and during first 24h after surgery)	76 (18.49 %)	33 (24.09 %)	31 (22.79 %)	12 (8.70 %)	0.001	0.002
IMA	0(0.00 %)	0(0.00 %)	0(0.00 %)	0(0.00 %)		
Death	0(0.00 %)	0(0.00 %)	0(0.00 %)	0(0.00 %)		
Respiratory insufficiency	1(0.24 %)	0(0.00 %)	0(0.00 %)	1(0.72 %)		
Cerebral hematoma	6 (1.46 %)	2(1.46 %)	1(0.74 %)	3(2.17 %)		

Table 7: Adverse Events

13 **Reference**

- 1- Todd MM, Warner DS, Sokoll MD, et al. A prospective, comparative trial of three anesthetics for elective supratentorial craniotomy. Propofol/fentanyl, isoflurane/nitrous oxide, and fentanyl/nitrous oxide. *Anesthesiology*. Jun 1993;78(6):1005-1020.
- 2- Dinsmore J. Anaesthesia for elective neurosurgery. *Br J Anaesth*. Jul 2007;99(1):68-74.
- 3- Engelhard K, Werner C. Inhalational or intravenous anesthetics for craniotomies? Pro inhalational. *Curr Opin Anaesthesiol*. Oct 2006;19(5):504-508.
- 4- Magni G, Baisi F, La Rosa I, et al. No difference in emergence time and early cognitive function between sevoflurane-fentanyl and propofol-remifentanyl in patients undergoing craniotomy for supratentorial intracranial surgery. *J Neurosurg Anesthesiol*. Jul 2005;17(3):134-138.
- 5- Aldrete JA. The post-anaesthesia recovery score revisited. *J Clin Anesth*. Feb 1995;7(1):89-91.
- 6- Talke P, Caldwell JE, Brown R, Dodson B, Howley J, Richardson CA. A comparison of three anesthetic techniques in patients undergoing craniotomy for supratentorial intracranial surgery. *Anesth Analg*. Aug 2002;95(2):430-435, table of contents.
- 7- Aldrete JA: The post-anaesthesia recovery score revisited. *J Clin Anaesth* 1995, **7**:89-91.
- 8- Leslie K, Troedel S: Does anaesthesia care affect the outcome following craniotomy? *J Clin Neurosci* 2002, **9**:231-236.
- 9- Hall GM, Young C, Holdcroft A, Alaghband-Zadeh J: Substrate mobilisation during surgery. A comparison between halothane and fentanyl anaesthesia. *Anaesthesia* 1978, **33**:924-930.

14 **Appendices**

1. Subject Information Leaflet and Sample Consent Form.
2. Withdrawn table
3. SOPs.
4. IEC list.
5. Investigator Names file and correspondent CVs.
6. CRF

1.FOGLIO DI INFORMAZIONE E MODULO DI CONSENSO

TITOLO DELLO STUDIO: VALUTAZIONE DI DIFFERENTI STRATEGIE ANESTESIOLOGICHE PER INTERVENTI NEUROCHIRURGICI SOPRATENTORIALI

N° del paziente: _____

SCHEDA INFORMATIVA

INTRODUZIONE

Caro paziente,

in questo Ospedale Universitario è in programma una ricerca medico-scientifica dal titolo “STUDIO CLINICO DI VALUTAZIONE DI DIFFERENTI STRATEGIE ANESTESIOLOGICHE PER INTERVENTI NEUROCHIRURGICI SOPRATENTORIALI”.

Per svolgere tale ricerca abbiamo bisogno della collaborazione e disponibilità di pazienti che, come Lei, presentino condizioni cliniche che consentano la valutazione che verrà eseguita.

Lei è in programma operatorio per un intervento di chirurgia cerebrale. Per tale intervento è previsto l'utilizzo abituale di un' anestesia generale. L'anestesia generale è una tecnica in cui si provoca una perdita dello stato di coscienza, l'abolizione della percezione del dolore e, spesso, un profondo rilasciamento muscolare. Il paziente viene posto in una condizione di “sonno profondo” indotto da farmaci. Nella maggior parte dei casi tutto inizia con l'iniezione in vena di un farmaco che induce il sonno. L'anestesia generale viene poi mantenuta, tramite farmaci endovenosi e/o gas, per tutta la durata dell'intervento. La scelta relativa al farmaco da utilizzare è in genere effettuata dall'anestesista in carico del caso. Questa ricerca valuterà se differenti tipi di anestesia siano uguali nel caso di pazienti sottoposti ad interventi di chirurgia cerebrale come Lei.

Comunque, prima che Lei prenda la decisione di accettare o rifiutare di partecipare a questo studio, La preghiamo di leggere con attenzione, prendendo tutto il tempo che Le necessita, queste pagine e di chiederci chiarimenti qualora non comprendesse o avesse bisogno di ulteriori precisazioni. Inoltre, se vuole, prima di decidere, può chiedere un parere al Suo medico di fiducia.

SCOPO DELLA RICERCA

L'obiettivo generale dello studio è quello di valutare, analizzando molteplici aspetti, se l'anestesia effettuata con gas anestetici sia equivalente a quella con farmaci endovenosi in interventi di chirurgia cerebrale come quello cui verrà sottoposta.

INFORMAZIONI GENERALI

Razionale

Negli ultimi decenni, si sono susseguiti diversi tentativi di definire la “miglior pratica” nell'anestesia per le procedure di chirurgia cerebrale, ma non si sono raggiunte conclusioni certe. Ad oggi, nessuno studio in cui sono stati posti a confronto l'uso di farmaci endovenosi ed gas anestetici è riuscito a dimostrare risultati migliori o un' evidente superiorità di una delle due anestesi.

In assenza di dati certi, l'anestesia utilizzata è variabile ed include l'uso sia di gas anestetici che di farmaci endovenosi, entrambi associati a farmaci antidolorifici, derivati della morfina. La scelta di un tipo di anestesia piuttosto che di un altro è basata sulle preferenze dell'anestesista e sulle procedure in uso in ogni singolo ospedale.

I risultati che ci attendiamo dallo studio sono, in prima istanza, di dimostrare l'equivalenza dell'uso di farmaci anestetici endovenosi e di gas anestetici entrambi associati ad antidolorifici derivati dalla morfina nella chirurgia cerebrale d'elezione come quella cui verrà sottoposta, attraverso una valutazione della qualità del risveglio.

Inoltre, in seconda istanza, si stimerà se le due tipologie di anestesia sono comparabili in termini di attivazione della risposta allo stress, comparsa di eventi avversi durante l'intervento chirurgico, valutazione dell'anestesia sulle condizioni del cervello in corso di intervento, comparsa di eventi avversi post-operatori.

Questi risultati non sono attualmente disponibili negli studi pubblicati. Se le tipologie di anestesia risulteranno completamente equivalenti, sarà possibile inoltre, effettuare una analisi dei costi che valuterà quale modalità di trattamento è più economica.

L'anestesia verrà indotta e poi mantenuta secondo tre gruppi assegnati a ciascun paziente in modo casuale:

- GRUPPO 1 (IF) inalatoria + fentanil;
- GRUPPO 2 (IR) inalatoria + remifentanil;
- GRUPPO 3 (ER) endovenosa + remifentanil.

Questi farmaci sono tutti in commercio ed autorizzati per l'utilizzo in anestesia generale.

Verranno utilizzati con l'usuale dosaggio e nessun gruppo il trattamento effettuato si allontanerà dalle regole di pratica clinica consolidate.

DISEGNO DELLO STUDIO

Lo studio è stato disegnato come uno studio multicentrico (vuol dire che verrà effettuato in più di 10 centri neurochirurgici italiani) randomizzato (vuol dire che il gruppo di anestesia utilizzato sarà attribuito a caso). I pazienti arruolati nello studio saranno assegnati con la stessa probabilità ad uno dei tre tipi di anestesia in modo da garantire una equa ripartizione dei trattamenti.

Verranno raccolti dati dalle apparecchiature e campioni biologici (prelevi urinari ed ematici) che verranno analizzati in modo anonimo c/o l'Istituto Mario Negri.

La partecipazione di ciascun paziente nello studio durerà per le 24 ore successive alla somministrazione del farmaco.

RISCHI E POSSIBILI EFFETTI COLLATERALI

Le diverse tipologie di anestesia messe a confronto sono sovrapponibili all'anestesia in uso quotidianamente e, pertanto, non si prevedono rischi aggiuntivi rispetto alla normale routine. I progressi in campo medico e tecnologico hanno fatto sì che le tecniche di anestesia, attualmente in uso, siano molto sicure ed affidabili. Da recenti dati epidemiologici, la mortalità dovuta esclusivamente all'anestesia è bassissima (1/200.000 anestesi). Tuttavia, come tutte le procedure in medicina, anche l'anestesia non è completamente esente da rischi.

Ci sono delle complicanze minori, che si possono manifestare nell'1-10% dei casi quali:

- Nausea e vomito: Si manifestano nel 23% dei casi ; dipendono dal tipo di intervento chirurgico oltre che dai farmaci dell'anestesia e da una predisposizione soggettiva.
- Mal di gola: è dovuto all'intubazione tracheale in corso di anestesia. Solitamente si limita ad un fastidio che regredisce nell'arco di poche ore.
- Brivido: causato dalla dispersione di calore corporeo durante l'intervento chirurgico. Si manifesta raramente, in quanto, di norma, utilizziamo diversi presidi per prevenire la riduzione della temperatura durante anestesia (coperte termiche, infusione di liquidi caldi).
- Prurito: è l'effetto collaterale di alcuni farmaci antidolorifici.
- Dolori ossei e alle articolazioni: è dovuto al posizionamento per tutta la durata dell'intervento chirurgico sul tavolo chirurgico che è molto rigido. Prima di essere addormentato, le verrà chiesto se la posizione è sufficientemente comoda.
- Confusione e alterazione della memoria: possibile complicanza nelle persone più anziane.

- Risveglio durante l'intervento: è descritto nel 0.4% degli interventi soprattutto in determinate situazioni cliniche.
- Lesioni e/o avulsione di denti: possibili durante le manovre di intubazione nei pazienti con preesistenti problematiche dentarie (dentatura mal conservata con denti mobili, ecc.ecc.)

Esistono poi delle complicanze maggiori che possono comportare anche gravissime conseguenze (Infarto del miocardio, aritmie cardiache, ictus, insufficienza respiratoria, embolia polmonare, emorragie, gravissime reazioni allergiche, ecc.). Sono rare (l'incidenza varia tra 1,5 e 5 ogni 100.000 anestesia) e sono strettamente correlate alle condizioni cliniche del paziente prima dell'intervento e al tipologia di intervento. Tutti i pazienti saranno monitorati per eventuali eventi avversi e adeguatamente trattati. Questi saranno prontamente segnalati al Comitato Etico. E' prevista la comunicazione al Comitato Etico di un annuale report di sicurezza.

Per eventuali danni che dovessero derivare dalla sperimentazione l'Ospedale e gli sperimentatori sono coperti da adeguata polizza assicurativa.

Qualora divengano disponibili dati che possano influenzare la Sua volontà di continuare la partecipazione, sarà tempestivamente informato.

BENEFICI ATTESI

I risultati che ci attendiamo dallo studio sono, in prima istanza, di dimostrare l'equivalenza dell'uso di farmaci anestetici endovenosi con gas anestetici con remifentanil e di gas anestetici con fentanil nella neurochirurgia sopratentoriale d'elezione, attraverso una valutazione della qualità del risveglio. Inoltre, in seconda istanza, si stimerà se le tipologie di anestesia sono comparabili in termini di stato neurovegetativo, comparsa di eventi avversi durante l'intervento chirurgico, valutazione chirurgica dell'anestesia sul parenchima cerebrale, comparsa di eventi avversi post-operatori. Questi risultati non sono attualmente disponibili negli studi pubblicati. Se le tre tipologie di anestesia risulteranno completamente equivalenti, sarà possibile inoltre, effettuare un'analisi dei costi che valuterà quale modalità di trattamento è più economica.

PARTECIPAZIONE ALLO STUDIO

Lei non è obbligato a partecipare a questo studio al fine di essere curato per la sua malattia o per la sua attuale condizione. Lei continuerà comunque a ricevere le terapie ottimali, sia decidendo di partecipare che di non partecipare a questo studio.

La sua partecipazione allo studio è totalmente volontaria. Lei può rifiutarsi di partecipare a questo studio, può richiedere di interrompere la partecipazione al medesimo in qualsiasi momento senza dover dare spiegazioni e senza alcun svantaggio o perdita di benefici ai quali Lei ha diritto.

Lei non riceverà alcun compenso o beneficio economico per la partecipazione a questo studio, ma le informazioni acquisite verranno utilizzate per migliorare la qualità delle cure offerte ai pazienti che saranno ricoverati in Terapia Intensiva.

Il protocollo dello studio che Le è stato proposto è stato redatto in conformità alle Norme di Buona Pratica Clinica della Unione Europea e alla revisione corrente della Dichiarazione di Helsinki, ed è stato approvato dal Comitato Etico di questo Ospedale.

CONFIDENZIALITA'

Nel rispetto della legge sulla privacy (D.L. n° 196/2003), i suoi dati personali non saranno identificabili, e tutte le informazioni anagrafiche e cliniche non verranno comunque divulgate.

Tutte le informazioni che La riguardano (dati personali, anamnestici e clinici) verranno trattate in maniera strettamente confidenziale ed in forma anonima per tutelare il suo diritto alla riservatezza. Ciò ai sensi del Decreto Legislativo 30/06/2003 n°196 sulla tutela delle persone rispetto al trattamento dei dati personali (tutela della privacy).

Tali informazioni verranno inoltre elaborate insieme a quelle degli altri soggetti entrati nello studio, senza fare mai nessun riferimento alla Sua persona. Se eventualmente pubblicate lo saranno solo in forma anonima e nel loro complesso, evitando accuratamente e rigorosamente qualunque dettaglio che possa in qualunque modo consentire a terzi di risalire all'identità del soggetto.

Per entrare a far parte di questo studio, Lei deve firmare e datare la pagina di cui all'allegato TRATTAMENTI E COMPENSI PER DANNI SUBITI

Il farmaco sarà fornito gratuitamente. Nel caso di danno fisico, derivante dalla partecipazione a questo studio sperimentale, al paziente sarà fornito il trattamento medico necessario per assicurare la sua guarigione, senza alcuna spesa per il paziente stesso.

Per eventuali danni che dovessero derivare dalla partecipazione a questo studio la struttura è coperta da adeguata polizza assicurativa.

Ogni effetto collaterale o danno subito dovranno essere comunicati al Dr. Citerio presso la Terapia Intensiva Neurochirurgica.

DOMANDE

Se lei volesse porre delle domande, ora o in futuro, a proposito di questo studio, sui suoi diritti o sui danni eventuali potrà prendere contatto con il Dr. Citerio (tel. 0392334316) o con i suoi collaboratori presso la Terapia Intensiva Neurochirurgica.

MODULO DI CONSENSO INFORMATO

TITOLO DELLO STUDIO: VALUTAZIONE DI DIFFERENTI STRATEGIE ANESTESIOLOGICHE PER INTERVENTI NEUROCHIRURGICI SOPRATENTORIALI

Io, sottoscritto (nome e cognome in stampatello):

.....
ho letto quanto proposto nel modulo informativo sullo STUDIO CLINICO DI VALUTAZIONE DI DIFFERENTI STRATEGIE ANESTESIOLOGICHE PER INTERVENTI NEUROCHIRURGICI SOPRATENTORIALI, e mi è stata data l'opportunità sia di rivolgere domande e richieste di chiarimenti, sia di consultarmi con persone di mia fiducia, incluso il mio medico curante.

Ritengo che la mia partecipazione allo studio, così come mi è stato presentato ed è stato approvato dal competente Comitato Etico, coincide non solo con obiettivi scientifici dei ricercatori, ma anche con i miei interessi di cittadino e di paziente.

Il mio consenso è espressione di una libera decisione, non influenzata da promesse di benefici economici o di altra natura, né da obblighi nei confronti del medico responsabile dello studio.

Sono consapevole di essere libero/a di ritirarmi dallo studio in qualsiasi momento io lo desidero, e di poter esigere di continuare ad essere assistito nel modo più adeguato. Sono consapevole, inoltre, di non avere l'obbligo di motivare la mia decisione di ritirarmi dallo studio.

Esprimo il consenso, anche ai sensi della legge 196/2003 in materia di tutela dei dati personali, affinché i dati delle mie cartelle cliniche relative allo studio vengano resi disponibili dal medico dell'ospedale responsabile dello studio al monitor dello studio, alle Autorità Sanitarie e ai Comitati Etici nel totale rispetto

dei miei diritti così come precisati nella parte informativa di questo documento.

Acconsento in particolare che il trattamento dei miei dati personali, compresi quelli inerenti allo stato di salute, venga effettuato per gli scopi specifici della ricerca nei limiti e con le modalità indicatemi nel presente documento di informazione e consenso.

Qualora io lo desideri, il mio medico di famiglia, o altro medico da me indicato, sarà informato circa la mia partecipazione a questo studio.

Confermo che mi è stata consegnata copia del presente documento informativo e di consenso.

Do quindi il mio assenso ad essere considerato per l'inclusione nello STUDIO CLINICO DI VALUTAZIONE DI DIFFERENTI STRATEGIE ANESTESIOLOGICHE PER INTERVENTI NEUROCHIRURGICI SOPRATENTORIALI

Firma

Data

Ricercatore responsabile (nome e cognome in stampatello)

.....

Firma

Data

Luogo della ricerca

2. Withdrawn Subject table

Treatment	Duration of Treatment at the time of withdrawal	Subject Identification	Age	Sex	Reason for the Withdrawal	Assessed Primary response
IF	Before Neurosurgery	214	36	M	Changed Operation	No
		546	43	F		No
	After Neurosurgery	31	33	M	Fixed Mydriasis, difficulty waking	No
		335	63	M	Haemostasy difficult	No
		356	69	M		No
		368	42	F		No
		350	54	M	Haemodynamic Instability-R	No
IR	Before Neurosurgery	30	69	F	Withdrawal of consent	No
		86	60	F		No
	After Neurosurgery	16	76	F	Haemostasy difficult	No
		236	44	F	Slow awakening in ICU required for surgical reasons	No
		351	56	F	Slow awakening in ICU required for surgical reasons	No
		809	40	F	Slow awakening in ICU required for surgical reasons	No
ER	Before Neurosurgery	3	45	M	Changed Operation	No
		103	62	F		No
		661	51	F		No
	After Neurosurgery	108	25	M	Slow awakening in ICU required for surgical reasons	No
		6	69	M	Slow awakening in ICU required for surgical reasons	No
		137	32	M		No
		399	75	M		No
		27	70	M	Slow awakening in ICU required for surgical reasons	No
		76	74	F	Slow awakening in ICU required for surgical reasons	No
		92	61	F		No
		199	21	M	Bradycardia	No
		293	61	M	Slow awakening in ICU required for surgical reasons	No
		341	60	M	Haemostasy difficult	No
		568	52	M	Hematoma	No

3.SOP1

Procedure da seguire in caso di Reazioni Avverse Gravi

Definizioni

1. Si definisce «**evento avverso**» qualsiasi evento clinico dannoso che si manifesta in un paziente e che **NON** ha necessariamente un rapporto causale con le strategie anestesioologiche in studio.
2. Si definisce «**reazione avversa**» qualsiasi reazione dannosa e indesiderata **PER LA QUALE UNA CORRELAZIONE CON LE STRATEGIE ANESTESIOLOGICHE IN STUDIO È POSSIBILE O PROBABILE**, a prescindere dalla dose somministrata.
3. Si definisce «**reazione avversa grave**» qualsiasi reazione imprevista **PER LA QUALE UNA CORRELAZIONE CON LE STRATEGIE ANESTESIOLOGICHE IN STUDIO È POSSIBILE O PROBABILE** e che:
 - Risulti fatale o metta in pericolo di vita il paziente;
 - Richieda un ricovero ospedaliero o il suo prolungamento;
 - Determini una disabilità permanente;
 - Produca anomalie congenite;
 - Abbia conseguenza mediche significative.

Alcune delle maggiori reazioni avverse gravi sono indicate nella scheda a pagina 22 della CRF.

Procedure

1. Qualsiasi evento avverso o reazione avversa, indipendentemente dalla gravità, deve essere registrato nell'apposita scheda a pagina 27 della CRF.

SEGNALAZIONE EVENTI AVVERSI

Ci sono stati eventi avversi dall'inizio dell'intervento fino alle 24 ore successive?

EVENTO AVVERSO	Tipo	Data/ora di inizio	Data/ora di fine	SEVERITA'	SI (se SI specificare i campi sottostanti)	NO	Esiti
					Correlazione con i farmaci assunti	Eventuale terapia assunta	

TIPO: 1. Minore 2. Maggiore	SEVERITA': 1. Media 2. Moderata 3. Severa	CORRELAZIONE CON I FARMACI ASSUNTI: 1. Improbabile 2. Possibile 3. Probabile	EVENTUALE TERAPIA ASSUNTA: 1. Nessuna 2. Nuovi farmaci somministrati 3. Trattamenti non farmacologici 4. Trattamenti farmacologici e non	ESITI: 1. Risoluzione 2. Risoluzione con esiti 3. Miglioramento delle condizioni 4. Condizioni irrisorate 5. Peggioramento delle condizioni 6. Morte
--	---	--	---	---

Dati postoperatori - 27 -

2. Nel caso di «reazione avversa grave»:

- **ENTRO 24 ORE dall'avvenuta conoscenza** lo Sperimentatore è tenuto ad inviare via fax alla Segreteria Organizzativa (02 3320 0049) copia della scheda suddetta specificando nella colonna **EVENTO AVVERSO**, in aggiunta alla diagnosi, anche **CODICE PAZIENTE** e **CODICE CENTRO** e **segnalando la possibile o probabile correlazione con le strategie anestesologiche in studio.**

Rapporto integrativo di **REAZIONE AVVERSA GRAVE**
dello studio clinico FARM6FKJJK

Valutazione di differenti strategie anestesologiche per interventi neurochirurgici sopratentoriali

“*NeuroMorfeo*”

EudraCT number 2007-005279-32

Codice ospedale :

--	--

Codice paziente :

--	--	--	--

Iniziali paziente :

--	--	--

Gruppo di randomizzazione : _____

(①Inalatoria Fentanest, ②Inalatoria Remifentanil, ☐ ③Endovenosa Remifentanil)

1. Diagnosi reazione avversa grave: _____

2. Descrizione dettagliata reazione avversa grave:

3. Farmaco in studio con il quale è ipotizzata la correlazione: _____

4. Data e ora di inizio della somministrazione del farmaco in studio:

Data (giorno/mese/anno)						Ora (ora/minuti)			

5. Data e ora di comparsa della reazione avversa grave:

Data (giorno/mese/anno)						Ora (ora/minuti)			

6. Esito della reazione avversa grave: -

7. Data e ora di risoluzione della reazione avversa grave:

Data (giorno/mese/anno)						Ora (ora/minuti)			

8. Interruzione della somministrazione del farmaco in studio: SI NO

9. Descrizione dettagliata della terapia intrapresa:

10. Altri farmaci assunti dal paziente al momento della reazione avversa grave:

Nome dello Sperimentatore: _____

Data di compilazione: _____

Firma dello Sperimentatore: _____

SOP2

*Rapporto integrativo per casi di **DROP-OUT**
dello studio clinico FARM6FKJJK*

Valutazione di differenti strategie anestesiológicas per interventi neurochirurgici sopratentoriali
“NeuroMorfeo”

EudraCT number 2007-005279-32

Codice ospedale :

--	--

Data intervento:

--	--	--	--	--	--	--	--

Codice paziente :

--	--	--	--

Data drop-out:

--	--	--	--	--	--	--	--

Iniziali paziente :

--	--	--

Gruppo di randomizzazione : _____

(①Inalatoria Fentanest, ②Inalatoria Remifentanil, □③Endovenosa Remifentanil)

Descrizione delle ragioni che hanno determinato il drop-out del paziente dallo studio:_____

[illegible]

N.B. Si prega di allegare la presente al File Paziente con copia del/i documento/i attestante/i quanto sopra descritto.

Nome dello Sperimentatore:_____

Data di compilazione:_____

SOP3 e SOP3.2

Firma dello Sperimentatore: _____

PROCEDURA OPERATIVA STANDARD

PER LE ATTIVITA' DI MONITORAGGIO DELLO STUDIO CLINICO NeuroMorfeo

data approvazione 3-12-2007

1) INTEGRAZIONE al punto

Revisione dei processi di monitoraggio e SDV (pag. 5 SOP 3-12-2007)

2) SOSTITUZIONE al punto

Visita di chiusura dello Studio (pag. 6 SOP 3-12-2007)

Versione 2.

data 01-03-2008

1) INTEGRAZIONE

Dopo le prime visite dei monitor ai Centri è emersa la difficoltà organizzativa di avere a disposizione le cartelle cliniche originali che vengono archiviate e sono disponibili solo con procedure lunghe e spesso devono essere visionate nei locali dell'archivio stesso.

Viene deciso pertanto di considerare valida, ai fini di una verifica dei criteri di eleggibilità per lo studio (dati anagrafici del Paziente, l'anamnesi clinica e farmacologica, la classificazione della diagnosi e dell'intervento chirurgico, indice di aldrete ...) una fotocopia della cartella clinica e anestesiological firmata e autenticata dallo sperimentatore

2) SOSTITUZIONE

Per poter fare un controllo incrociato dei campioni biologici spediti al laboratorio centrale e i dati riportati sulle CRF diventa essenziale che la visita di chiusura venga effettuata solo dopo che tutti i prelievi sono stati ritirati e tutte le CRF sono state inviate in formato elettronico e corrette secondo la procedura del monitoraggio centrale specificata nelle apposite SOP.

La visita di chiusura può essere necessaria inoltre nel caso in cui

- ci sia una conclusione anticipata o sospensione da parte dello Sponsor;

oppure:

- lo Sperimentatore rinunci a partecipare o chieda di terminare anticipatamente lo studio.

La visita di chiusura del centro ha lo scopo di verificare e documentare che siano state eseguite tutte le attività previste dallo studio:

1. Revisione delle CRF degli ultimi pazienti reclutati
2. Revisione dell'aggiornamento della documentazione archiviata del Trial Master File:
 - comunicazione al Comitato Etico ultimo pz. arruolato
 - apposito form nei casi di drop-out con descrizione dell'evento firmata
 - apposito form nei casi di segnalazione eventi avversi
 - eventuale emendamento proposto e approvato dal Comitato Etico
3. Revisione report di monitoraggio precedente per risolvere data pending
4. Risoluzione di tutte le queries
5. Accertamento eventuali violazioni al protocollo
6. Mantenimento delle previsioni dell'arruolamento
7. Accertamento di eventuali variazioni dello staff o di qualsiasi altra modifica non prevista
8. Archiviazione di tutta la documentazione inerente allo studio nelle apposite scatole inviate al Centro
9. Inadempienze dello sperimentatore

FONDAZIONE PER RICERCHE
 ERETTA IN ENTE MORALE
 CON D. P. R. 361 DEL 5
 APRILE 1961 - REG.
 PERSONE GIUR.
 PREFETTURA MILANO N.
 227 CONTO CORRENTE POST.
 N. 58337205
 COD. FISC. E PARTITA IVA
 03254210150
 ANAGRAFE NAZIONALE
 RICERCHE
 COD.G1690099



RECOGNIZED AS A TAX
 EXEMPT ORGANIZATION
 UNDER SECTION 501 (c) (3)
 OF THE UNITED STATES OF
 AMERICA INTERNAL
 REVENUE CODE TAX I.D. No.:
 98-6000957
 SISTEMA QUALITA'
 CERTIFICATO UNI EN ISO
 9001:2000, PROGETTAZIONE
 ED EROGAZIONE DI CORSI DI
 FORMAZIONE SPECIALISTICA
 NELL'AMBITO DELLA
 BIOLOGIA E DELLA
 MEDICINA.

PROCEDURA OPERATIVA STANDARD

PER LE ATTIVITA' DI MONITORAGGIO DELLO STUDIO CLINICO NeuroMorfeo

APPROVAZIONE

Firma

Data

Responsabile Dipartimento
 Di Ricerca Cardiovascolare
 Dott.ssa Maria Grazia Franzosi

_____ / ____ / ____

Direttore
 Prof. Dott. Silvio Garattini

_____ / ____ / ____

Versione 1
Data Dic/2007

20156 MILANO, Italy - Via La Masa, 19 - tel +39.02.39014.1 - fax +39.02.354.6277 - +39.02 3900.1918
email mnegri@marionegri.it Internet www.marionegri.it

Finalità

Questa procedura fornisce al Monitor le linee guida per seguire e controllare l'andamento dello studio clinico NeuroMorfeo, garantendo che questo venga effettuato e registrato in osservanza del protocollo ed emendamenti eventualmente approvati, delle norme di buona pratica clinica (Decreto del Ministro della Sanità del 15/07/1997) e della normativa vigente (D.l. del 24/06/2003, n.211; D.l. del 06/11/2007, n.200).

Definizioni

Monitoraggio

Con tale termine si intende la supervisione dell'andamento di uno studio clinico per garantire che questo venga condotto e documentato in osservanza del protocollo ed emendamenti eventualmente approvati, delle Procedure Operative Standard (SOP), della GCP e delle disposizioni normative applicabili.

Il Monitor è la persona addetta all'attività di Monitoraggio e viene individuato, per lo studio NeuroMorfeo, dalla Segreteria Organizzativa con sede c/o il Dipartimento di Ricerca Cardiovascolare dell'Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri.

Il Monitoraggio in loco sarà affiancato da un Monitoraggio di tipo centralizzato.

Ruolo e Responsabilità del Monitor

Il Monitor rappresenta il principale tramite di comunicazione tra la Segreteria Organizzativa dello studio e gli Sperimentatori ed ha il compito di visitare lo Sperimentatore presso il centro di ricerca e assisterlo per tutto il corso della sperimentazione.

Le visite di Monitoraggio presso il centro di ricerca hanno la finalità di verificare che:

- i diritti e il benessere dei Pazienti siano tutelati;
- i dati relativi alla sperimentazione siano accurati, completi e chiaramente documentati e verificabili;
- la conduzione della sperimentazione sia conforme a quanto stabilito dal protocollo, dalle GCP e dalle normative vigenti.

Verifica dell'Origine dei Dati (SDV)

Con tale termine si intende il confronto tra i dati registrati sulle CRF e la documentazione originale delle informazioni (documenti originali), per assicurarsi che le informazioni contenute nelle schede raccolta dati o su altro materiale dello studio siano corrette e complete.

Documenti Originali

Con tale termine si intendono tutte le fonti originali di informazione clinica relative allo stato di salute del Paziente prima, durante e dopo l'intervento chirurgico e la documentazione sottoposta all'attenzione del Paziente e opportunamente firmata. Includono:

- Cartella clinica del Paziente;
- Referto ECG;
- TAC encefalo pre-operatoria o Risonanza Magnetica Nucleare;
- Referto esami ematochimici;
- Cartella anestesiológica dell'intervento chirurgico;
- Certificazione di avvenuta comunicazione di SAEs al Comitato Etico (CE);
- Consenso informato firmato dal Paziente e dallo Sperimentatore;

Violazioni al Protocollo

Con tale termine si intende qualsiasi deviazione o incongruenza con il protocollo di studio, come ad esempio:

- Consenso informato ottenuto in modo inadeguato;
- Criteri di inclusione/esclusione non rispettati;
- Dosaggio e somministrazione del prodotto in sperimentazione incongruente;
- Utilizzo concomitante di farmaci non consentiti;
- Test richiesti non eseguiti nei tempi previsti o eseguiti in modo scorretto.

Procedure

Principi Generali

- Il Monitor viene individuato dalla Segreteria Organizzativa con sede c/o il Dipartimento di Ricerca Cardiovascolare dell'Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri.
- Il Monitoraggio in loco sarà affiancato da un Monitoraggio di tipo centralizzato.
 - **Attività di Monitoraggio centrale**
Tutte le schede di raccolta dati (CRF) verranno riviste in termini di completezza e accuratezza da personale qualificato. Eventuali errori od omissioni saranno segnalati in una scheda che verrà rinviata allo Sperimentatore richiedendo il completamento dei dati mancanti. Il Data Safety Monitoring Board (DSMB) sorveglierà l'andamento dello studio in termini di sicurezza ed efficacia. Gli eventi avversi seri (SAEs) che coincidano con end-point secondari dello studio saranno segnalati sulla CRF e sottoposti periodicamente al DSMB. Lo Sperimentatore sarà tenuto a segnalare alla Segreteria Organizzativa tutti gli altri SAEs che ritenga correlati alla somministrazione di farmaci prevista dallo studio entro 24h da quando ne viene a conoscenza.
 - **Attività di Monitoraggio presso i centri partecipanti**
Il Monitor verificherà in loco la congruenza dei dati riportati sulle CRF, la loro consistenza con i dati originali e la corretta compilazione dei moduli del consenso informato.
- Sono previste le seguenti visite di Monitoraggio per ciascun centro partecipante allo studio da parte di Monitor dello staff dell'istituto Mario Negri:
 - visita di apertura del centro;
 - visita di Monitoraggio dopo il reclutamento di 3 Pazienti;
 - visita di Monitoraggio dopo il reclutamento di 15 Pazienti;
 - visita di chiusura del centro.
- Le date delle visite di Monitoraggio vengono concordate con lo Sperimentatore dalla Segreteria Organizzativa, pianificate in modo da garantire lo svolgimento di tutte le attività programmate e avere la disponibilità dello staff coinvolto.
- Il Monitor viene avvisato della necessità di effettuare le visite di Monitoraggio dalla Segreteria Organizzativa; a tal fine gli viene fornito il materiale necessario per il corretto svolgimento delle stesse (liste di randomizzazione, elenco delle CRF, eventuali documenti mancanti, richiesta di correzione dati) e gli viene comunicata l'eventuale presenza di problemi da risolvere.
- Tutta la documentazione dello studio deve essere disponibile al Monitor durante la visita; le CRF devono essere compilate.
- L'accesso all'archivio della documentazione, che deve essere tenuto sotto chiave, dovrebbe essere permesso solo allo Sperimentatore e ai suoi collaboratori
- La SDV deve essere effettuata dal Monitor tramite accesso diretto ai Documenti Originali.
- Ogni attività del Monitor presso il centro deve essere relazionata e riferita alla Segreteria Organizzativa tramite opportuno report di Monitoraggio per ciascuna visita effettuata; il report viene, inoltre, mandato in copia agli Sperimentatori che devono archivarlo nel Trial Master File.

Visita di Inizio Studio

Da effettuarsi quando:

- il centro ha ottenuto tutte le autorizzazioni etico-amministrative: approvazione del Comitato Etico (CE) locale delibera amministrativa e firma della convenzione con lo Sponsor Azienda Ospedaliera (A.O.) San Gerardo, Monza;
- il centro ha tutta la documentazione e il materiale necessario per lo studio.

La visita di apertura del centro ha lo scopo di attivare il centro e metterlo nelle condizioni di arruolare Pazienti in accordo con il protocollo. In tale occasione si procede principalmente al training dello staff del centro su protocollo e procedure, impostazione del lavoro, raccolta e archiviazione documenti.

Le verifiche e le procedure da effettuare riguardano:

- Predisposizione di un archivio dello Sperimentatore (Trial Master File) per l'archiviazione dei documenti essenziali richiesti:
 - Protocollo/firma protocollo da parte dello Sperimentatore Principale Dott. Giuseppe Citerio;

- Investigator's brochure;
 - Esemplare della Scheda Raccolta Dati (CRF) cartacea dello studio;
 - Foglio informativo per il paziente e modulo di consenso informato;
 - Lettera medico curante;
 - Parere unico del CE dell'A.O. San Gerardo, Monza;
 - Approvazione da parte del CE locale e delibera amministrativa;
 - Convenzione con lo Sponsor A.O. San Gerardo, Monza per sperimentazione clinica;
 - Curriculum vitae degli Sperimentatori autorizzati;
 - Modulo firme e codici Sperimentatori autorizzati (Certification Form);
 - Range di normalità esami di laboratorio (il Monitor ne ritira copia per la Segreteria Organizzativa);
 - Documentazione di invio del kit di laboratorio per la raccolta dei campioni biologici.
- Revisione dell'adeguatezza della strumentazione e della comprensione delle procedure per utilizzarli per i centri partecipanti al sottoprogetto ECG.
 - Revisione dell'adeguatezza delle attrezzature richieste per il corretto trattamento dei prelievi ematici e urinari (il frigorifero può essere sostituito da una borsa isoterma) e verifica della effettiva temperatura del congelatore;
 - Revisione aspetti fondamentali del protocollo:
 - Responsabilità dello Sperimentatore:
 - Ottemperanza alle procedure indicate nel protocollo dello studio;
 - Attenzione e cura nella registrazione dei tempi dell'intervento, in particolare dei tempi di risveglio, end-point primario dello studio;
 - Cura e completezza della documentazione contenuta nel Trial Master File;
 - Rispetto della privacy dei Pazienti coinvolti nella sperimentazione;
 - Comunicazione tempestiva degli eventi avversi seri (SAEs) entro 24h alla Segreteria Organizzativa che provvederà alla loro trasmissione allo Sponsor A.O. San Gerardo, Monza.
 - Criteri di inclusione/esclusione;
 - Previsioni di arruolamento (almeno 3/4 Pazienti al mese per centro);
 - Necessità di informare il Comitato Etico locale all'arruolamento del primo Paziente;
 - Somministrazione del consenso informato che deve essere firmato e datato personalmente dal Paziente e dallo Sperimentatore e archiviato in copia nel File del Paziente. Lo sperimentatore deve, inoltre, indicare in cartella clinica che il Paziente ha acconsentito a partecipare allo studio;
 - Procedure di randomizzazione IVRS;
 - Modalità di compilazione delle CRF: con penna nera, in stampatello quando cartacea; in caso di formato elettronico è richiesta la stampa della CRF di ogni Paziente, da allegare al File del Paziente datata e firmata dallo Sperimentatore. Ogni correzione deve essere opportunamente datata e siglata dallo Sperimentatore;
 - Modalità di invio delle CRF: non appena termina il follow-up del Paziente.
 - Revisione dei processi di Monitoraggio ed SDV:
 - Necessità di archiviazione dei Documenti Originali dettagliati e puntuali (cartelle cliniche, cartella anestesiológica dell'intervento chirurgico, referti ECG, TAC, esami ematochimici) che permettano di verificare i criteri di eleggibilità per lo studio, dati anagrafici del Paziente, l'anamnesi clinica e farmacologica, la classificazione della diagnosi e dell'intervento chirurgico;
 - Accesso del Monitor ai Documenti Originali;
 - Necessità della presenza di uno Sperimentatore certificato durante le visite di Monitoraggio;
 - Offerta supporto.

Visite di Monitoraggio Successive

Le verifiche e le procedure da effettuare in seguito all'arruolamento di 3 e 15 Pazienti riguardano:

- Controllo dei consensi informati: non deve essere stata effettuata alcuna procedura dello studio prima della firma del consenso; una copia del consenso deve essere consegnata al Paziente arruolato;
- SDV dei criteri di inclusione/esclusione: in allegato alla schede di randomizzazione e della visita di pre-arruolamento devono essere archiviati in copia (autenticata con firma e data dello Sperimentatore) o in originale;
- Documentazione attestante dati anagrafici del Paziente;

- CRF: le informazioni sulle CRF devono essere complete, leggibili, congruenti ed ogni correzione deve essere opportunamente datata e siglata dallo Sperimentatore; il contenuto delle CRF deve essere confrontato con i dati originali per valutare la correttezza e la completezza e che non siano state omesse delle informazioni dai Documenti Originali; le pagine sottoposte a controllo che risultano complete e consistenti saranno vidimate con apposito timbro, datate e firmate dal Monitor;
- SDV follow-up dello studio: in allegato alle schede del follow-up dello studio devono essere archiviati tutti i Documenti Originali;
- Validità dei dati e consistenza con i range di misurazione registrati all'inizio dello studio;
- Completamento del follow-up dello studio;
- Verifica e valutazione dell'invio delle CRF alla Segreteria Organizzativa;
- Revisione dell'archivio dello Sperimentatore (Trial Master File): documentazione completa e aggiornata, in particolare verificare che sia stata effettuata la segnalazione dell'arruolamento del primo Paziente al Comitato Etico locale gli eventuali emendamenti, proposti dal Comitato Direttivo, vengano comunicati ed approvati dal Comitato Etico ed archiviati nel Trial Master File;
- Conservazione campioni biologici;
- Stato di avanzamento dello studio nel centro e organizzazione del centro in relazione a materiale e strumentazione necessari per lo studio;
- Personale dedicato allo studio ed eventuali cambiamenti nello staff degli Sperimentatori;
- Risoluzione *queries* specifiche richieste dalla Segreteria Organizzativa.

Visita di Chiusura dello Studio

La visita di chiusura deve essere effettuata quando:

- tutti i pazienti hanno Completato lo studio e il database è stato chiuso;

oppure:

- ci sia una conclusione anticipata o sospensione da parte dello Sponsor;

oppure:

- lo Sperimentatore rinunci a partecipare o chieda di terminare anticipatamente lo studio.

La visita di chiusura del centro ha lo scopo di verificare e documentare che siano state eseguite tutte le attività previste dallo studio:

- compilazione e ritiro delle CRF;
- risoluzione di tutte le queries;
- segnalazione e documentazione degli eventi avversi;
- spedizione dei campioni biologici al laboratorio centrale;
- archiviazione della documentazione.

Le verifiche e procedure da effettuare riguardano:

- Monitoraggio degli ultimi Pazienti arruolati con SDV e compilazione delle ultime CRF (vedi visite precedenti);
- Revisione documentazione ed in particolare:
 - Report di Monitoraggio precedenti per risolvere data pending;
 - Documentazione archiviata nel Trial Master File per verificare che sia completa e aggiornata.

Il Monitor deve informare lo Sperimentatore della necessità di conservare al centro tutta la documentazione specifica dello studio per un periodo di 7 anni e lo Sponsor deve comunicargli per iscritto quando le documentazioni relative alla sperimentazione non gli siano più necessarie (D.L. del 06/11/2007, n.200).

Il Report di Monitoraggio

Il report di Monitoraggio deve essere inviato via e-mail alla Segreteria Organizzativa entro 7 giorni dalla visita di Monitoraggio effettuata.

Il report di Monitoraggio deve includere, documentandoli in modo opportuno i seguenti argomenti:

- Riassunto delle procedure e verifiche effettuate;
- Aspetti relativi al reclutamento;

- Osservazioni riguardanti tutte le violazioni al protocollo riscontrate;
- Azioni intraprese o da intraprendere e/o raccomandate per garantire la conformità al protocollo;
- Qualsiasi ragioni (es: AEs/SAEs) che abbia portato ad una prematura e permanente sospensione del trattamento o “uscita” dallo studio;
- Causa di ogni eventuale mancato svolgimento delle procedure sperimentali previste dal protocollo;
- Eventuali variazioni nello staff del centro, ogni sorta di modifica nelle disponibilità del centro verso lo studio, nella strumentazione messa a disposizione dal centro;
- Ogni altro aspetto rilevante o eventuali problemi (accesso ai Documenti Originali, gestione delle CRF, processo di randomizzazione).

Modulistica di Supporto a disposizione del Monitor prima di ogni Visita

- Checklist del Trial Master File;
- Liste di randomizzazione;
- CRF compilate fino alla visita;
- Report di visite di Monitoraggio precedenti;
- Rapporto sullo stato di avanzamento del centro;
- Linee Guida ICH-GCP e normativa vigente.

Per interventi risolutivi da parte della Segreteria Organizzativa sono previsti:

- comunicazione diretta per e-mail;
- contatto telefonico.

Maria Grazia Franzosi, Responsabile attività c/o Mario Negri
Dipartimento di Ricerca Cardiovascolare,
Istituto di Ricerche Farmacologiche “Mario Negri”, Milano
Email: franzosi@marionegri.it

Antonella Vasamì, Segreteria Organizzativa c/o Mario Negri
Dipartimento di Ricerca Cardiovascolare,
Istituto di Ricerche Farmacologiche “Mario Negri”, Milano
Phone: +39 02 3901 4450
Email: vasami@marionegri.it

SOP5

DOCUMENTI ESSENZIALI DELLO STUDIO

Trial Master File

Archivio in cui vengono inseriti tutti i documenti relativi alla sperimentazione in questione, inclusi i File dei Pazienti.

File del Paziente

Archivio in cui vengono inseriti tutti i documenti clinici originali (o in copia certificata e firmata) relativi al singolo Paziente.

CHECKLIST DEL TRIAL MASTER FILE Studio NeuroMorfeo

- 1 Curriculum vitae Sperimentatore e Collaboratori;**
- 2 Protocollo firmato dallo Sperimentatore Principale;**
- 3 Eventuali Emendamenti al protocollo (firmati dallo Sperimentatore Principale);**
- 4 Newsletters dello studio;**
- 5 Copia delle diapositive proiettate durante l’Investigators’meeting del 14/11/2007;**

- 6 **Parere Unico del Comitato Etico dell'A.O. San Gerardo di Monza;**
- 7 **Approvazione del Comitato Etico locale e Delibera amministrativa;**
- 8 **Convenzione con l'A.O. San Gerardo di Monza;**
- 9 **Foglio di informazione per il paziente e Modulo di Consenso Informato come approvato dal Comitato Etico locale;**
- 10 **Foglio di informazione per il medico di base;**
- 11 **Investigator's Brochure;**
- 12 **Certification Form:** codici identificativi dei ricercatori certificati;
- 13 **Moduli valori di riferimento del laboratorio** (e quando possibile certificazione di qualità) ed eventuali aggiornamenti
- 14 **Segnalazione del 1° paziente arruolato al Comitato Etico;**
- 15 **CRF;**
- 16 **Istruzioni per la compilazione delle CRF;**
- 17 **Procedura da seguire in caso di Reazioni Avverse Gravi;**
- 18 **Istruzioni per la raccolta biologica relative alla Valutazione Neuroendocrina;**
- 19 **Rapporti di Monitoraggio;**
- 20 **Corrispondenza tra lo Sperimentatore e il Comitato Etico** (aggiornamento annuale sullo stato di avanzamento dello studio);
- 21 **Corrispondenza tra lo Sperimentatore e la Segreteria Organizzativa** (rapporti di Monitoraggio ed eventuali segnalazioni di eventi avversi);
- 22 **Certificati di audit** (in caso di Ispezioni delle Autorità Regolatorie);
- 23 **Lettera di chiusura studio;**
- 24 **Linee Guida ICH-GCP e Normativa Nazionale Vigente (1997-2003-2007).**

ISTITUTO DI RICERCHE FARMACOLOGICHE «MARIO NEGRI»

FONDAZIONE PER RICERCHE
 ERETTA IN ENTE MORALE
 CON D. P. R. 361 DEL 5
 APRILE 1961 - REG.
 PERSONE GIUR.
 PREFETTURA MILANO N.
 227 CONTO CORRENTE POST.
 N. 58337205
 COD. FISC. E PARTITA IVA
 03254210150
 ANAGRAFE NAZIONALE
 RICERCHE
 COD.G1690099



RECOGNIZED AS A TAX
 EXEMPT ORGANIZATION
 UNDER SECTION 501 (c) (3)
 OF THE UNITED STATES OF
 AMERICA INTERNAL
 REVENUE CODE TAX I.D. No.:
 98-6000957
 SISTEMA QUALITA'
 CERTIFICATO UNI EN ISO
 9001:2000, PROGETTAZIONE
 ED EROGAZIONE DI CORSI DI
 FORMAZIONE SPECIALISTICA
 NELL'AMBITO DELLA
 BIOLOGIA E DELLA
 MEDICINA.

PROCEDURA OPERATIVA STANDARD

PER LE ATTIVITA' DI MONITORAGGIO CENTRALIZZATO DELLO STUDIO CLINICO

NeuroMorfeo

APPROVAZIONE	Firma	Data
Responsabile Dipartimento Di Ricerca Cardiovascolare Dott.ssa Maria Grazia Franzosi	_____	___/___/___
Direttore Prof. Dott. Silvio Garattini	_____	___/___/___

*Versione 1
Data Dic/2007*

20156 MILANO, Italy - Via La Masa, 19 - tel +39.02.39014.1 - fax +39.02.354.6277 - +39.02 3900.1918
email mnegri@marionegri.it Internet www.marionegri.it

Finalità

Questa procedura fornisce al Monitor le linee guida per seguire e controllare l'andamento dello studio clinico NeuroMorfeo, garantendo che questo venga effettuato e registrato in osservanza del protocollo ed emendamenti eventualmente approvati, delle norme di buona pratica clinica (Decreto del Ministro della Sanità del 15 luglio 1997, "Recepimento delle linee guida dell'Unione Europea di buona pratica clinica per la esecuzione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali") e della normativa vigente (Decreto legislativo del 24 giugno 2003, n. 211).

Definizioni

Monitoraggio Centralizzato

Con tale termine si intende la supervisione delle CRF inviate dagli sperimentatori al Centro di Bioinformatica e consiste in:

- Stampa delle CRF pervenute dai centri
- Individuazione dei campi da controllare e verifica del corretto inserimento dei dati.

Questo lavoro di revisione delle CRF è riassunto nelle tabelle 1-2-3 qui di seguito riportate e suddivise secondo le 3 fasi dello Studio:

1. RANDOMIZZAZIONE

In accordo con i criteri di inclusione ed esclusione dello Studio nella tabella 1 sono elencati i parametri significativi, la pagina delle CRF di riferimento e quali indicazioni deve seguire lo sperimentatore per una corretta segnalazione dei dati.

In evidenza compare che cosa il monitor ritiene costituisca invece errore di compilazione

2. MONITORAGGIO INTRAOPERATORIO

Come si evidenzia dalla Tabella 2 è di estrema importanza che in questa fase vengano riportati nel dettaglio nome e dosaggio dei farmaci sia di Induzione che di Mantenimento.

Ad ogni Centro verrà fornita una tabella di conversione per uniformare le unità di misura dei dosaggi dei farmaci usati.

Il monitor poi controllerà che non venga tralasciata la segnalazione di nessun evento avverso verificatosi durante l'intervento.

3. MONITORAGGIO POSTOPERATORIO

Nella Tabella 3 insieme alla Terapia analgesica e agli eventi avversi è compreso l'indice di Aldrete che costituisce l'endpoint primario dello studio ed è riportato chiaramente come lo Sperimentatore deve procedere per una corretta registrazione del dato sulle CRF.

- Dopo avere visionato le CRF il monitor procede all'invio agli sperimentatori delle segnalazioni di errori riscontrati con una dettagliata indicazione della necessaria correzione/modifica/reinserimento del dato
- Solo dopo l'invio da parte dello Sperimentatore delle correzioni eseguite secondo le indicazioni del monitor, il monitor procede all'archiviazione delle CRF in appositi raccoglitori suddivisi ordinatamente per Centro.

Il Centro di bioinformatica deve provvedere all'importazione dei dati corretti e alla loro elaborazione.

20156 MILANO, Italy - Via La Masa, 19 - tel +39.02.39014.1 - fax +39.02.354.6277 - +39.02 3900.1918
email mnegri@marionegri.it Internet www.marionegri.it

Ruolo e Responsabilità del Monitor

In questa fase il Monitor rappresenta il principale tramite di comunicazione tra gli Sperimentatori e il Centro di Bioinformatica ed ha il compito di fornire ai Centri l'aiuto necessario per una corretta compilazione delle CRF

TABELLA 1 - RANDOMIZZAZIONE-

TIPO di campo	Pag. CRF	Dati richiesti	ERRORE
Data di nascita	1	Età compresa tra 18 e 75 anni	Criterio non rispettato
peso	2	Peso non superiore a 120 kg.	Criterio non rispettato
Data e firma consenso	2	Data consenso precedente alla data di randomizzazione	Criterio non rispettato
Principal investigator	2	Codice di identificazione indicato da un numero	missing
ECG	5	Data e sintesi referto- Tutti I campi compilati	missing
TAC	6	Data e compilazione completa dei campi –SEDE LESIONE-	missing
Esami laboratorio	7	Indicare il valore e unità di misura x ogni valore mancante indicare-NON ESEGUITO-	Valori mancanti e/o non indicati come -NON ESEGUITI-

TABELLA 2 - MONITORAGGIO INTRAOPERATORIO-

TIPO di campo	Pag. CRF	Dati richiesti	ERRORE
Farmaci induzione	3	Indicare nome del farmaco e unità di misura coerente con i range indicati sul protocollo	Unità di misura diversa
Farmaci mantenimento	3	Indicare nome del farmaco e unità di misura coerente con i range indicati sul protocollo	Unità di misura diversa
Segnalazione eventi avversi	5	Indicare con precisione tutti gli episodi di eventi avversi e segnare NO se non si sono verificati	Missing in riferimento a pag. 8-dati postoperatori-
Classificazione diagnosi	6	Indicare sia classificazione diagnosi che intervento	

20156 MILANO, Italy - Via La Masa, 19 - tel +39.02.39014.1 - fax +39.02.354.6277 - +39.02 3900.1918
email mnegri@marionegri.it Internet www.marionegri.it

TABELLA 3 - MONITORAGGIO POSTOPERATORIO-

TIPO di campo	Pag. CRF	Dati richiesti	ERRORE
Segnalazione eventi avversi risveglio	1	Indicare con precisione tutti gli episodi di eventi avversi e segnare NO se non si sono verificati	Missing in riferimento a pag. 8-dati postoperatori-
Valutazione Aldrete	2	La colonna relativa al valore di indice di Aldrete dopo 60 minuti deve essere compilata SOLTANTO se il paziente non ha raggiunto un valore ≥ 9 entro 60 minuti dall'estubazione.	Compilazione di questa sezione anche quando non necessario
Terapia analgesica	4	Compilazione scala dolore VAS dal risveglio a 24 ore dopo	missing
Eventi avversi	5	Compilazione di tutti i campi inserendo NO a evento non verificatosi	missing
		Indicare data dimissione	missing
Raccolta campioni biologici	6	Compilare tutti i campi	missing
Segnalazione eventi avversi	8	In questa pagina vanno riportati tutti gli eventi avversi segnalati nelle pagine precedenti	missing

20156 MILANO, Italy - Via La Masa, 19 - tel +39.02.39014.1 - fax +39.02.354.6277 - +39.02 3900.1918
email mnegri@marionegri.it Internet www.marionegri.it

4.Elenco dei centri partecipanti alla sperimentazione

Codice protocollo: NeuroMorfeo - FARM6FKJJK

Titolo protocollo:

VALUTAZIONE DI DIFFERENTI STRATEGIE

ANESTESIOLOGICHE PER INTERVENTI

NEUROCHIRURGICI SOPRATENTORIALI

Totale centri partecipanti: 14

S.GERARDO - MONZA - MONZA (MI)

Comitato Etico:

COMITATO ETICO DELL' AZIENDA OSPEDALIERA S.

GERARDO DI MONZA (MB)

Disciplina:ANESTESIA E RIANIMAZIONE (Coordinatore)

A.O. UNIVERSITARIA DI PARMA

Comitato Etico:

COMITATO ETICO UNICO PER LA PROVINCIA DI PARMA

Disciplina:ANESTESIA E RIANIMAZIONE (Partecipante)

A.O. UNIVERSITARIA MAGGIORE DELLA CARITA' DI NOVARA

Comitato Etico:

COMITATO ETICO DELL' AZIENDA OSPEDALIERA

UNIVERSITARIA MAGGIORE DELLA CARITA' DI NOVARA

Disciplina:ANESTESIA E RIANIMAZIONE (Partecipante)

**A.O. UNIVERSITARIA OSPEDALE CONSORZIALE
POLICLINICO DI BARI**

Comitato Etico:

COMITATO ETICO DELL' AZIENDA OSPEDALIERA

POLICLINICO CONSORZIALE DI BARI

Disciplina:ANESTESIA E RIANIMAZIONE (Partecipante)

**A.O. UNIVERSITARIA S. GIOVANNI
BATTISTA-MOLINETTE DI TORINO**

Comitato Etico:

COMITATO ETICO DELL' AZIENDA OSPEDALIERA

UNIVERSITARIA S. GIOVANNI BATTISTA DI TORINO

Disciplina:ANESTESIA E RIANIMAZIONE (Partecipante)

AZIENDA OSPEDALIERA DI PADOVA - PADOVA (PD)

Comitato Etico:

COMITATO ETICO PER LA SPERIMENTAZIONE
DELL'AZIENDA OSPEDALIERA DI PADOVA

Disciplina: ANESTESIA E RIANIMAZIONE (Partecipante)

**IRCCS FONDAZIONE CENTRO S. RAFFAELE DEL MONTE
TABOR - MILANO (MI)**

Comitato Etico:

COMITATO ETICO DELL'IRCCS FONDAZIONE S. RAFFAELE
DEL MONTE TABOR DI MILANO

Disciplina: ANESTESIA E RIANIMAZIONE (Partecipante)

OSPEDALE BELLARIA - BOLOGNA (BO)

Comitato Etico:

COMITATO ETICO DELLA AUSL DI BOLOGNA

Disciplina: ANESTESIA E RIANIMAZIONE (Partecipante)

**OSPEDALE DI CIRCOLO E FONDAZIONE MACCHI -
VARESE (VA)**

Comitato Etico:

COMITATO ETICO DELL'AZIENDA OSPEDALIERA
OSPEDALE DI CIRCOLO E FONDAZIONE MACCHI DI
VARESE

Disciplina: ANESTESIA E RIANIMAZIONE (Partecipante)

**OSPEDALE TORINO NORD EMERGENZA S. GIOVANNI
BOSCO DI TORINO - TORINO (TO)**

Comitato Etico:

COMITATO ETICO DELLA ASL TO/2 DI TORINO

Disciplina: ANESTESIA E RIANIMAZIONE (Partecipante)

POLICLINICO UNIVERSITARIO GEMELLI DI ROMA

Comitato Etico:

COMITATO ETICO DELL'UNIVERSITA' CATTOLICA DEL
SACRO CUORE - POLICLINICO UNIVERSITARIO AGOSTINO
GEMELLI DI ROMA

Disciplina: ANESTESIA E RIANIMAZIONE (Partecipante)

**UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI ROMA 'LA SAPIENZA' -
ROMA (RM)**

Comitato Etico:

COMITATO ETICO DELL'AZIENDA POLICLINICO UMBERTO
I DI ROMA

Disciplina: ANESTESIA E RIANIMAZIONE (Partecipante)

UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI SIENA - SIENA (SI)

Comitato Etico:

COMITATO ETICO LOCALE PER LA SPERIMENTAZIONE
CLINICA DEI MEDICINALI DELL'AZIENDA OSPEDALIERA
UNIVERSITARIA SENESE DI SIENA

Disciplina: ANESTESIA E RIANIMAZIONE (Partecipante)

UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI VERONA - VERONA (VR)

Comitato Etico:

COMITATO ETICO PER LA SPERIMENTAZIONE
DELL'AZIENDA OSPEDALIERA ISTITUTI OSPITALIERI DI
VERONA

Disciplina: ANESTESIA E RIANIMAZIONE (Partecipante)

5. Investigators' Names and CVs

1. ENRICO LAUTA - Bari
2. LUIGI BERETTA – SAN RAFFAELE
3. SIMONA GUALDANI – BELLARIA
4. PETRA KONRAD-NOVARA
5. SANDRA MARIA VOLPIN-PADOVA
6. PATRIZIA CECCARELLI-PARMA
7. FEDERICO BILOTTA- POLICLINICO ROMA
8. VALERIO PEROTTI- GEMELLI ROMA
9. ETTORE ZEI-SIENA
10. MAURIZIO BERARDINO-BATTISTA TORINO
11. CARLO ALBERTO CASTIONI-BOSCO TORINO
12. RITA PRADELLA-VARESE
13. GLORIA STOFELLA-VERONA

1.

Nome Cognome: ENRICO LAUTA

Data e luogo di nascita: 26 SETTEMBRE 1961, Bitonto (Bari)

Residenza: BARI - via C. Guarnieri 24

Tel: 347 8272278

Titoli accademici con date:

- Laurea in Medicina e Chirurgia conseguita presso l'Università degli Studi di Bari il 10/11/1988 discutendo una tesi interdisciplinare (Psichiatria - Anatomia Umana Normale) su: "Modello Batesoniano della mente e neuro anatomia funzionale", con il massimo dei voti e lode;
- Diploma di specializzazione in Anestesiologia e Rianimazione conseguito presso l'Università degli Studi di Bari il 19/07/1991 discutendo la tesi: "Diagnostica doppler dell'esaurimento dei meccanismi di regolazione del flusso ematico cerebrale" con il massimo dei voti e lode.

Servizi prestati e Titoli di carriera: il dott. Enrico LAUTA

- ha assolto il servizio militare dal maggio 1989 al luglio 1990 in qualità di Ufficiale Medico dell'E.I.;
- ha svolto un periodo di formazione clinica dal gennaio al giugno 1992 in Cardioanestesia presso la Casa di Cura "Villa Maria Cecilia" di Cotignola (Ravenna);
- ha prestato servizio dall'agosto 1992 al luglio 1994 presso la Sala Operatoria e l'Unità di Terapia Intensiva della Chirurgia Cardiaca, Toracica e Vascolare della Casa di Cura "Santa Maria" di Bari;
- dall'agosto 1994 a tutt'oggi è dirigente medico presso l'U.O. I di Anestesiologia e Rianimazione dell'A.O.U. Policlinico di Bari:
 - nel periodo ago.-sett. '94 ha prestato servizio presso la S.O. della Cl. Ostetrica-Ginecologica;
 - nell'ott. '94 ha prestato servizio presso la S.O. della Cl. ORL;
 - dal nov. '94 ad aprile 2006 ha prestato servizio presso la II S.O. delle Cliniche Chirurgiche, con l'incarico di "Coordinatore dell'attività anestesiológica in Neurochirurgia"; durante questo stesso periodo ha collaborato con gli altri colleghi, assegnati alla medesima S.O., allo svolgimento dell'attività anestesiológica elettiva in Ch. Pediatrica, Ch. Plastica e Ch. Generale;
 - dal 2 maggio 2006 a tutt'oggi è esclusivamente assegnato, con la stessa funzione, alle Sale Operatorie Neurochirurgiche del Complesso Operatorio 8 Sale Asclepios.
 - dal 1994 a tutt'oggi svolge l'attività anestesiológica d'urgenza per i reparti di Ch. Generale, Ch. Toracica, Ortopedia, Oculistica, Ch. Pediatrica;
 - dal settembre '99 fino al luglio 2002 ha fatto parte del team anestesiológico per i trapianti ortotopici di fegato;
 - nel periodo giugno-agosto '99 ha prestato servizio presso il Reparto di Rianimazione.

Attività scientifica e didattica:

- dall'anno accademico '98-'99, svolge attività didattica presso la Scuola di Specializzazione in Anestesiologia e Rianimazione dell'Università di Bari ("Assistenza Perioperatoria" raggruppamento MED 41 Anestesiologia);
- dal dicembre 2002 è titolare dell'insegnamento di "Neuroanestesia" presso la Scuola di Specializzazione in Neurochirurgia della Università di Bari;
- dall'ottobre 2000 è stato nominato "Cultore della materia" nella disciplina di Anestesiologia e Rianimazione presso la Facoltà di Medicina e Chirurgia dell'Università degli Studi di Foggia.
- ha svolto attività didattico-tutoriale nelle esercitazioni di Anatomia Umana Normale per gli studenti di Medicina dall'anno accademico '88-'89 all'anno '92-'93;
- svolge attività scientifica presso l'Istituto di Anestesiologia e Rianimazione del Policlinico di Bari con interesse specifico nel settore Neuroanestesiológico; tale attività ha condotto alla pubblicazione di lavori scientifici ed a comunicazioni a congressi in Italia ed all'estero; è stato, inoltre, relatore invitato in congressi nazionali ed internazionali.
- ha assistito studenti e specializzandi nell'elaborazione di tesi di Laurea e Specializzazione su argomenti clinici e sperimentali.

Iscrizione a Società Scientifiche:

- È socio dal 1991 della Società Italiana di Anestesiologia, Analgesia, Rianimazione e Terapia Intensiva e membro del Gruppo di Studio in Neuroanestesia e Neurorianimazione della stessa Società.

Bari, 28 marzo 2008

2.

**FORMATO EUROPEO PER IL
CURRICULUM VITAE**



INFORMAZIONI PERSONALI

Nome	LUIGI BERETTA
Indirizzo	VIA STRADIVARI, 7 – 20131 MILANO
Telefono	338 6285354
Fax	02 26412823
E-mail	beretta.luigi@hsr.it

Nazionalità	Italiana
-------------	----------

Data di nascita	4 DICEMBRE 1953
-----------------	-----------------

ESPERIENZA LAVORATIVA

• Dal 1996	Primario F.F. della U.O. di Neuroranimazione dell'Istituto Scientifico S. Raffaele di Milano
Aprile 1991	Responsabile del Reparto di Neuroranimazione dell'Istituto Scientifico S. Raffaele di Milano
Dal Novembre 1989 ad Aprile 1991	Aiuto Ospedaliero presso l'Istituto Scientifico S. Raffaele di Milano
Da Giugno 1985 a Giugno 1987	Assistente Medico Anestesista, prima Supplente, Incaricato e poi di Ruolo presso l'Istituto Scientifico S. Raffaele di Milano
Da Aprile 1984 a Giugno 1985	Assistente Medico Anestesista Incaricato presso l'Ospedale Maggiore di Milano
• Nome e indirizzo del datore di lavoro	Istituto Scientifico San Raffaele – Via Olgettina, 60 – 20132 Milano
• Tipo di azienda o settore	Ospedale universitario
• Tipo di impiego	Dirigente Primariale
• Principali mansioni e responsabilità	Coordinamento dell'attività della U.O. di Neuroranimazione, della attività anestesilogica delle sale operatorie di Neurochirurgia, Otorino e Oculistica

ISTRUZIONE E FORMAZIONE

• 2005	Idoneità nel Concorso di Professore Associato in Anestesia
Dal Novembre 2001	Professore a Contratto presso la Scuola di Specializzazione in Anestesia e Rianimazione dell'Università Vita-Salute S. Raffaele di Milano
Dal 1987 al 2001	Professore a Contratto presso la 1° Scuola di Specializzazione in Anestesia e Rianimazione dell'Università degli Studi di Milano
Dal 1982 al 2001	Docente presso il Corso di Laurea in Medicina e Chirurgia dell'Università degli Studi di Milano
Dal 2001	Docente presso il Corso di Laurea in Medicina e Chirurgia dell'università Vita-Salute S. Raffaele di Milano

CAPACITÀ E COMPETENZE PERSONALI

Acquisite nel corso della vita e della carriera ma non necessariamente riconosciute da certificati e diplomi ufficiali.

PRIMA LINGUA

ITALIANO

ALTRE LINGUE

INGLESE

- Capacità di lettura
- Capacità di scrittura
- Capacità di espressione orale

BUONO

BUONO

BUONO

CAPACITÀ E COMPETENZE RELAZIONALI

Vivere e lavorare con altre persone, in ambiente multiculturale, occupando posti in cui la comunicazione è importante e in situazioni in cui è essenziale lavorare in squadra (ad es. cultura e sport), ecc.

- Collaborazione con l'European Brain Injury Consortium in relazione alla traumatologia cranica.
- Membro di varie Società Internazionali e Nazionali di Anestesia e Rianimazione
- Dal 2003 Rappresentante per la Lombardia della Società Italiana di Anestesia, Analgesia, Rianimazione e Terapia Intensiva (S.I.A.A.R.T.I.)

CAPACITÀ E COMPETENZE ORGANIZZATIVE

Ad es. coordinamento e amministrazione di persone, progetti, bilanci; sul posto di lavoro, in attività di volontariato (ad es. cultura e sport), a casa, ecc.

- Dirigente Primario della U.O. di Neuroranimazione dell'Istituto Scientifico S. Raffaele
- Gestione risorse economiche con gli organismi direttivi dell'Ospedale attraverso Gruppi di Lavoro e di programmazione.
- Referente Budget annuale di programmazione e sviluppo della U.O. di Neuroranimazione.
- Organizzazione di Corsi di Aggiornamento, Seminari e Congressi Nazionali.

CAPACITÀ E COMPETENZE TECNICHE

Con computer, attrezzature specifiche, macchinari, ecc.

Utilizzo dei programmi "Office"

Data-base

File Maker-Pro

ALTRE CAPACITÀ E COMPETENZE
Competenze non precedentemente indicate.

Autore di n. 180 pubblicazioni nazionali ed internazionali, 15 capitoli di libri, 4 monografie
Invited Speaker ad oltre 70 Congressi nazionali ed internazionali

PATENTE O PATENTI

B

Nautica (entro le 12 miglia)

1 EUROPEAN CURRICULUM VITAE FORMAT



PERSONAL INFORMATION

Name SIMONA GUALDANI
Address U.O. ANESTESIA E RIANIMAZIONE, DIPARTIMENTO DI NEUROSCIENZE, OSPEDALE
BELLARIA – AUSL BOLOGNA – VIA ALTURA 3 – 40139 BOLOGNA ITALY
Telephone Business phone 051-6225533 Mobile phone 338-5878386
Fax 051-6225345
E-mail s.gualdani@ausl.bo.it
Nationality Italian
Date of birth 29, MAY, 1971

WORK EXPERIENCE

- Dates (from – to) September 2005 to present
- Name and address of employer Department of Health of Bologna, Neuroscienze Department, Bellaria Hospital, via Altura 3 - 40139 Bologna, Italy
- Type of business or sector Anesthesiology and Intensive Care Unit
- Occupation or position held Dirigente medico I livello (House Physician)
- Main activities and responsibilities Neuro-Anaesthesia and Neuro-Intensive Care in adult and paediatric patients
- Dates (from – to) October 2004-September 2005
- Name and address of employer Department of Health of Bologna, Trauma Center-Maggiore Hospital, 2 Largo Nigrisoli, 40100, Bologna-Italy
- Type of business or sector Anesthesiology and Intensive Care Unit
- Occupation or position held Dirigente medico I livello (House Physician)
- Main activities and responsibilities Anaesthesia in general and special surgery (Vascular surgery, Orthopaedic surgery, ENT surgery, Urologic Surgery, Gynecologic surgery)
- Dates (from – to) February 2003- October 2004
- Name and address of employer Department of Health of Arezzo, San Donato hospital, via Pietro Nenni 8, 52100 Arezzo-Italy
- Type of business or sector U.O. Anestesia e Rianimazione
- Occupation or position held Dirigente medico I livello (House Physician)
- Main activities and responsibilities Anaesthesia and postoperative care in general and special surgery (Orthopaedicsurgery, Oculistic surgery, Urologic surgery, Obstetric and Gynecologic surgery)
Consultant in Emergency Department
- Dates (from – to) January 1999- October 2002
- Name and address of employer Department of Health of Florence, Polyclinic Hospital of Careggi (Policlinico Universitario Careggi), 85 Viale Morgagni, 50134, Florence-Italy
- Type of business or sector Anesthesiology and Intensive Care Unit
- Occupation or position held Resident in Anaesthesiology and Intensive Care Medicine

Page 1 - Curriculum vitae of
[SURNAME, other name(s)]

For more information go to
www.cedefop.eu.int/transparency
www.europa.eu.int/comm/education/index_en.html
www.eurescv-search.com

- Main activities and responsibilities

Anaesthesia and post-operative care in general and special surgery (Orthopaedicsurgery, Oculistic surgery, Obstetric and Gynecologic surgery, ENT surgery, Neurosurgery, Paediatric surgery); coordination of emergency services at CAVET work-site

EDUCATION AND TRAINING

- | | |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • Dates (from – to) | A.A 2006-2008 |
| <ul style="list-style-type: none"> • Name and type of organisation providing education and training | Florence University, Italy |
| <ul style="list-style-type: none"> • Principal subjects/occupational skills covered | Master in Pain Therapy and Palliative Care |
| <ul style="list-style-type: none"> • Title of qualification awarded | Specialist in Pain Therapy and Palliative Care |
| <ul style="list-style-type: none"> • Level in national classification (if appropriate) | Master |
| <ul style="list-style-type: none"> • Dates (from – to) | A.A.1999-2002 |
| <ul style="list-style-type: none"> • Name and type of organisation providing education and training | Florence University, School of Specialisation in Anesthesiology and Intensive Care Medicine, Polyclinic Hospital of Careggi, 85 Viale Morgagni, 50134, Florence-Italy |
| <ul style="list-style-type: none"> • Principal subjects/occupational skills covered | Anesthesiology, Intensive Care Medicine and Pain Therapy practice |
| <ul style="list-style-type: none"> • Title of qualification awarded | Specialist in Anesthesiology and Intensive Care Medicine |
| <ul style="list-style-type: none"> • Level in national classification (if appropriate) | Post-graduate degree with honours |
| <ul style="list-style-type: none"> • Dates (from – to) | A.A. 1991-1992- A.A. 1997-1998 |
| <ul style="list-style-type: none"> • Name and type of organisation providing education and training | Florence University, " Faculty of Medicine and Surgery"- (School of medicine), Polyclinic Hospital of Careggi, 85 viale Morgagni, 50134, Florence-Italy |
| <ul style="list-style-type: none"> • Principal subjects/occupational skills covered | Medical Degree Course |
| <ul style="list-style-type: none"> • Title of qualification awarded | Medical Doctor |
| <ul style="list-style-type: none"> • Level in national classification (if appropriate) | Medical Degree with honours |
| <ul style="list-style-type: none"> • Dates (from – to) | July 1996-August 1996 |
| <ul style="list-style-type: none"> • Name and type of organisation providing education and training | Brown University, Providence, Rhode Island, USA |
| <ul style="list-style-type: none"> • Principal subjects/occupational skills covered | The American Experience at Brown: Intensive summer program in English as a Foreign Language |
| <ul style="list-style-type: none"> • Title of qualification awarded | Successful Completion with honours |
| <ul style="list-style-type: none"> • Level in national classification (if appropriate) | |
| <ul style="list-style-type: none"> • Dates (from – to) | September 1885- July 1990 |
| <ul style="list-style-type: none"> • Name and type of organisation providing education and training | Liceo Classico "Francesco Petrarca", via Cavour, 52100, Arezzo-Italy |
| <ul style="list-style-type: none"> • Principal subjects/occupational skills covered | Classical Studies |
| <ul style="list-style-type: none"> • Title of qualification awarded | Maturità Classica |
| <ul style="list-style-type: none"> • Level in national classification (if appropriate) | Diploma |

**PERSONAL SKILLS
AND COMPETENCES**
*Acquired in the course of life and career
but not necessarily covered by formal
certificates and diplomas.*

MOTHER TONGUE

ITALIAN

OTHER LANGUAGES

- Reading skills
- Writing skills
- Verbal skills

ENGLISH
GOOD
GOOD
GOOD

**SOCIAL SKILLS
AND COMPETENCES**

WORKS WELL IN A TEAM-SETTING, GOOD RELATIONSHIP WITH COLLEAGUES, PATIENTS AND THEIR FAMILIES; CURRENTLY ATTENDING PROGRAM FOR IMPROVING DOCTOR-PATIENTS COMMUNICATION (OPEN ICU)
GOOD- WORKING RELATIONSHIP IN A MULTICULTURAL SETTING, THIS BEING AN EXPRESSION OF AVID INTEREST IN FOREIGN CULTURES AND VARYING WAYS OF WORKING EVEN UNDER PARTICULAR SITUATIONS; FOR EXAMPLE: EXPERIENCE AS A MEMBER OF "ORTHOPAEDICS ONLUS" ASSOCIATION AT THE MLALI CHILDREN'S HOSPITAL -TANZANIA-AFRICA WHERE SHE WORKED AS ANESTHESIOLOGIST IN PAEDIATRIC ORTHOPAEDIC SURGERY

**ORGANISATIONAL SKILLS
AND COMPETENCES**
*Coordination and administration of
people, projects and budgets; at work, in
voluntary work (for example culture and
sports) and at home, etc.*

ATTITUDE FOR COORDINATION AND TUTORIAL ACTIVITIES
- COORDINATOR IN "NEUROMORFEO" PROJET (MULTICENTRIC RANDOMIZED TRIAL FOR INVESTIGATING DIFFERENT ANESTHETIC TECHNIQUES IN NEUROSURGERY) SUPPORTED BY AIFA (AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO) AND THE "MARIO NEGRI" RESEARCH INSTITUTE.
- COORDINATOR FOR ANESTHETIC INSTRUMENTS AND OPERATIVE TECHNIQUES USED IN INTRAOPERATIVE NEUROMONITORING FOR NEUROSURGERY (AWAKE-CRANIOTOMY)
Main Fields of interest: Neuroanesthesia as related to perioperative medicine and intraoperative neuromonitoring
Pain Therapy, in particular Low Back Pain and chronic pain.
Tutorial activities in post operative pain treatment course and in paediatric anesthesia and sedation in neuroradiology course.

**TECHNICAL SKILLS
AND COMPETENCES**
*With computers, specific kinds of
equipment, machinery, etc.*

Good Knowledge of principal Windows software programs..

**ARTISTIC SKILLS
AND COMPETENCES**
Music, writing, design, etc.

VERY FOND OF ART (IN PARTICULAR PAINTING), MUSIC (CLASSIC MUSIC AND OPERA), AND ITALIAN AND FOREIGN LITERATURE.
VERY INTERESTED IN PSYCHOLOGY AND ANALYSIS.
VERY FOND OF HORSES AND EQUESTRIAN SPORTS AND YOGA.

DRIVING LICENCE(S)

International driver's license

ANNEXES

PUBLICATIONS:

- 1) SEDOANALGESIA WITH REMIFENTANIL IN THE STAPES SURGERY.
S. GUALDANI, S.FALSINI, P.ANGIOLINI, M.P. CELLAI, A.M. MELANI, G.P. NOVELLI
MINERVA ANESTESIOLOG.2001, VOL.67,SUPPL.1 AL N°5.
- 2) NUOVO APPROCCIO PER L'ANESTESIA PERIBULBARE O NUOVA TECNICA?
M.NESI, L. RIZZO, S. GUALDANI
MINERVA ANESTESIOLOG. 2002, VOL.68, SUPPL.2 AL N°9
- 3) OTTIMIZZAZIONE DELLA PERFUSIONE NEL MANTENIMENTO DEL DONATORE DI ORGANI IN MORTE ENCEFALICA
M. ZANELLO, A. RAZZABONI, M. VINCENZI, S.GUALDANI, L.POMPONIO.
MINERVA ANESTESIOLOG.2007, 73(SUPPL 1 AL 10):292-4.

PARTECYPATION IN NUMEROUS MEETINGS AND UPDATES

MEMBERSHIP IN S.I.A.A.R.T.I. (ITALIAN SOCIETY OF ANESTHESIA, RIANIMATION AND INTENSIVE CARE MEDICINE).

4.

CURRICULUM FORMATIVO E PROFESSIONALE DEL DOTT.

PETRA KONRAD

Nasce a Heidelberg (Germania) il 27.04.1966.

Consegue il diploma di Maturità Classica nell'anno scolastico 1984/1985 presso il Liceo Classico Statale "V. Tonolli" di Verbania (VB).

Consegue il diploma di Laurea in Medicina e Chirurgia il 17.07.1992 con la votazione di 106/110 presso l'Università degli Studi di Pavia.

Consegue il Diploma di Abilitazione all'esercizio della Professione di Medico-Chirurgo nella seconda sessione dell'anno 1992 presso l'università degli studi di Pavia.

E' iscritta all'Albo Professionale dei Medici Chirurghi della Provincia di Novara dal 25.02.1993.

Presta servizio in qualità di Assistente Medico incaricato (Disciplina di Anestesia e Rianimazione) presso l'ex USSL n.73 di Abbiategrasso (MI) dal 26.07.1993 al 29.12.1993.

Presta servizio nella posizione funzionale di Assistente Medico (Disciplina di Anestesia e Rianimazione) di ruolo, a tempo pieno, presso l'ex USSL n.73 di Abbiategrasso (MI) dal 26.07.1993 al 15.06.1998.

Si trasferisce, mediante pubblico avviso, a partire dal 16.06.1998, presso l'azienda Ospedaliera "Maggiore della Carità" di Novara , U.O.A. Anestesia e Rianimazione I, diretta dal prof. G. Pelosi, dove a tutt'oggi ricopre l'incarico di Dirigente Medico, di ruolo, a tempo pieno, presso la SCU Anestesia e Rianimazione, diretta dal prof. F. Della Corte.

Consegue il Diploma di Specialista in Anestesia e Rianimazione il 04.11.2002 presso l'Università degli Studi del Piemonte Orientale "Amedeo Avogadro", discutendo la tesi dal titolo "Protezione renale in chirurgia vascolare maggiore", relatore prof. F. Della Corte.

Partecipa, in qualità di relatore, ai Seminari Piemontesi di Aggiornamento in Anestesia, svoltosi a Bra (CN) il 09.11.2001.

Partecipa, in qualità di relatore, al "Pain Management Corse", svoltosi a Novara il 11.10.2003 .

Partecipa, a partire dal 1992, a numerosi Congressi Internazionali ed Europei, Convegni di Studio, Corsi di Aggiornamento Scientifico e di Formazione, Giornate Nazionali di Perfezionamento, Incontri Scientifici, Riunioni, Seminari di Aggiornamento e Simposi attinenti la disciplina di anestesia, rianimazione e terapia analgica.

Pubblica i seguenti lavori:

- "Anestesia loco-regionale nella chirurgia ortopedica ambulatoriale" L'anestesia in Ortopedia 1994
- "A clinical evaluation of oral mexiletine for treatment of neuropathic pain " The International Monitor 1995
- "L'Ascesso peridurale in corso di cateterismo epidurale: case report" ALR 1995
- "Anestesia Subaracnoidea per il taglio cesareo: associazione Fentanyl – Bupivacaina" ESRA IV Italian National Meeting 19 - 22 giugno 1996
- "Il malposizionamento sul tavolo operatorio: la più frequente causa di lesione nervosa periferica in corso di intervento chirurgico" CHIRURGIA 1996.
- "Blocco del plesso celiaco nell'interventistica delle vie biliari per via per cutanea" ALR Vol.7 – N. 5 – 1 dicembre 1998. Atti European Society of Regional Anaesthesia 6th Italian Chapter Meeting, Milano 6 – 8 dicembre 1998
- "Anestesia endovenosa totale con Clonidina e Remifentanyl" Minerva Anestesiologica Volume 65 – suppl. 2 – numero 9 – settembre 1999 – Atti del 53° Congresso Nazionale della SIAARTI, Roma, 22 – 25 settembre 1999
- "Riabilitazione precoce del paziente sottoposto a chirurgia vascolare maggiore" Atti Convegno Nazionale Congiunto dei Gruppi di Studio del Dolore e dell'Anestesia Regionale, Alba 27 – 29 settembre 2001.
- "Tromboendarteriectomia carotidea: gestione perioperatoria" Atti SMART 2001.

CURRICULUM FORMATIVO E PROFESSIONALE

Nome e Cognome:	Sandra Maria Volpin
Data e Luogo di nascita:	30 luglio 1959, Piazzola sul Brenta, Padova
Indirizzo:	Via Fiume 15, 35016 Piazzola sul Brenta, Padova
Attuale impiego:	Dirigente Medico di 1° livello presso l'Istituto di Anestesiologia e Rianimazione, Azienda Ospedaliera di Padova, dall'anno 1995 Dall'anno 1995 svolge attività assistenziale presso le Sale Operatorie e la Terapia Intensiva Post-Operatoria Neurochirurgica dell'Azienda Ospedaliera di Padova.
Istruzione:	Maturità scientifica presso il III Liceo Scientifico "E. Curiel" di Padova nell'anno 1978 Laurea in Medicina e Chirurgia conseguita l'11/11/1986 (105/110) presso la Facoltà di Medicina e Chirurgia dell'Università degli Studi di Padova, discutendo con la tesi " Utilità della videoendoscopia nei casi di difficile intubazione endotracheale ", relatore il Ch.mo Prof. G.P. Giron, docente di Anestesiologia e Rianimazione Diploma di Specializzazione in Anestesia e Rianimazione conseguito il 6/7/1989 (70/70 e lode) presso l'Università degli Studi di Padova, discutendo la tesi " La spinale supraselettiva nella safenectomia ambulatoriale ", relatore il Ch.mo Prof. G.P. Giron
Abilitazione Professionale:	Conseguita nella seconda sessione dell'anno 1986 presso l'Università degli Studi di Padova
Frequenza Universitaria:	Attività assistenziale e scientifica presso l'Istituto di Anestesia e Rianimazione dell'Università degli Studi di Padova diretto dal Prof. G.P. Giron, dall'anno 1987 all'anno 1995
Attività Didattica:	Incarico per l'insegnamento in Farmacologia generale, Scuola per Infermieri Professionali ULSS 21, per gli anni 1990/91, 1991/92, 1992/93 Incarico per l'insegnamento in Farmacologia Clinica, Scuola per Infermieri Professionali ULSS 21, per gli anni 1990/91, 1991/92, 1992/93

Incarico per l'insegnamento in Anestesia e Rianimazione, Scuola per Infermieri Professionali ULSS 21, per gli anni 1990/91, 1991/92, 1992/93

Insegnamento per i Corsi di Flebologia Ambulatoriale Universitari post-laurea negli anni 1990, 1991, 1993, presso l'Istituto di Clinica Chirurgica I dell'Università degli Studi di Padova

Insegnamento per i Corsi teorico-pratici in Tecnica di monitoraggio Emodinamica e in tecniche Speciali di Anestesia per Chirurgia maggiore, presso l'Istituto di Anestesiologia e Rianimazione dell'Università degli Studi di Padova

Contratto di prestazione d'opera intellettuale per lo svolgimento di attività didattiche nell'ambito dell'insegnamento di Anestesia e Rianimazione II° e III° anno presso la Scuola di specializzazione in Anestesia e Rianimazione dell'Università degli Studi di Padova per gli anni accademici 1998/1999, 1999/2000, 2000/2001.

Diploma di Transplant Procurement Management conseguito nell'anno 2005.

Coautrice di 74 pubblicazioni.

Padova, 3 giugno 2008

A handwritten signature in dark ink, appearing to read 'Lentini', followed by a long horizontal flourish.

Curriculum Vitae

DEMOGRAPHIC INFORMATION

Name: PATRIZIA
 Cognome: CECCARELLI
 Luogo di nascita: Castelnovo ne' Monti - Reggio Emilia - Italia
 Data di nascita: 18 December 1964
 Residenza: Via Zaniboni 14 - 43100 Parma - Italia

EDUCATION AND TRAINING

1983	Diploma	Diploma di Ragioniere e Perito Aziendale all' Istituto Tecnico Statale Commerciale e per Geometri "C. Cattaneo" di Castelnovo ne' Monti (RE)
1992	Laurea	In Medicina e Chirurgia all' Universita' degli Studi di Parma (Italia) con voto finale di 105/110. Il titolo della mia tesi era "Alte dosi di fentanile in anestesia: effetti emodinamici sul consumo di ossigeno".
1992	Licenza	Esame di stato per l'esercizio della professione medica
1996	Specializzazione	Specializzazione in Anestesia e Rianimazione con indirizzo Terapia Intensiva, conseguita 11/11/1996 presso l'Universita' degli Studi di Parma, con voto finale di 50/50. Il titolo della tesi sperimentale era: "Estrazione cerebrale di ossigeno nel Traumatizzato cranico grave".
1995	Training	"Corso di ECG" con il Prof Carlo Manca ed il Prof Roberto Bolognesi a Parma 26/9 3/10 17/10 1995
1998	Research	Ho trascorso sei mesi al MASSACHUSETTS GENERAL Hospital di BOSTON (USA) dove, con il mio tutor Dr. Luca Bigatello, ho studiato l'uso dell'Ossido Nitrico col respiratore. Ho avuto anche la possibilita' di frequentare la sala operatoria in Cardiocirurgia, Neurochirurgia, Ortopedia, Ch. Toracica e Ch. Generale.
1998	Visited	Ho frequentato il 'CHILDREN'S HOSPITAL' di BOSTON per una settimana.
2001	Training	III° Corso Annuale di Ecocardiografia Transesofagea intraoperatoria- 10-12 Maggio 2001 Avellino- Italia I responsabili del corso erano: Dr. FL Lorini – Casa di cura Montevergine, Mercoliano, Italy. and Dr. R.L Click – Mayo Clinic – Ronchester – Minnesota USA.
2002	Training	Corso di Ventilazione artificiale meccanica invasiva e non invasiva. Congresso SMART in Milano - 31Maggio e 1 Giugno 2002. Gli insegnanti erano : Dr. GA Iotti, Dr. P Navalesi, Dr. G Foti, Dr. Calderini, Dr Nava, Dr. G Conti, Dr Gregoretti e Dr. Gorini. – Italy
2002	Training	Corso BLS (Basic Life Support Defibrillatore) Esecutore – Secondo le linee guida dell' European and Italian Resuscitation Council - 21 Maggio 2002 Bologna Soccorso
2002	Training	Corso PBLS (Pediatric Basic Life Support) Esecutore Secondo le linee guida dell' European and Italian Resuscitation Council 20 novembre 02 - Bologna Soccorso
2003	Training	Corso ATLS (Advanced Trauma Life Support) student course.- Italian Regional Faculty - Secondo le linee guida dell'American College of Surgeons 2-4 Ottobre 2003 – Policlinico - Milano

2003	Training	Aggiornamenti in Anestesia e Rianimazione: presentazione interattiva di protocolli operativi- Dal 9 Aprile al 20 Giugno 2003 - Parma
2004	Training	Corso in Monitoraggi Globali e Focali in Neuroranimazione - Educatinal SMART 11-12 Maggio 2004 - Milano
2004	Training	Corso ACLS (Advanced Cardiac Life Support) Secondo le linee guida dell' European and Italian Resuscitation Council 22-24 Settembre 2004 – Bologna Soccorso Ho superato le prove di valutazione pratica e teorica con punteggio pari a 92%.
2004	Missione Umanitaria	Ho fatto parte di una Missione Umanitaria che dal 20 novembre al 12 dicembre 2004 si e' recata al Santa Maria Sick Assistance Center - Sonagonda Main Road KHULNA 9000 – BANGLADESH, ospite dei Missionari Saveriani. Ho prestato servizio volontario per anestetizzare pazienti con problematiche ortopediche.
2005	Training	Corso teorico – pratico di formazione di Neurosonologia- Eco color Doppler Transuramico- Corso I° livello- Reggio Emilia - 12 e 13 Dicembre 05
2005	Training	Corso teorico pratico: L'ecografia toracica nel paziente critico Dicembre 05 - Febbraio '06 - Parma
2006	Training	Approccio multispecialistico al Trauma maggiore. 23 e 30 Maggio, 6 e 9 Giugno '06- Parma
2006	Training	Corso PALS (Pediatric Advanced Life Support) 13 – 14 -15 Novembre 2006 – Reggio Emilia
2006	Training	Bioetica in Ospedale – Incontri con il Prof Paolo Cattorini 2 /11/06 – 21/12/06 - 1/02/07- 12/4/07- 7/06/07
2007	Training	Corso : Intubazione difficile 22-23 Ottobre 2007 – Azienda Ospedaliera di Parma
2007	Training	Corso AMLS (Advanced Medical Life Support 16 -17 Novembre 2007 – Modena
2008	Training	Corso ATLS refresher 1 marzo 2008 – Parma
2008	Training	Corso BLSD (Basic Life Support and Defibrillation) Secondo linee guida ILCOR 18 dicembre 2008 – Parma
2008	Training	Corso ACLS (Advanced Cardiac Life Support ANMCO-AHA) Secondo linee guida ILCOR 19-20 dicembre 2008 – Parma
2008	Prestazione	Servizio come medico 118 emergenza presso Croce Rossa Italiana Da Aprile 2008 ad oggi – Parma
2009	Training	Corso Ecografia toracica Parma 2008

PROFESSIONAL APPOINTMENTS

Dal 1995 ad oggi Azienda Ospedaliera di Parma

Lavoro come anestesista nel 1° Servizio di Anestesia e Rianimazione del mio Ospedale dal 1995. Ho esperienza nell'anestesia in ORL e Maxillo-Facciale, Cardiochirurgia, Ch. Pediatrica, Ch. Plastica, Neuroradiologia e Risonanza Magnetica.

Sono particolarmente interessata a mantenere ed aggiornare le mie competenze nel campo dell'anestesia in Neurochirurgia.

Lavoro nella Terapia Intensiva del 1° Servizio di Anestesia e Rianimazione dal 1999.

Mi interesso, da due anni, delle problematiche intensivistiche poste dai pazienti con Emorragia Subaracnoidea.

Il 23-28 Aprile del 1999 a S. Diego, California (USA) ho fatto una 'Poster presentation' alla International Conference of the American Thoracic Society. Il titolo del poster era: "Nitric Oxide (NO) delivery with anesthesia machines".

EDITORIAL BOARDS

- P. Ceccarelli, L. Bigatello, D. Hess, J.Kwo, L.Melendez, W.Hurford: "Inhaled Nitric Oxide delivery by Anesthesia Machines". *Anesth. Analg.* 2000; 90:482-8
- N. Stocchetti, P. Ceccarelli, C. Mattioli: "Misure indirette del flusso ematico cerebrale e della sua autoregolazione chimica nei traumi cranici in coma". *Argomenti di Terapia Intensiva Chirurgica*, 26-29 maggio Roma 1993.
- N. Stocchetti, F. Bridelli, P. Ceccarelli, G.Giorgi: "Il monitoraggio della funzione cerebrale nel coma traumatico". IV Congresso di Studio su Rianimazione Cardiopolmonare e Cerebrale attualita' ed esperienze. 18 settembre 1993. Castello di Sartirana.
- N. Stocchetti, P. Ceccarelli, C. Mattioli: "Does hyperventilation really mean brain protection? APICE Congress 1993.
- N. Stocchetti, S. Rossi, P. Ceccarelli, M.Ursino: "Time pattern of ICP after bolus injection as and indicator of intracranial disturbances". Ninth International Symposium on intracranial pressure, 16-19 may 1994. Nagoya Japan.
- N. Stocchetti, F. Bridelli, P. Ceccarelli, M Ruini: "Scomposizione della pressione intracranica nelle sue cause nei traumi cranici gravi". X Congresso Nazionale della Societa' Italiana di Terapia Intensiva, Napoli 14-16 aprile 1994.
- N. Stocchetti, P. Ceccarelli, C. Mattioli, S.Rossi, M. Ursino: "Cerebro-Vascular Perturbations induced by bolus injection during Pressure-Volume testing". Second International Symposium on severe head injury, Parma 17-19 October 1994.
- N. Stocchetti, F. Buzzi, P. Ceccarelli, M. Cormio, C.Mattioli, S.Rossi: "Controllo della pressione intracranica nel trauma cranico grave: identificazione delle cause di aumento dei volumi intracranici": Le nuove frontiere dell'impegno anestesiológico: il sistema di emergenza, i trapianti e la terapia antalgica domiciliare, Udine 1995.
- N. Stocchetti, F.Buzzi,P. Ceccarelli, A. Furlan, A.Paparella, S.Rossi: "Come quantificare e come limitare il danno cerebrale secondario post-traumatico", *Minerva Anestesiológica*, Vol 61 suppl. 1 - N° 9 - Settembre 1995.
- N. Stocchetti, F. Buzzi, P. Ceccarelli, M. Cormio, S.Rossi: "Monitoring of Cerebral Dysfunction: Treatment of Post-traumatic cerebral Injury". APICE Congress 1995.
- N. Stocchetti, S.Rossi, P. Ceccarelli, M Ursino and D. Mancia: " Time pattern of ICP After Bolus Injection as an Indicator of Intracranial Disturbances": *Intracranial Pressure IX*. Edited by H.Nagoi, K. Kamiya and S. Ishii. Springer-Verlang.
- Patrizia Ceccarelli, Luca M. Bigatello, Dean Hess, Jean Kwo and Luis Melendez: "Inhaled Nitric Oxide Delivery by Anesthesia Machines". *Anesth Analg* 2000; 90:482-8

EDUCATION

- Partecipato al Corso Foglio Elettronico - Dal 15 ottobre al 14 Novembre 2001- Azienda Ospedaliera di Parma
- Per migliorare la conoscenza della lingua Inglese ho:
 - Frequentato il Corso 'Written and Spoken English' presso University of Wales, College of CARDIFF- From 8 August to 2 September '94
 - Ottunuto il Diploma : University of Cambrige - FIRST CERTIFICATE in English - December 99

CURRICULUM VITAE**Dott Federico Bilotta**

Nato a: Roma, 17 Agosto 1964
 Indirizzo: viale Somalia 81, Roma 00199 Tel/Fax: 06 8608273
 e-mail: bilotta@tiscali.it Cell: 339 33 708 22
 Studi Superiori: Liceo Classico "E. Q. Visconti", Roma

Studi Universitari

1984 - 1990 Laurea in Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Roma "La Sapienza".

Tesi: "Ecocontrastografia quantitativa: basi razionali". Relatore, Prof A Reale (110/110 con lode).

1985-1986 Frequenza presso Pronto Soccorso Chirurgico, Ospedale S Giovanni, Roma;

1987-1988 Frequenza presso Reparto Medicina Generale, Columbus Hospital, Roma;

1989-1990 Frequenza presso la Scuola di Cardiologia, Istituto di Cardiocirurgia, Università degli Studi di Roma "La Sapienza".

1990 - 1994 Scuola di Specializzazione in Cardiologia, la Cattedra di Malattie dell' Apparato Cardiovascolare, Istituto di Cardiocirurgia dell'Università degli Studi di Roma "La Sapienza". Direttore Prof B Marino. Tesi: "Ecocontrastografia miocardica con albumina sonicata: l'esperienza dell'Istituto di Chirurgia del Cuore e dei Grossi Vasi". Relatore, Prof G Scibilia (70/70 con lode).

1994 - 1998 Scuola di Specializzazione in Anestesiologia e Rianimazione, Università degli Studi di Roma "La Sapienza", Direttore Prof A Gasparetto. Tesi: "Ecocardiografia transesofagea per-operatoria in diversi ambiti dell'attività anestesiologica". Relatore, Prof A Gasparetto (70/70). In particolare esperienza nei servizi di Cardiocirurgia, Neurochirurgia e Cardiocirurgia Pediatrica (Ospedale Pediatrico del Bambino Gesù).

Studi Post-Universitari

1991-1992 Diploma post-universitario in Ingegneria Biomedica, Corso di perfezionamento in: Metodi per l'analisi di segnali ed immagini biomediche. Centro Interdipartimentale per l'Ingegneria Biomedica, Università degli Studi di Roma "La Sapienza". Direttore Prof C. Bruni. Tesi: "Quantizzazione del flusso ematico regionale con ecocontrastografia: modello matematico". Diploma con lode

1998-2002 Dottorato di ricerca, Philosophie Doctor (Ph D), in Fisiopatologia Cardio-respiratoria, XV Ciclo Università degli studi di Roma "La Sapienza", Dipartimento di Scienze Cardio Respiratorie, Direttore Prof F. Fedele. Tesi: "Ecocardiografia transesofagea perioperatoria nella chirurgia non-cardiaca".

Soggiorni di Studio presso Istituti Esteri

Marzo 1990 King's College Hospital di Londra, Sezione di Cardiologia ed Ecocardiografia, Dr M Monaghan.

Agosto-Settembre 1990 Borsa di Studio Ministero degli Esteri presso Istituto Nazionale di Cardiologia Ungherese di Budapest. Direttore Prof A. Arvai.

Ottobre 1990-Febbraio 1991 Università di Chicago Sezione di Cardiologia Sperimentale, Prof SB Feinstein.

Marzo-Aprile 1991 Erasmus University di Rotterdam, Sezione di Cardiologia del Thoraxcenter.

Maggio-Settembre

1991 Università di Chicago, Dipartimento di Anestesiologia e Terapia Intensiva, Direttore Prof M Roizen.

Settembre 1992 Università di Chicago, Sezione di Cardiologia Sperimentale, Prof SB Feinstein.

Settembre 1993 Università dell'Illinois, Dipartimento di Cardiologia, Direttore Prof SB Feinstein

Esperienze Professionali

Dal novembre 1998 Servizio di Cardioanestesia presso IRCCS "Città di Alessandria", Alessandria.

Dal Marzo 1999 Dirigente medico I livello, Azienda Policlinico Umberto I, Dipartimento di Scienze Anestesiologiche, di Medicina Critica e di Terapia del Dolore, Università degli Studi di Roma "La Sapienza", presso il Servizio di Cardiocirurgia, e dal gennaio 2001 presso Servizio di Neuroanestesia-Neurorianimazione e Chirurgia Maxillo-Faciale

Principali Attività Assistenziali

Cardioanestesia: procedure di elezione ed urgenza per rivascolarizzazione miocardica (con e senza circolazione extracorporea), sostituzione valvolare, dissezione aortica e trapianto cardiaco. Con particolare attenzione per il monitoraggio intraoperatorio con ecocardiografia transesofagea. Gestione postoperatoria terapia intensiva cardiocirurgica.

Neuroanestesia: interventi intracranici tra cui trattamento di malformazioni artero-venose, aneurismi cerebrali (procedure di by-pass intra-extra cranico e trattamento di aneurismi giganti in circolazione extracorporea) e lesioni espansive di elezione e d'urgenza. Procedure spinali cervicali, toraciche e lombari.

Neurorianimazione: gestione postoperatoria terapia intensiva neurochirurgia.

Chirurgia Maxillo-Faciale procedure complesse con esperienza di fibrobroncoscopia per intubazioni difficili.

Attività Didattica

Ottobre 1990 Docente presso "University of Chicago" corso di Ecocardiografia perioperatoria "Advances in Echocardiography, Fifth Annual Symposium".

Ottobre 1991 Docente presso "University of Chicago" corso di Ecocardiografia perioperatoria "Advances in Echocardiography, Sixth Annual Symposium".

Ottobre 1993 Docente presso "University of Chicago" corso di Ecocardiografia perioperatoria "Advances in Echocardiography, Eighth Annual Symposium".

Ottobre 1999 Docente presso "Istituto San Raffaele" di Roma per la Società Italiana di Ecocardiografia, "Corso di aggiornamento in nuove tecniche di ecografia".

Dal 2001 Titolare della docenza di Anestesiologia e Terapia Intensiva nel Corso di Laurea in Fisioterapia, Università degli Studi di Roma "La Sapienza".

Dal 2002 Titolare della docenza di Anestesiologia nel Corso di Laurea in Tecnici di Circolazione Extracorporea, Università degli Studi di Roma "La Sapienza".

Dal 2003 Titolare della docenza di "Monitoraggio e Misurazioni" nella Scuola di Specializzazione in Anestesiologia e Rianimazione, Università Campus Bio-Medico, Roma.

Ottobre 2004 Docente nel "Master in Area Critica" per infermieri professionali, Università Campus Bio-Medico, 7-8 ottobre 2004, Roma.

Dal 2005 Titolare della docenza in Anestesiologia nel Corso di Laurea in Odontoiatria e Protesi dentaria, Università degli Studi di Roma "La Sapienza".

Dicembre 2005 Visiting Professor, Albert Einstein University, Montefiore Medical Center, New York, USA, Department of Anesthesiology, Direttore Prof A Sauberman.

Novembre 2006 Docente nel "Master Universitario di II Livello: Emergenze in ematologia". "La sedazione nelle manovre invasive nei bambini con emopatia". Università degli Studi di Roma "La Sapienza".

Maggio 2007 Docente al Corso "Echocardiography for Intensivists". The WINFOCUS Group, SMART Pre-Congress Course, Milano 29-30 maggio 2007.

Giugno-Luglio 2007 Visiting Professor, Albert Einstein University, Montefiore Medical Center, New York, USA, Department of Anesthesiology, Direttore Prof A Sauberman.

Novembre 2007 Docente nel "Master Universitario di II Livello: Emergenze in ematologia". "La sedazione nelle manovre invasive nei bambini con emopatia". Università degli Studi di Roma "La Sapienza".

Gennaio 2008 Presidente e Moderatore del "Primo Corso di Neuroanestesia e Neuroranimazione Lazio", Centro Traumatologico Ortopedico, 26/1/2008, Roma

Tutor per le Tesi di Laurea

Dal 1998 Tutor nella formazione e Tesi di Laurea per studenti e specializzandi afferenti alla Scuola di Specializzazione in Anestesiologia e Rianimazione dell'Università degli Studi di Roma "La Sapienza":

Anno Accademico 1998-1999 Dott Fabio Spinelli. L'ipotermia lieve come metodica di protezione cerebrale: Modalità tecniche di produzione e controllo.

Anno Accademico 2000-2001 Dott Tommasina Casale. Studio prospettico delle infezioni in neuroranimazione.

Anno Accademico 2001-2002 Dott Barbara Pizzi. Progettazione, realizzazione e aspetti applicativi di un sistema informatico per la gestione e il monitoraggio di un servizio di anestesia.

Anno Accademico 2002-2003 Dott Valentina Fabbrini. Valutazione intraoperatoria della perfusione cerebrale con ecocontrastografia: Basi razionali.

Anno Accademico 2003-2004 Dott Remo Caramia. Parametri emodinamici e funzione cognitiva al risveglio dopo anestesia totalmente endovenosa per la neurochirurgia delle lesioni espansive supratentoriali. Confronto tra propofol-remifentanyl e propofol-sufentanyl.

Anno Accademico 2003-2004 Dott Carolina Maurizio. Infusione intensiva di insulina in pazienti sottoposti a trattamento chirurgico di "clipping" di aneurisma intracranico. Effetti sulla morbidità, mortalità e danno neurologico. Studio prospettico randomizzato.

Anno Accademico 2004-2005 Dott Giuseppe Centola. Stratificazione del rischio nei pazienti ricoverati nella neuroranimazione postchirurgica.

Anno Accademico 2005-2006 Dott Federico Giovannini. Definizione del rapporto tra dosaggio ed effetti sedativi dell'agonista cannabinoide WIN 55.212-2 nell'animale da esperimento.

Organizzazione di Corsi ed Eventi Formativi

2002 Coordinatore del Corso Interdipartimentale: Ecocardiografia Transesofagea in Neuroanestesia e Neuroranimazione. Presso Dipartimento di Scienze Anestesiologiche, Medicina Intensiva e Terapia del Dolore, Dipartimento di Scienze Cardiorespiratorie e Dipartimento di Scienze Neurologiche, Università degli Studi di Roma "La Sapienza".

2005 Coordinatore e Relatore del Corso di Aggiornamento "Trauma Cranico Grave", Gruppo di studio di Neuroanestesia e Neuroranimazione, SIAARTI. Roma

2006 Responsabile del Progetto "Incontri di Neurochirurgia" per Neuroanestesisti, Neurochirurghi, e Neuroradiologi, Azienda Policlinico Umberto I, Programma Nazionale per la Formazione Continua erogazione di 26 crediti formativi.

2007 Responsabile del Progetto "Incontri di Neurochirurgia" per Neuroanestesisti, Neurochirurghi, e Neuroradiologi, Azienda Policlinico Umberto I, Programma Nazionale per la Formazione Continua erogazione di 26 crediti formativi.

2008 Presidente e moderatore del "Primo Corso di Neuroanestesia e Neuroranimazione Lazio", Centro Traumatologico Ortopedico, 26/1/2008, Roma

Organizzazione e partecipazione a protocolli di ricerca multicentrici

1993-1994 Co-investigator protocollo di ricerca internazionale in fase III, Nycomed Imaging AS, Oslo, Norway, AXH037: "Left ventricular border delineation and wall motion assessment by contrast-enhanced echocardiography using Albunex injected intravenously to low echogenic patients".

2006-2008 Principal Investigator and coordinator del protocollo di ricerca internazionale "Recupero cognitivo postoperatorio e complicanze neuropsicologiche dopo anestesia generale. Confronto tra differenti tecniche di anestesia". NIH Clinical Trials Number 1781964, "The PINOCCHIO Study".

2007-2008 Co-investigator protocollo di ricerca, "A Randomized, open label, multicentre study to compare the pharmaco-economic implications of an analgesia based regimen with remifentanyl and a conventional sedation based regimen using propofol in medical and postsurgical ICU". Protocol number 108701.

2008-2009 Co-investigator protocollo di ricerca AIFA in collaborazione con Ospedale S Gerardo di Monza e Istituto Mario Negri, "Neuromorfeo: Valutazione di differenti strategie

anestesiologiche per interventi neurochirurgici sopratentoriali". Eudra CT number 2007-005279-32.

Collaborazione con riviste scientifiche internazionali:

Revisore per Journal of Vascular Surgery dal 2002

Revisore per Anesthesia and Analgesia dal 2003

Revisore per Critical Care dal 2004

Revisore per Journal of the American Society of Echocardiography dal 2005

Revisore per Journal of Clinical Anesthesiology dal 2005

Revisore per Journal of Neurosurgical Anesthesiology dal 2006

Editorial Board Member del Journal of Anaesthesiology and Clinical Pharmacology dal 2007

Revisore per Clinical Drug Investigation dal 2007

Revisore per Vascular Health and Risk Management dal 2007

Revisore per International Journal of Nursing Studies dal 2008

Affiliazioni

1991 Membro dell'American Society of Echocardiography.

1996 Membro della European Society of Intensive Care Medicine

1998 Membro dell'American Society Cardiothoracic Anesthesiologists

1999 Membro dell' International Anesthesia Research Society

2000 Membro del Gruppo di Studio sulla Neuroanestesia e Neuroranimazione della SIAAARTI

2000 Membro della European Society of Anaesthesiology

2001 Membro del Gruppo Italiano Valutazione Interventi in Terapia Intensiva (GIVITI)

Partecipazione a Congressi Internazionali

- Aprile 1990** Relatore "VII International Congress on Echocardiography", Roma, Italy.
- Ottobre 1990** Faculty "5th Advances in Echocardiography", Chicago, USA
- Giugno 1991** Relatore "2nd Congress of American Society of Echocardiography", Arlington, USA.
- Giugno 1991** Relatore "IX Symposium on Echocardiology", Rotterdam, Olanda.
- Agosto 1991** Faculty "6th Advances in Echocardiography", Chicago, USA.
- Agosto 1992** Relatore "XIV Congress of the European Society of Cardiology", Barcelona, Spagna
- Settembre 1992** Faculty "7th Advances in Echocardiography", Chicago, USA
- Febbraio 1993** Relatore "VIII International Congress on Echocardiography", Roma, Italy
- Settembre 1993** Faculty "8th Advances in Echocardiography", Chicago, USA.
- Ottobre 1995** Relatore e Invited Faculty "European Symposium on Myocardial Perfusion, Function and Viability - New Ultrasound Techniques": "Myocardial Contrast IV injection and Transesophageal Echocardiography". Technische Universitat of Munich, 14-15/10/1995, Munich, Germany.
- Novembre 1997** Relatore XIX Congresso Nazionale della Societa' Italiana di Patologia Vascolare: Impiego di mezzi di contrasto per ultrasuoni nel controllo di stent endovascolari. Roma 21-23/11/1997.
- Marzo 1998** Corso "Keystone Symposia: Angiogenesis and Vascular Remodeling" Steamboat Springs, Colorado, Marzo 28-Aprile 3, 1998.
- Febbraio 1998** Relatore 1st "International Update on Neuro-Anesthesia and Neuro-Intensive Care", Genk, Belgium, February 5-7, 1998.
- Febbraio 1999** Relatore 10th International Congress on Echocardiography, Rome, Italy.
- Settembre 1999** Relatore "1st International Congress Indian Society of Neuro Anesthesia and Critical Care", New Delhi, India, September 25-26, 1999.
- Aprile 2001** Relatore 9th European Society of Anaesthesiology, Gothenborg, Sweden.
- Ottobre 2001** Relatore 10° Congresso Gruppo Italiano Valutazione Interventi in Terapia Intensiva (GIVITI), Istituto Mario Negri, Pesaro 15-17 ottobre 2001

- Gennaio 2002** Relatore Corso di Aggiornamento Professionale delle Cattedre di Anestesiologia delle Università Romane. Selected Topics in Anestesia e Rianimazione (STAR). Il trauma cranico grave. Roma.
- Marzo 2002** Relatore 76th International Anesthesia Research Society, San Diego, CA, USA
- Aprile 2002** Relatore, Invited Faculty, al 3° Indian Society of Anaesthesiologists Delhi Chapter 36th Annual Conference, New Dehli 13-14 aprile 2002.
- Aprile 2002** Relatore Corso di Aggiornamento Professionale dell'Azienda Ospedaliera S. Filippo Neri. Anestesia nelle emergenze intracraniche acute. Roma 18-20 aprile 2002.
- Maggio 2002** Relatore II Meeting di Neuroanestesia e Neurorianimazione: Induction of hypothermia and treatment of side effects. Università degli Studi di Siena 17-18 maggio 2002.
- Ottobre 2002** Relatore 11° Congresso Gruppo Italiano Valutazione Interventi in Terapia Intensiva (GiViTi), Istituto Mario Negri. Pesaro 24-25 ottobre 2002.
- Dicembre 2002** Relatore al Corso Aggiornamenti in Terapia Intensiva e Anestesia nelle Specialità - Azienda Ospedaliera S. Giovanni-Addolorata. Roma 20-21 dicembre 2002.
- Gennaio 2003** Relatore al Congresso: Selected Topics in Anestesia e Rianimazione (STAR). Effetti degli Anestetici inalatori sul Flusso Cerebrale. Roma, 16-19 Gennaio.
- Aprile 2003** Relatore XX Corso di Aggiornamento Professionale per Anestesiisti Rianimatori. Università degli Studi di Parma. Padova 15 aprile 2003.
- Maggio 2003** Relatore IV Meeting di Neuroanestesia e Neurorianimazione, Università degli Studi di Siena. Basic guidelines for neuromonitoring: impact on outcome. Università di Siena
- Maggio 2003** Relatore 11th European Society of Anaesthesiologist Annual Meeting 2003, Nice, France.
- Ottobre 2003** Relatore 57 Congresso Nazionale SIAARTI. Roma 22-25 ottobre 2003.
- Maggio 2004** Relatore V Meeting Neuroanestesia-Neurorianimazione, Università degli Studi di Siena, Siena, Italy
-
- Marzo 2005** Coordinatore e Relatore del Corso di Aggiornamento "Trauma Cranico Grave", Gruppo di studio di Neuroanestesia e Neurorianimazione, SIAARTI. Roma
- Maggio 2005** Relatore XIII European Society of Anaesthesiologist, Wien, Österreich-Austria.
- Dicembre 2005** PGA/59 International Scholar, Postgraduate Assembly New York State Society of Anesthesiologists, New York 9-13 dicembre, 2005.
- Maggio 2006** Relatore del Corso di Aggiornamento "Trauma Cranico Grave", Gruppo di studio di Neuroanestesia e Neurorianimazione, SIAARTI, Università degli Studi del "Sacro Cuore "
- Maggio 2006** Relatore VI Meeting Neuroanestesia e Neurorianimazione, Università di Siena.
- Giugno 2006** Relatore XIV European Society of Anaesthesiology, Madrid, Spain
- Ottobre 2006** Relatore 60mo SIAARTI, Bastia Umbra (PG)
- Maggio 2007** Relatore VII Meeting Neuroanestesia e Neurorianimazione, Università degli Studi di Siena, Siena, Italy

Pubblicazioni Scientifiche su riviste indexate

Impact Factor totale (revisione secondo IF 2005) = 196.9

- 1.- Voci P, Feinstein SB, **Bilotta F**, Puddu PE, Reale A: Myocardial contrast echocardiography: A new asset for the cath lab. *Cardiologia* 1989; 34: 389-398.
- 2.- Voci P, Maniet AR, **Bilotta F**, Puddu PE, Marino B, Reale A: Transesophageal echocardiography: The expanding role of ultrasound in the operating room. *Cardiologia* 1990; 34(11): 909-917.
- 3.- Voci P, **Bilotta F**, Sandoz W, DeVito A, Caprettini S, Lupi-Wagner S, Viola R: Coma ipomagnesemico nello scompenso cardiaco: Descrizione di un caso. *Cardiologia* 1990; 35(1): 79-81.
- 4.- Voci P, **Bilotta F**, Scibilia G, Mercanti C, Caretta Q, Marino B, Reale A: In-vitro development and clinical applications of sonicated echocontrast agents. *American Journal of Cardiac Imaging* 1991; 5: 192-199.
- 5.- Voci P, **Bilotta F**, Maugeri B, Caretta Q, Mercanti C, Marino B, Reale A: Spontaneous left atrial echo contrast in mitral stenosis: disappearance after valve replacement. *Journal American Society of Echocardiography* 1991; 4: 648-650. IF = 1.5
- 6.- Voci P, **Bilotta F**, Viola R: Aldosterone-secreting adenoma and dysautonomic conditions: the challenging association of two extreme conditions. *Cardiologia* 1991; 36: 653-657.
- 7.- **Bilotta F**, Voci P, Scibilia G: Quantizzazione del flusso e del volume ematico regionale con ecocontrastografia: modello matematico. *Cardiologia* 1992; 37: 26-32.
- 8.- Voci P, **Bilotta F**, Scibilia G, Caretta Q, Mercanti C, Marino B: Reversal of left ventricular dysfunction early after coronary artery bypass grafting. *Cardiologia* 1992; 37 (2): 105-111
- 9.- Voci P, Mangieri E, **Bilotta F**, Scibilia G: Acquired coronary to left ventricle fistula: evidence by myocardial contrast echocardiography. *Journal American Society of Echocardiography* 1992; 5: 544-546. IF = 1.5
- 10.- Voci P, **Bilotta F**, Aronson S, Scibilia G, Caretta Q, Mercanti C, Marino B, Thiesled R, Roizen MF, Reale A: Echocardiographic analysis of dysfunctional and normal myocardial segments before and immediately after coronary artery bypass surgery. *Anesthesia and Analgesia* 1992; 75: 213-218. IF = 2.4
- 11.- **Bilotta F**, Voci P, Scibilia G, Caretta Q, Mercanti C, Marino B: Identificazione del miocardio vitale con test di stimolazione con dopamina: studio ecocardiografico intraoperatorio. *Cardiologia* 1993; 38: 173-178.
- 12.- Voci P, **Bilotta F**, Caretta Q, Mercanti C, Marino B: Mechanisms of incomplete cardioplegia distribution during coronary artery surgery: an intraoperative transesophageal contrast echocardiography study. *Anesthesiology* 1993; 79(5): 904-912. IF = 4.0
- 13.- Voci P, **Bilotta F**, Agati L: Apical transgastric echocardiography: new imaging projections. *European Heart Journal* 1993; 14: 669-674. IF = 7.3
- 14.- Caretta Q, Voci P, **Bilotta F**, Chiarotti, Acconcia MC, Luzi GP, Mercanti C, Marino B: Cardioplegia anterograda e retrograda nella rivascolarizzazione miocardica. *Cardiologia* 1993; 38: 431-435.

- 15.- Caretta Q, Voci P, **Bilotta F**, Mercanti C: Intraoperative contrast echocardiography for assessment of surgical repair of coronary artery fistula. *European Journal Cardiothoracic Surgery* 1993; 7: 612-614. IF = 1.5
- 16.- Caretta Q, Voci P, **Bilotta F**, Mercanti C, Marino B: Intraoperative detection of coronary graft occlusion by myocardial contrast echocardiography. *Journal Cardiothoracic Vascular Anesthesia* 1994; 8: 206-208. IF = 1.0
- 17.- Caretta Q, Voci P, **Bilotta F**: Intraoperative detection of coronary graft occlusion by myocardial contrast echocardiography. *Advances in Echo-Contrast* 1994; 4: 27.
- 18.- Voci P, **Bilotta F**, Merialdo P, Agati L: Myocardial contrast enhancement after intravenous injection of sonicated albumin microbubbles: a transesophageal echocardiography dipyridamole study. *Journal American Society of Echocardiography* 1994; 7: 337-346. IF = 1.5
- 19.- Agati L, Voci P, **Bilotta F**, Luongo R, Autore C, Penco M, Iacoboni C, Fedele F, Dagianti A: Influence of residual perfusion within the infarct zone on the natural history of left ventricular dysfunction after acute myocardial infarction. A myocardial contrast echocardiography study. *Journal American College of Cardiology* 1994; 24: 336-342. IF = 9.2
- 20.- Agati L, Voci P, **Bilotta F**, Luongo R, Iacoboni C, Fedele F, Dagianti A: Dipyridamole myocardial contrast echocardiography in patients with single vessel coronary artery disease: perfusion, anatomic and functional correlates. *American Heart Journal* 1994; 128: 28-35. IF = 3.3
- 21.- **Bilotta F**, Voci P, Caretta Q, Santoro R, Spallone M, Luzi G, Scibilia G, Ruvolo G, Mercanti C, Marino B: Identificazione intraoperatoria del miocardio vitale durante infusione di dobutamina: studio ecocardiografico transesofageo. *Archivi Chirurgia Toracica e Cardiovascolare* 1994; 16: 195-199
- 22.- Voci P, **Bilotta F**, Caretta Q, Mercanti C, Marino B: Low-dose dobutamine echocardiography predicts the early response of dysfunctioning myocardial segments to coronary artery bypass grafting. *American Heart Journal* 1995; 129: 521-526. IF = 3.5
- 23.- Voci P, **Bilotta F**, Caretta Q, Mercanti C, Marino B: Papillary muscle perfusion pattern: a hypothesis for ischemic papillary muscle dysfunction. *Circulation* 1995; 91: 1714-1718. IF = 11.6
- 24.- Caretta Q, Voci P, **Bilotta F**, Luzi G, Chiarotti F, Aconcia MC, Mercanti C, Marino B: Risk factors of incomplete distribution of cardioplegic solution during coronary artery grafting. *Journal Thoracic Cardiovascular Surgery* 1995; 109: 439-447. IF = 3.7
- 25.- Speziale G, **Bilotta F**, Ruvolo G, Khalil F, Marino B: Return to work and quality of life measurement in coronary artery bypass grafting. *European Journal Cardiothoracic Surgery* 1996; 10: 852-858. IF = 1.5
- 26.- Giannoni MF, **Bilotta F**, Fiorani L, Fiorani P: Follow-up monitoring of arterial aneurysms treated with endovascular prosthesis: The role of ultrasound echo enhancers. *Journal Vascular Surgery* 1998 ; May: 981-982. IF = 3.2
- 27.- Agati L, Voci P, Autore C, Iacoboni C, Di Roma A, De Castro S, Veneroso G, Funaro S, Castaldo M, Trambaiolo P, Cartoni D, **Bilotta F**, Fedele F, Dagianti A: Studio non invasivo della perfusione miocardica mediante ecocontrastografia miocardica. *Cardiologia* 1998; 43 (Suppl 2): 935-941.

- 28.- Romano R, Arcioni R, **Bilotta F**, Fattorini F, Tritapepe L, Menichetti A, Ciamarra G, Gasparetto A: Echocardiographic evaluation of hemodynamic effects of propofol. *Acta Anaesthesiologica Italica* 1999; 50: 187-191.
- 29.- Giannoni MF, **Bilotta F**, Fiorani L, Zaccaria A, Rizzo L, Fiorani B, Fedele F: Ultrasound echo-enhancers in the evaluation of endovascular prostheses. *Cardiovascular Surgery* 1999; 7 (5): 532-538. IF = 1.0
- 30.- **Bilotta F**, Fiorani L, Lendaro E, Picardo S, La Rosa I, Rosa G, Fedele F: Transpulmonary passage of sonicated albumin microbubbles during controlled mechanical ventilation: a transthoracic echocardiographic study. *Anesthesia and Analgesia* 1999; 89: 273-277. IF = 2.4
- 31.- **Bilotta F**, Rosa G: Nefopam for severe hiccups. *New England Journal of Medicine*. 2000; 343 (26): 1973-1974. IF = 44.0
- 32.- **Bilotta F**, Fiorani L, La Rosa I, Spinelli F, Rosa G: Cardiovascular effects of intravenous propofol administered at two infusion rates: a transthoracic echocardiographic study. *Anaesthesia* 2001; 56 (3): 266-271. IF = 2.5
- 33.- **Bilotta F**, Pietropaoli P, La Rosa I, Spinelli F, Rosa G: Effects of shivering prevention on hemodynamic and metabolic demands in hypothermic postoperative neurosurgical patients. *Anaesthesia* 2001; 56 (4): 514-519. IF = 2.5
- 34.- Agati L, Funaro S, **Bilotta F**: Assessment of no-reflow phenomenon after acute myocardial infarction with harmonic angiography and intravenous pump infusion with Levovist: Comparison with intracoronary contrast injection. *Journal American Society of Echocardiography* 2001; 14 (8): 773-881. IF = 1.5
- 35.- **Bilotta F**, Pietropaoli P, Rosa G: Nefopam for refractory postoperative hiccups. *Anesthesia and Analgesia* 2001; 93 (5): 1358 -1360 . IF = 2.4

- 36.- **Bilotta F**, Pietropaoli P, Sanita' R, Liberatori G, Rosa G: Nefopam and tramadol for the prevention of shivering during subarachnoid or epidural anaesthesia. *Regional Anesthesia and Pain Medicine* 2002; 27 (4): 380 – 384 IF = 2.6
- 37.- **Bilotta F**, Rosa G: Pharmacological prevention of postanesthetic shivering. *Anesthesia and Analgesia* 2002; 95 (4): 1125-26. IF = 2.4
- 38.- **Bilotta F**, Rosa G: Magnesium sulphate and neuroprotection. *Anesthesia and Analgesia* 2003; 96 (6): 1838. IF = 2.4
- 39.- **Bilotta F**, Ferri F, Giovannini F, Pinto G, Rosa G. Nefopam or clonidine in the pharmacologic prevention of shivering in patients undergoing conscious sedation for interventional neuroradiology. *Anaesthesia* 2005; 60(2): 124-8. IF = 2.5
- 40.- **Bilotta F**, Agati L, Fiorani L, Madonna M, Pinto G, Rosa G. Pulmonary transit of echocontrast agents during mechanical ventilation: a clinical transthoracic echocardiographic study. *Echocardiography* 2005; 22(5): 395-8 IF = 1.9
- 41.- **Bilotta F**, Spinelli F, Centola G, Caramia R, Rosa G. A comparison of propofol and sevoflurane anaesthesia for percutaneous trigeminal ganglion compression. *European Journal of Anaesthesiology* 2005; 22: 233-243 IF = 1.2
- 42.- **Bilotta F**, Agati L, Fiorani F, Rosa G. Post CABG dobutamine stress echocardiography. *Anesthesia and Analgesia* 2005; 100(6): 1860 IF = 2.4
- 43.- Metnitz PG, Moreno RP, Almeida E, Jordan B, Bauer P, Campos RA, Iapichino G, Edbrooke D, Capuzzo M, Le Gall JR; on behalf of the SAPS 3 Investigators. SAPS 3-From evaluation of the patient to evaluation of the intensive care unit. Part 1: Objectives, methods and cohort description. *Intensive Care Medicine* 2005; 31(10): 1336-44 IF = 3.7
- 44.- Moreno RP, Metnitz PG, Almeida E, Jordan B, Bauer P, Campos RA, Iapichino G, Edbrooke D; on behalf of the SAPS 3 Investigators. SAPS 3-From evaluation of the patient to evaluation of the intensive care unit. Part 2: Development of a prognostic model for hospital mortality at ICU admission. *Intensive Care Medicine* 2005; 31(10): 1345-55 IF = 3.7
- 45.- Fiorani B, Capuano F, **Bilotta F**, Guccione F, Santaniello E, Sinatra R, Alfieri O. Myocardial bridging in hypertrophic cardiomyopathy: a plea for surgical correction. *Italian Heart Journal* 2005; 6 (11): 922-4 IF = 0.2
- 46.- **Bilotta F**, Tempe DK, Giovannini F, Rosa G. Perioperative Transesophageal Echocardiography in Non-Cardiac Surgery Procedures. *Annals of Cardiac Anaesthesia* 2006; 9(2): 108-113 IF = 0.4
- 47.- **Bilotta F**, Ferri F, Soriano GS, Favaro R, Annino L, Rosa G. Lidocaine pretreatment for the prevention of propofol-induced transient motor disturbances in children during anesthesia induction: A randomized controlled trial in children undergoing invasive hematologic procedures. *Pediatric Anesthesia* 2006; 16: 1232-37. IF = 1.4
- 48.- **Bilotta F**, Giovannini F, Conforto F, Pinto R, Rosa G. Tube exchanger for laryngeal mask-based percutaneous tracheostomy in the intensive care unit. *Anesthesia and Analgesia* 2006; 103(6): 1629-30 IF = 2.4
- 49.- **Bilotta F**, Caramia R, Paoloni FP, Favaro R, Araimo F, Pinto G, Rosa G. Early postoperative cognitive recovery after remifentanyl-propofol or sufentanil-propofol anaesthesia for supratentorial craniotomy: a randomized trial. *European Journal of Anaesthesiology* 2007; 24(2): 122-124. IF = 1.2
- 50.- **Bilotta F**, Delfini R, Fiorani B, Pinto R, Rosa G. Unrecognized periorbital penetrating nail in the brain: case report. *American Journal of Emergency Medicine* 2007 25(2):198 IF = 2.0

51.- **Bilotta F**, Gelb AW, Soriano S, Wang Q, Paoloni FP, Rosa G. Pharmacologic therapies for perioperative cerebral protection against neurologic or neurocognitive deficits (Protocol). The Cochrane Library 2007; 18 April, Issue 2.

52.- **Bilotta F**, Spinelli A, Giovannini F, Doronzio A, Delfini R, Rosa G. The effect of intensive insulin therapy on infection rate, vasospasm, neurologic outcome, and mortality in neurointensive care unit after intracranial aneurysm clipping in patients with acute subarachnoid hemorrhage: a randomized prospective pilot trial. *Journal Neurosurgical Anesthesiology* 2007; 19(3): 156-160 IF = 1.6
This article was chosen and a summary is reported by Faculty 1000 in Medicine

53.- **Bilotta F**, Pizzichetta F, Rosa G. Cost containment and poor quality materials: An unusual cause of failure in central venous indwelling catheter placement. *Critical Care Medicine* 2007; 35(8): 2002-3 IF = 5.1

54.- **Bilotta F**, Rosa G. Saline or Albumin for Fluid resuscitation in Traumatic Brain Injury. *The New England Journal of Medicine* 2007; 357 (25): 2634 IF = 44.0

55.- **Bilotta F**, Branca G, Lam A, Cuzzone V, Doronzio A, Rosa G. Endotracheal Lidocaine in Preventing Endotracheal Suctioning-Induced Changes in Cerebral Hemodynamics in Patients with Severe Head Trauma. *Neurocritical Care* 2008;8(2):241-6. IF = 1.9

Relazioni a congressi su invito

1.- Voci P, **Bilotta F**, Scibilia G, Reale A: Standardization of echo contrast agent production. In: Dagianti A, Feigenbaum H (eds), "7th International Congress on Echocardiography", Roma 1990; 99-100.

2.- Voci P, **Bilotta F**, Reale A: Pulsed "cold" sonication: A new method to produce echo contrast agents. In: Dagianti A, Feigenbaum H (eds), *Echocardiography* 1990. Amsterdam, Excerpta Medica 1990; 255-260.

3.- Voci P, **Bilotta F**: Transesophageal echocardiography: key tool for myocardial perfusion analysis. HIGHLIGHTS: from Symposium on Advances in Echocardiography. The University of Chicago Medical Center, Chicago, USA, 1992: 5.

4.- Agati I, Voci P, **Bilotta F**, Luongo R, Iacoboni C, Arata L, Fedele F, Dagianti A: Detection of changes in regional myocardial echoperfusion during dipyridamole-induced myocardial ischemia. In: Dagianti A, Feigenbaum H (eds). *Echocardiography* 1993. Amsterdam. Excerpta Medica 1993; 349-354.

5.- Voci P, **Bilotta F**, Agati L, Luongo R, Scibilia G, Dagianti A: Feasibility of myocardial opacification after intravenous injection of sonicated albumin microbubbles: a transesophageal-echo dipyridamole study. In: Dagianti A, Feigenbaum H (eds). *Echocardiography* 1993. Amsterdam. Excerpta Medica 1993; 355-359.

6.- Meriardo P, **Bilotta F**, Fiorani L, Gigante GE: Automated recognition of cardiac structures in Echocontrast perfusion studies. 10th IEEE symposium on Computer Based Medical System 1997; 66-69. Maribor, Slovenia, October 1997.

7.- Rosa G, **Bilotta F**: Recovery from neuroanesthesia and mild hypothermia. Scientific Proceeding Indian Society Neuroanesthesia and Critical Care 1999, pp 140-142. New Dehli, India, October 1999.

- 8.- **Bilotta F.** Nefopam per il trattamento del singhiozzo postoperatorio acuto refrattario. Gruppo Italiano Valutazione Interventi in Terapia Intensiva (GIVITI), Pesaro 16-18 Ottobre 2001

- 9.- Rosa G, **Bilotta F.** Monitoraggio Intraoperatorio in neuroanestesia. Selected Topics in Anestesia e Rianimazione. Roma 18-20, gennaio 2002

- 10.- Rosa G, Imperiale C, **Bilotta F.** Analgesia Intraoperatoria. Memorial Vincenzo Borzomati. Roma, 13, aprile 2002

- 11.- **Bilotta F.**, Rosa G: Congresso Nazionale di Neuroanestesia. Basic Neuromonitoring in Neuroanesthesia. Meeting di Neuroanestesia e Neuroranimazione. Università degli Studi di Siena, maggio 2002

- 12.- **Bilotta F.**, Arzano S, Rosa G: Perioperative Transesophageal Echocardiography for Non-Cardiac Surgery Procedures Indian Society of Anaesthesiologists Delhi Chapter 36th Annual Conference, New Delhi, India, 13-14 aprile 2002.

- 13.- **Bilotta F.** Effetti sul flusso e metabolismo cerebrale degli anestetici alogenati. STAR: Selected Topics in Anestesia e Rianimazione. Roma 18-20, gennaio 2003

- 14.- Rosa G, **Bilotta F.** L'anestesia in neurochirurgia: aspetti clinici rilevanti nelle diverse nelle diverse procedure. XX Corso di Aggiornamento Professionale per Anestesisti Rianimatori. Università degli Studi di Padova. Dipartimento di Farmacologia ed Anestesiologia, Aprile 2003.

- 15.- **Bilotta F.** Congresso Nazionale di Neuroanestesia. Brain protection and Hypothermia in Neuroanesthesia. Meeting di Neuroanestesia e Neuroranimazione. Università degli Studi di Siena, maggio 2003

- 16.- **Bilotta F.**, Rosa G: Ecocardiografia transesofagea perioperatoria: monitoraggio emodinamico. Congresso SIAARTI 2003. Minerva Anestesiologica 2003; 69: 321-5

- 17.- **Bilotta F**, Rosa G: Risposta neurovegetativa al risveglio dopo neuroanestesia per chirurgia cranica. Congresso SIAARTI 2003. Minerva Anestesiologica 2003; 69: 424-6
- 18.- Rosa G, **Bilotta F**. Anestesia inalatoria e protezione d'organo. VI Corso di Aggiornamento in Anestesia e Rianimazione. Ospedale Madre G Vannini. Roma 20 novembre 2004
- 19.- **Bilotta F**, Cariacato A, Fiorelli A e Rosa G. Corso di Aggiornamento su "Trauma Cranico", Gruppo di Studio di Neuroanestesia e Neuroranimazione, Società Italiana di Anestesiologia Analgesia, Rianimazione e Terapia Intensiva, 19 marzo 2005, Dipartimento di Neurochirurgia, Università degli Studi di Roma, "La Sapienza".
- 20.- **Bilotta F**: Perioperative cerebral damages and neuroprotection. Albert Einstein University, Montefiore Medical Center, New York, USA, 12 dicembre 2005
- 21.- Cariacato A, **Bilotta F**, Fiorelli A e Rosa G. Corso di Aggiornamento su "Trauma Cranico", Gruppo di Studio di Neuroanestesia e Neuroranimazione, Società Italiana di Anestesiologia Analgesia, Rianimazione e Terapia Intensiva, 20 maggio 2006, Dipartimento di Anestesiologia, Università del Sacro Cuore, Roma.
- 22.- **Bilotta F**, Rosa G: Perioperative cerebral damages and neuroprotection. Meeting di Neuroanestesia e Neuroranimazione. Università degli Studi di Siena, 24-27 maggio 2006, Siena.
- 23.- Rosa G, **Bilotta F**: Eventi inattesi in anestesia: Reazioni avverse ai farmaci. 60mo Congresso Nazionale SIAARTI, Bastia Umbra (PG), 10-13 ottobre 2006.
- 24.- **Bilotta F**: Tipo di anestesia e outcome in neuroanestesia. 60mo Congresso Nazionale SIAARTI, Bastia Umbra (PG), 10-13 ottobre 2006.
- 25.- **Bilotta F**: Opioids in Neuroanesthesia and Neuro ICU. VII Meeting di Neuroanestesia e Neuroranimazione. Università degli Studi di Siena, 24-26 maggio 2007, Siena
- 26.- **Bilotta F**: Post operative cognitive recovery and neuropsychological complications after general anesthesia. Comparison between different anesthetic techniques. Data Conference June 18, 2007 Montefiore Medical Center, Albert Einstein College of Medicine. New York, The Bronx, NY, USA

Abstracts

- 1.- Voci P, Mercanti C, **Bilotta F**, Scibilia G, Caretta Q, Spallone M, Marino B, Reale A: Miocardio ibernato nel paziente ischemico: studio ecocardiografico intraoperatorio (abstr). *Cardiologia* 1990; 32(suppl 2): 83.
- 2.- Caretta Q, Marino B, Mercanti C, Scibilia G, Tritapepe L, Cigognetti L, Maugeri B, **Bilotta F**, Voci P: Myocardial contrast echocardiography: A new method to study cardioplegia distribution during coronary surgery (abstr). In: 4th International Symposium on Echocardiography and Doppler in Cardiac Surgery. Innsbruck, Austria, 1991; 68.
- 3.- **Bilotta F**, Voci P, Marino B, Reale A: Early effect of coronary revascularization on left ventricular function: evidence for hibernating myocardium (abstr). In "7th International Congress on Echocardiography", Roma, Italia, 1990; 147.
- 4.- Mercanti C, Marino B, Scibilia G, Caretta Q, Tritapepe L, Cigognetti L, Maugeri B, **Bilotta F**, Voci P: Myocardial contrast echocardiography to assess graft patency during coronary surgery (abstr). In: 4th International Symposium on echocardiography and Doppler in Cardiac Surgery. Innsbruck, Austria, 1991; 70.
- 5.- Scibilia G, Marino B, Mercanti C, Caretta Q, Cigognetti L, Tritapepe L, Maugeri B, **Bilotta F**, Voci: Changes in left ventricular systolic wall thickening early after coronary artery bypass grafting (abstr). In: 4th International Symposium on Echocardiography and Doppler in Cardiac Surgery. Innsbruck, Austria, 1991; 90.
- 6.- **Bilotta F**, Voci P, Aronson S, Scibilia G, Maugeri B, Thisted R, Roizen MF, Marino B: Left ventricular wall motion and systolic wall thickening changes immediately following coronary artery bypass grafting: an echocardiographic study (abstr). *J Am Soc Echo* 1991; 4(2-II): 289.
- 7.- Walker R, Wiencek JG, Zaroff JG, Heidenreich P, **Bilotta F**, Glock D, Aronson S, Feinstein SB, Harper PV: Pitfalls in quantitation of contrast echo: threshold effects (abstr). *J Am Soc Echo* 1991; 4(2-II): 301.
- 8.- **Bilotta F**, Aronson S, Wiencek JG, Zaroff JG, Walker R, Glock D, Voci P, Roizen M: Contrast ultrasonography: quantitative assessment of renal blood flow distribution (inner and outer cortex) following dopamine and fenoldopam infusion (abstr). In: the 9th Symposium on Echocardiography, Rotterdam, Netherland, June 26-28, 1991; 70.
- 9.- Voci P, **Bilotta F**, Maugeri B, Caretta Q, Mercanti C, Scibilia G, Marino B: Intraoperative myocardial contrast echocardiography for the study of graft patency during coronary surgery (abstr). *Eur Heart J* 1991; 12: 446.
- 10.- Voci P, **Bilotta F**, Maugeri B, Scibilia G, Caretta Q, Mercanti C, Marino B: Myocardial contrast echocardiography for the study of cardioplegia distribution during coronary surgery (abstr). *Eur Heart J* 1991; 12: 902.
- 11.- Voci P, **Bilotta F**, Maugeri B, Scibilia G, Caretta Q, Mercanti C, Marino B: Dopamine echocardiographic test to detect reversibly dysfunctional myocardial segments (abstr). *Eur Heart J* 1991; 12: 902.
- 12.- Voci P, **Bilotta F**, Re F, Maisano F, Luzi G, Mercanti C: Dobutamine-echocardiography test to identify reversibly ischemic myocardial segments (abstr). In: 9th International Mediterranean Meeting on Cardiology, Copanello, Italy, 1991; 72.
- 13.- Voci P, **Bilotta F**, Maugeri B, Re F, Alessandri N: Transpulmonary passage of sonicated human albumin microbubbles (abstr). In: 9th International Mediterranean Meeting on Cardiology, Copanello, Italy, 1991; 73.
- 14.- Scibilia G, Voci P, Maugeri B, **Bilotta F**, Re F, Mercanti C: Risposta del miocardio ibernato al test di stimolazione con dopamina: studio ecocardiografico intraoperatorio (abstr). *Cardiologia* 1991; 36 (Suppl II): 19.

- 15.- Scibilia G, Voci P, Maugeri B, **Bilotta F**, Re F, Mercanti C: Differente distribuzione della cardioplegia anterograda e retrograda: studio ecocardiografico intraoperatorio (abstr). *Cardiologia* 1991; 36 (Suppl II): 20.
- 16.- Voci P, Temesvari A, Scibilia G, **Bilotta F**, Caretta Q, Mercanti C, Marino B: Perfusion defects during cardioplegia delivery in patients with occluded coronary arteries (abstr). In: the 6th Congress of the "International Cardiac Doppler Society". Budapest, Hungary, 1992; 79.
- 17.- Voci P, **Bilotta F**, Temesvari A, Agati L: Reproducible transpulmonary passage of albumin microbubbles produced by temperature-controlled sonication (abstr). In: the 6th Congress of the "International Cardiac Doppler Society". Budapest, Hungary, 1992; 80.
- 18.- Voci P, Scibilia G, **Bilotta F**, Temesvari A, Caretta Q, Mercanti C, Marino B: Myocardial protection with antegrade and retrograde cardioplegia: an intraoperative contrast echocardiographic study (abstr). *Eur Heart J* 1992; 13: 286.
- 19.- **Bilotta F**, Voci P, Scibilia G, Re F, Caretta Q, Mercanti C: Dobutamine stress echo to detect viable myocardium. An intraoperative transesophageal echocardiographic study (abstr). *Eur Heart J* 1992; 13: 163.
- 20.- Aronson S, **Bilotta F**, Wiencek JG, Feinstein SB, Roizen M: Assessment of renal blood flow distribution in dogs with contrast ultrasound following dopamine infusion (abstr). *Anesth Analg* 1992; 74: S 11.
- 21.- Agati L, Voci P, **Bilotta F**, Luongo R, Iacoboni C, Dagianti A: Dipyridamole myocardial contrast echocardiography in patients with single vessel coronary artery disease (abstr). *Eur Heart J* 1993; 14: 146.
- 22.- Voci P, **Bilotta F**, Agati L, Scibilia G, Marino B: Myocardial contrast enhancement after intravenous injection of sonicated albumin. A transesophageal-echo dipyridamole study (abstr). *Eur Heart J* 1993; 14: 192.
- 23.- **Bilotta F**, Voci P, Scibilia G, Caretta Q, Mercanti C, Marino B: Dobutamine stress test and early postoperative recovery of viable myocardium: an intraoperative transesophageal echocardiography study (abstr). In: 8th International Congress on Echocardiography, Rome, Italy, February 3-6, 1993: 30.
- 24.- **Bilotta F**, Voci P, Luzi G, Caretta Q, Mercanti C, Marino B: Cardioplegia steal during coronary surgery: an intraoperative transesophageal contrast echo study (abstr). In: 8th International Congress on Echocardiography, Rome, Italy, February 3-6, 1993: 30.
- 25.- Voci P, Caretta Q, **Bilotta F**, Mercanti C, Marino B: Mechanisms of incomplete cardioplegia administration during coronary artery surgery: an intraoperative transesophageal contrast echocardiographic study (abstr). *Eur Heart J* 1994; 15: 175.
- 26.- Arcioni R, Santoro R, **Bilotta F**, Fiorani L, Testa G, Tritapepe L, Menichetti A, Romano R: Effetti cardiovascolari dell'induzione con propofol: studio ecocardiografico (abstr). In: 48 Congresso Nazionale SIAARTI. Minerva Anestesiologica 1994; 194.
- 27.- Giannoni MF, **Bilotta F**, Panico MA, Fiorani L, Zaccaria A, Massucci M, Speziale F, Fiorani P: Utilita' dei mezzi di contrasto per ultrasuoni nel controllo delle endoprotesi (abstr). In: III Congresso Nazionale "Societa' Italiana di Chirurgia Endo Vascolare", Milano, Italia, 1997; 37.
- 28.- Merialdo P, **Bilotta F**, Fiorani L, Gigante G: Automated recognition of cardiac structures in echocontrast perfusion studies (abstr). In: the 10th "IEEE Symposium on Computer-Based Medical Systems", Maribor, Slovenia, 1997.
- 29.- Giannoni MF, **Bilotta F**, Speziale F, Panico MA, Fiorani L, Zaccaria A, Fiorani P: Ultrasound echo-enhancers in the evaluation of endovascular protheses (abstr). In: 23rd

World Congress of the "International Society for Cardiovascular Surgery", London, UK, September 21-26, 1997; 27:12.

30.- **Bilotta F**, Fiorani L, Lendaro E, Antonelli M, Araimo F, La Rosa I: Effects of controlled mechanical ventilation on transpulmonary passage of sonicated albumin microbubbles: a transthoracic echocardiographic study (abstr). In: the 10th Annual Congress of the "European Society of Intensive Care Medicine", Paris, France, 7-10 September, 1997. *Intensive Care Medicine* 1997; S28: 35.

31.- Giannoni MF, **Bilotta F**, Panico MA, Sbarigia E, Fiorani L, Zaccaria A: Role of Levovist (SHU 508 A) in ultrasound postoperative surveillance of endovascular procedures (abstr). *European Journal of Ultrasound* 1997; 6(2): C9.4.

32.- **Bilotta F**, Fiorani L, Giannoni MF, Fiorani P: Transcranial Doppler monitoring with sonicated albumin microbubbles enhancement during carotid endarterectomy in patients with contralateral carotid occlusion (abstr). In the 1st "International Update on Neuro-Anesthesia and Neuro-Intensive Care", Genk, Belgium, February 5-7, 1998. *Anesthesia* 2000.

33.- **Bilotta F**, Giannoni MF: Role of ultrasound echo-enhancer (SHU 508 A) in the follow-up of endovascular prosthesis for abdominal aortic aneurysm (abstr). In: the 10th International Congress on Echocardiography "Clinical Cardiology", Roma, Italy, February 3-6, 1999.

34.- **Bilotta F**, La Rosa I, Spinelli F, Canneti A, Scorzoni M, Rosa G: Early awakening after intraoperative mild hypothermia: hemodynamic effects of suppressing shivering with nefopam (abstr). In the 2nd "International Update on Neuro-Anesthesia and Neuro-Intensive Care", Genk, Belgium, February 5-7, 2000. *Journal of Neurosurgical Anesthesiology* 2000; 12 (2): 187 (C.26).

35.- **Bilotta F**, Spinelli F, Fiorani L, Mattia C, P Pietropaoli: Transesophageal echocardiography in critically ill patients using a miniaturized monoplane probe (abstr). In: the 13th Annual Congress of the "European Society of Intensive Care Medicine", Rome, Italy, 1-4 October 2000. *Intensive Care Medicine* 2000; S230: 54.

36.- **Bilotta F**, Spinelli F, Fiorani L, Mattia C, Pietropaoli P: Ecocardiografia transesofagea in pazienti critici con l'utilizzo di una sonda miniaturizzata monoplanare (abstr). In: 54 Congresso Nazionale SIAARTI, Napoli, 25-28 ottobre 2000. *Minerva Anestesiologica* 2000; 66 suppl 2 (9): 68.

37.- Nencini C, Canneti A, La Rosa I, Spinelli F, **Bilotta F**, Favaro R, Rosa G: Valutazione di alcune varianti tecniche dell'intubazione tracheale retrograda (abstr). In: 54 Congresso Nazionale SIAARTI, Napoli, 25-28 ottobre 2000. *Minerva Anestesiologica* 2000; 66 suppl 2 (9): 107.

38.- Magni G, **Bilotta F**, La Rosa I, Spinelli F, Canneti A, Rosa G: Sevofluorano e LMA nell'intervento di compressione percutanea del ganglio di Gasser (abstr). In: 54 Congresso Nazionale SIAARTI, Napoli, 25-28 ottobre 2000. *Minerva Anestesiologica* 2000; 66 suppl 2 (9): 108.

39.- Rosa G, Sanita' R, Liberatori G, Di Gennaro AM, Spinelli F, La Rosa I, **Bilotta F**: Profilassi e trattamento del brivido in anestesia rachidea: Nefopam vs Tramadol (abstr). In: 54 Congresso Nazionale SIAARTI, Napoli, 25-28 ottobre 2000. *Minerva Anestesiologica* 2000; 66 suppl 2 (9): 125.

40.- Silipo R, **Bilotta F**, Spinelli F, La Rosa I, Rosa G: Induzione dell'anestesia ed intubazione tracheale con sevofluorano negli adulti sottoposti a chirurgia spinale (abstr). In: 54 Congresso Nazionale SIAARTI, Napoli, 25-28 ottobre 2000. *Minerva Anestesiologica* 2000; 66 suppl 2 (9): 130.

41.- Spinelli F, **Bilotta F**, Fiorani L, La Rosa I, Rosa G, Mattia C, Pietropaoli P: Effetti cardiovascolari della somministrazione di propofol a due differenti velocità: studio

ecocardiografico (abstr). In: 54 Congresso Nazionale SIAARTI, Napoli, 25-28 ottobre 2000. *Minerva Anestesiologica* 2000; 66 suppl 2 (9): 135.

42.- Lucchetti M, Baisi F, La Rosa I, Passariello M, Spinelli F, **Bilotta F**, Rosa G: Anestesia con remifentanyl e diprivan vs anestesia bilanciata in neurochirurgia: emodinamica all'induzione ed al risveglio (abstr). In: 54 Congresso Nazionale SIAARTI, Napoli, 25-28 ottobre 2000. *Minerva Anestesiologica* 2000; 66 suppl 2 (9): 137.

43.- Magni G, **Bilotta F**, Spinelli F, La Rosa I, Rosa G: Comparison of sevoflurane and propofol anesthesia for patients undergoing percutaneous trigeminal ganglion compression (abstr). In: the 9th European Society of Anaesthesiologist Annual Meeting –Gothenburg, Sweden, April 7-1-, 2001. *European Journal of Anaesthesiology* 2001; 18 (supplement 21): 63 (A-222).

44.- **Bilotta F**, Bonifazi A, Silipo R, La Rosa I, Rosa G: Sevoflurane induction in patients undergoing cervical spine neurosurgery: safety and efficacy (abstr). In: the 9th European Society of Anaesthesiologist Annual Meeting – Gothenburg, Sweden, April 7-1-, 2001. *European Journal of Anaesthesiology* 2001; 18 (supplement 21): 63 (A-223).

45.- **Bilotta F**, Sanita' R, Liberatori G, La Rosa I, Rosa G: Nefopam or tramadol in the prevention of shivering during subarachnoid or epidural anesthesia (abstr). In: the 9th European Society of Anaesthesiologist Annual Meeting – Gothenburg, Sweden, April 7-1-, 2001. *European Journal of Anaesthesiology* 2001; 18 (supplement 21): ** (A-***).

46.- Spinelli F, **Bilotta F**, Rosa G: Mild hypothermia for intracranial neurosurgery procedures: active cooling and rewarming with forced air (abstr). In: 11th European Congress of Anesthesiology (CENSA) and 55th National Congress SIAARTI – Florence, Italy, June 5th-9th, 2001. *Minerva Anestesiologica* 67 (6); 2001.

47.- Bonifazi A, **Bilotta F**, Rosa G: Perioperative management of extra-intracranial saphenous vein grafting for cavernous sinus aneurysms (abstr). In: 11th European Congress of Anesthesiology (CENSA) and 55th National Congress SIAARTI – Florence, Italy, June 5th-9th, 2001. *Minerva Anestesiologica* 67 (6); 2001.

48.- **Bilotta F**, Nencini C, Rosa G: Nefopam for refractory postoperative hiccups (abstr). In: 11th European Congress of Anesthesiology (CENSA) and 55th National Congress SIAARTI – Florence, Italy, June 5th-9th, 2001. *Minerva Anestesiologica* 67 (6); 2001.

49.- De Blasis N, **Bilotta F**, Maurizio C, Rosa G: Intraoperative transesophageal echocardiography for patients undergoing neurosurgery in the sitting position (abstr). In: 11th European Congress of Anesthesiology (CENSA) and 55th National Congress SIAARTI – Florence, Italy, June 5th-9th, 2001. *Minerva Anestesiologica* 67 (6); 2001.

50.- **Bilotta F**, De Luca A, Garotto G, Spinelli F, Fabbrini V, Rosa G: Cool-line catheter VS forced air system for body temperature conditioning in neurovascular surgery. *Anesthesia and Analgesia* 2002; 94: S-145

51.- **Bilotta F**, Colagiovanni D, Silipo R, Pizzi B, Casale T, Rosa G. Cognitive recovery after total intravenous anesthesia for supratentorial neurosurgery: propofol/remifentanyl VS propofol/sufentanyl. *Anesthesia and Analgesia* 2002; 94: S-175

52.- **Bilotta F**, Nencini C, Di Cerbo D, Maurizio C, Pennacchiotti ML, Rosa G. Reintubation rate amongst patients undergoing fast-track intracranial neurosurgery. In: the 10th European Society of Anaesthesiologist Annual Meeting 2002. *European Journal of Anaesthesiology* 2002; 19 (24): A-335

53.- Imperiale C, **Bilotta F**, Colagiovanni D, Musolino F, Deblasis N, Sicilia F, Rosa G. Recupero cognitivo dopo anestesia totalmente endovenosa nella chirurgia sopratentoriale: propofol/remifentanyl versus propofol/sufentanyl. Simposio Mostra Anestesia e Rianimazione e Terapia Intensiva (SMART), 29-31 maggio 2002, Milano.

54.- **Bilotta F**, Rinaldi E, Metta E, Spinelli F, Arzano S, Silipo R, Garotto G, Mounayergi F, Rosa G. Confronto tra il catetere cool-line ed i sistemi ad aria forzata per l'induzione

dell'ipotermia in pazienti sottoposti a chirurgia neurovascolare. Simposio Mostra Anestesia e Rianimazione e Terapia Intensiva (SMART), 29-31 maggio 2002, Milano.

55.- Colagiovanni D, **Bilotta F**, Baisi F, Pinna T, Quaranta T, Casale T, Pizzi B, Centola G, Rosa G. Rischio di reintubazione dopo neuroanestesia fast track per interventi di chirurgia intracranica. Simposio Mostra Anestesia e Rianimazione e Terapia Intensiva (SMART), 29-31 maggio 2002, Milano.

56.- **Bilotta F**, Imperiale C, Spinelli F, Zampetti G, Fabbrini V, Rosa G. Esmodol blunts hemodynamic response to extubation after neurosurgery with propofol-remifentanyl anesthesia. In the 3rd "International Update on Neuro-Anesthesia and Neuro-Intensive Care". Journal Neurosurgical Anesthesiology 2002; 14 (3): 252-P10

57.- **Bilotta F**, F.Rinaldi, T. Casale, B. Pizzi, G.B. Orsi, M. Venditti, G. Rosa. Nosocomial infections in the neurosurgical postoperative intensive care unit. In the 3rd "International Update on Neuro-Anesthesia and Neuro-Intensive Care". Journal Neurosurgical Anesthesiology 2002; 14 (3): 260-P38

58.- Casale T, Garotto G, Rinaldi F, **Bilotta F**, Rosa G: Infezioni nosocomiali in Terapia intensiva neurochirurgia: la nostra esperienza. In: 56 Congresso Nazionale SIAARTI, Milano 9-12 ottobre, 2002. Minerva Anestesiologica 2002

59.- Garotto G, Casale T, Spinelli F, **Bilotta F**, Rosa G: Neuroprotezione postoperatoria: controllo glicemico e riduzione del danno secondario in Terapia intensiva neurochirurgia. In: 56 Congresso Nazionale SIAARTI, Milano 9-12 ottobre, 2002. Minerva Anestesiologica 2002

60.- **Bilotta F**, Baisi F, Musolino F, Lauti E, Pizzi B, Centola G, Fabbrini V, Rosa G: Cognitive recovery after sevoflurane/remifentanyl or propofol/remifentanyl neuroanesthesia for elective supratentorial craniotomy. In: the 11th European Society of Anaesthesiologist Annual Meeting 2003. European Journal of Anesthesiology 2003.

61.- **Bilotta F**, Agati L, Fabbrini V, Centola G, Rosa G: Pulmonary transit of Levovist: A transthoracic echocardiographic study. American Society of Anesthesiology 2003 Annual Meeting, San Francisco, CA, USA. Anesthesiology 2003

62.- **Bilotta F**, Lendaro E, Giovannini F, Maurizio C, Rosa G: Mitochondrial activity in human abdominal aortic aneurysm endothelial cells. American Society of Anesthesiology 2003 Annual Meeting, San Francisco, CA, USA. Anesthesiology 2003

63.- **Bilotta F**, Ferri F, Giovannini F, Fabbrini V, Centola G, Rosa G: Nefopam or clonidine for the prevention of shivering during interventional neuroradiology. American Society of Anesthesiology 2003 Annual Meeting, San Francisco, CA, USA. Anesthesiology 2003; 15: 378

64.- **Bilotta F**, Pellicciotti D, Maurizio C, Fabbrini V, Araimo F, Rosa G: Intensive insulin infusion as a protective therapy after intracranial aneurysm surgery: a randomized prospective pilot trial. Society of Neurology Critical Care, Annual Meeting 2003. Journal Neurosurgical Anesthesiology 2003; 15: 373

65.- **Bilotta F**, Spinelli F, Araimo F, Francipane A, Fabbrini V, Centola G, Rosa G: Valutazione del recupero neurocognitivo: confronto tra neuroanestesia con Sevoflurano/Remifentanyl o Propofol/Remifentanyl per chirurgia sopratentoriale. In: 57 Congresso Nazionale SIAARTI, Roma 22-25 ottobre 2003. Minerva Anestesiologica 2003.

66.- **Bilotta F**, Ferri F, Colagiovanni D, Giovannini F, Fabbrini V, Centola G, Rosa G: Profilassi del brivido durante procedure di neuroradiologia interventistica in sedazione. In: 57 Congresso Nazionale SIAARTI, Roma 22-25 ottobre 2003. Minerva Anestesiologica 2003.

67.- **Bilotta F**, Araimo F, Musolino F, Maurizio C, Pizzi B, Rosa G: Insulina in infusione continua: terapia protettiva dopo interventi di aneurisma cerebrale. Studio prospettico randomizzato. In: 57 Congresso Nazionale SIAARTI, Roma 22-25 ottobre 2003. Minerva Anestesiologica 2003.

- 68.- Imperiale C, Magni G, De Biasi N, Bruschini V, Monfalcone MD, **Bilotta F**, Favaro R, Rosa G. Anesthesia for Interventional Neuroradiology: a comparison between TIVA-TCI and Sevoflurane techniques. In: the 12th European Society of Anaesthesiologist Annual Meeting 2004. European Journal of Anesthesiologist, vol. 21, suppl 32, 2004.
- 69.- **Bilotta F**, Spinelli F, Araimo F, Pinto G, Rosa G. Cognitive Recovery After Total Intravenous Neuroanesthesia for Supratentorial Expanding Lesions: Propofol and Remifentanyl versus Propofol and Sufentanil. 58th PGA, Postgraduate Assembly in Anesthesiology, New York 10-14 dec, 2004.
- 70.- **Bilotta F**, Agati L, Fiorani L, Madonna M, Pinto G, Rosa G. Pulmonary Transit of Echocontrast Agents During Mechanical Ventilation: A clinical Transthoracic Echocardiographic Study. 58th PGA, Postgraduate Assembly in Anesthesiology, New York 10-14 dec, 2004.
- 71.- **Bilotta F**, Maurizio C, Araimo F, Centola G, Imperiale C, Rosa G. Intensive insuline infusion as a protective therapy after intracranial aneurysm surgery: a randomized prospective pilot trial. 58th PGA, Postgraduate Assembly in Anesthesiology, New York 10-14 dec, 2004.
- 72.- **Bilotta F**, Ferri F, Giovannini F, Pinto G, Rosa G. Nefopam and clonidine in the pharmacologic prevention of shivering during interventional neuroradiology. 58th PGA, Postgraduate Assembly in Anesthesiology, New York 10-14 dec, 2004.
- 73.- **Bilotta F**, Ferri F, Musolino F, Rosa G. Lidocaine pretreatment before repeated propofol based sedation in children undergoing hematologic procedures. 58th PGA, Postgraduate Assembly in Anesthesiology, New York 10-14 dec, 2004.
- 74.- **Bilotta F**, Ferri F, Giovannini F, Maurizio C, Caramia R, Centola G, Branca G, Wang Q, Guidetti G, Dazzi M, Rosa G. Nefopam or clonidine in the pharmacologic prevention of shivering in patients undergoing conscious sedation for interventional neuroradiology. In: the XIII Annual Meeting of the European Society of Anaesthesiologist, Vienna, Austria 2004. European Journal of Anesthesiologist, 2005 A-340.
- 75.- **Bilotta F**, Ferri F, Maurizio C, Caramia R, Centola G, Colagiovanni D, Araimo F, Karatich V, Pennacchia M, Rosa G. Lidocaine pretreatment before repeated propofol-based sedation in children undergoing hematologic procedures. In: the Annual Meeting of the European Society of Anaesthesiologist, Vienna, Austria 2004. European Journal of Anesthesiologist, 2005; A-548.
- 76.- **Bilotta F**, Fabbrini V, Caramia R, Maurizio C, Centola G, Branca G, Araimo F, Santoro A, Delfini R, Rosa G. Intraoperative visualization of deep seated expanding brain lesions with contrast ultrasound. In: the Annual Meeting of the European Society of Anaesthesiologist, Vienna, Austria 2004. European Journal of Anesthesiologist, 2005; A-314.
- 77.- **Bilotta F**, Maurizio C, Caramia R, Branca G, Centola G, Ferri F, Giovannini F, Pennacchia M, Pietropaoli P, Rosa G. The effects of endotracheal tube lidocaine administration on endotracheal suctioning-induced increases in intracranial pressure in head-injured patients. In: the Annual Meeting of the European Society of Anaesthesiologist, Vienna, Austria 2004. European Journal of Anesthesiologist, 2005; A-331.
- 78.- **Bilotta F**, Favaro R, Araimo F, Maurizio C, Rosa G. Early postoperative cognitive recovery after total intravenous anesthesia for supratentorial expanding lesions: propofol and remifentanyl versus propofol and sufentanil. Anesthesiology 2005; 103: A86.
- 79.- **Bilotta F**, Delfini R, Agati L, Giovannini F, Rosa G. Intraoperative contrast enhancement ultrasound imaging for real-time visualization of intracranial expanding brain lesions. Anesthesiology 2005; 103: A867.

- 80.- **Bilotta F**, Ferri F, Centola G, Caramia R, Rosa G. Lidocaine treatment for prevention of transient neurologic symptoms due to propofol-based induction in children. *Anesthesiology* 2005; 103: A1357
- 81.- **Bilotta F**, Branca G, Giovannini F, Rosa G. Safety of intensive glycemic control in patients undergoing neurosurgical postoperative intensive care. In: the Annual Meeting of the European Society of Anaesthesiologist, Madrid, Spain 2006. *European Journal of Anaesthesiology* 2006; A331
- 82.- Magni G, La Rosa I, Imperiale C, Mellilo G, **Bilotta F**, Favaro R, Rosa G. Comparison between sevoflurane and desflurane anesthesia in patients undergoing craniotomy for supratentorial intracranial surgery. In: the Annual Meeting of the Society of Neuroanesthesia and Critical Care. *Journal Neurosurgical Anesthesiology* 2006; 18(4):305

CURRICULUM VITAE DEL dr. VALERIO PEROTTI

Il dr. **Valerio Perotti**, nato a Roma il 11 agosto 1957, residente a Roma in via Cassia 1328, ha conseguito la **Laurea in Medicina e Chirurgia** presso l'Università Cattolica del Sacro Cuore di Roma il 2 novembre 1981 riportando il massimo dei voti con lode.

Iscrittosi alla **Scuola di Specializzazione in Anestesiologia e Rianimazione dell'Università Cattolica del Sacro Cuore di Roma** nell'anno accademico 1981-82, ne ha conseguito il relativo **diploma** il 7 luglio 1984 riportando il massimo dei voti con lode.

Nel periodo 9 ottobre 1984 – 9 gennaio 1986 ha espletato il servizio di leva in qualità di Ufficiale Medico.

Ha prestato attività di servizio in qualità di Medico Interno Universitario con Compiti Assistenziali (**MIUCA**) dal 26 marzo 1986 al 31 ottobre 1988 presso l'Istituto di Anestesiologia e Rianimazione dell'Università Cattolica del Sacro Cuore di Roma.

Dal 1 novembre 1988 ricopre l'incarico di **Ricercatore Universitario** presso l'Istituto di Anestesiologia e Rianimazione dell'Università Cattolica del Sacro Cuore di Roma. E' stato **confermato** nel ruolo a partire dal 1 novembre 1991.

Nel luglio 1991 è stato nominato **Aiuto** presso l'Istituto di appartenenza per il periodo 1 luglio 1991 – 30 aprile 1992 e per il periodo 1 luglio 1992 – 31 dicembre 1996.

E' membro dal 1982 della Società Italiana di Anestesia Analgesia Rianimazione e Terapia Intensiva. Dal 2006 è membro della International Society for Intraoperative Neurophysiology, di cui ha partecipato alla fondazione.

Ha espletato funzioni didattiche impartendo nozioni teorico-pratiche al personale infermieristico di sala operatoria ed agli studenti della Scuola di Specializzazione in Anestesiologia e Rianimazione dell'Università Cattolica del Sacro Cuore di Roma su argomenti riguardanti il monitoraggio delle principali funzioni vitali, presupposti teorico-pratici sul funzionamento degli apparecchi di anestesia e su vari argomenti di Neuroanestesia (vascolare, monitoraggio neurofisiologico intraoperatorio, TIVA TCI in Neuroanestesia). Ha partecipato come docente ai corsi TIVA TCI tenutisi presso l'Università Cattolica del Sacro Cuore di Roma e ai corsi annuali IOM (Intraoperative Monitoring) che si tengono a Ferrara.

Ha svolto ricerche con relative pubblicazioni e partecipato a numerosi Congressi nazionali e internazionali su problemi anestesiologici in chirurgia dei Trapianti d'Organo, sull'automazione in Anestesia e su argomenti in campo neuroanestesiologico. In particolare si è occupato della gestione anestesiologica della chirurgia degli aneurismi e malformazioni artero-venose cerebrali, della chirurgia ipofisaria transfenoidale e sopratentoriale con particolare riguardo alle complicanze idroelettrolitiche, alla chirurgia correttiva delle craniostenosi con relative problematiche trasfusionali e negli ultimi sei anni ha collaborato con l'Istituto di Neurochirurgia per rendere operativo il monitoraggio neurofisiologico intraoperatorio completo (potenziali evocati somatosensoriali, potenziali motori da stimolazione transcranica, riflesso bulbocavernoso, etc.). A tale proposito ha studiato gli effetti

degli anestetici generali sui suddetti potenziali e si è occupato di TIVA TCI applicata agli interventi neurochirurgici.

Ha collaborato inoltre con la Società Italiana di Neurofisiologia Clinica (SINC) per la stesura della parte anestesilogica delle linee guida internazionali per l'EEG, potenziali evocati e monitoraggi intraoperatori.

E' coordinatore nell'ambito del gruppo di studio SIAARTI per la Neuroanestesia e Neuroranimazione del progetto 2007 di stesura di linee guida anestesilogiche per i monitoraggi neurofisiologici intraoperatori.

9.

CURRICULUM VITAE

INVESTIGATOR NAME: .ETTORE ZEI

INVESTIGATOR NATIONALITY:ITALIAN

INVESTIGATOR ADDRESS : Viale TRIESTE 4 53100 Siena

STUDY LOCATION ADDRESS: U.O.Neuroanesthesia e Terapia Intensiva – AOU Senese,Viale Bracci 14
53100 Siena

EDUCATION: List Colleges/Universities attended with dates and degrees obtained

15/7/75 Graduated with top marks in Medicine and Surgery at University of Siena.

POSTGRADUATE TRAINING: List Specialities, give dates, names of institutions:

1978 Postgraduated **with top marks** in Anesthesiology and Rianimation at Siena University (Italy).

1987 Postgraduated in Medical Nephrology at Modena University (Italy)

From 1981 till today: Professor of Neuroanaesthesia at Postgraduate School in Anaesthesiology and Rianimation of the University of Siena

• CLINICAL RESEARCH EXPERIENCE:

8/12/87

participation to the national research project (C.N.R.) on “Haemodilution in Neurosurgery”-Department of Neurosurgery Siena University (Italy).

1993

participation to the national research project (C.N.R.) on "Study of biochemical markers in acute cerebral trauma and their relevance on outcome" . Department of Neurosurgery Siena University (Italy).

july 1994.

participation to the national research project (C.N.R.) on “Haemodilution in Neurosurgery”-Department of Neurosurgery Siena University (Italy).

su "Effect of mannitol on experimental traumatic cerebral edema"

PROFESSIONAL EXPERIENCE:

❖ Board certification / Name of board:ORDINE DEI MEDICI DELLA PROVINCIA DI SIENA

Previous appointments (List positions held, give dates and institutions):

- february 1977 Assistant in Anaesthesiology at "P. Burrelli" Hospital in Poggibonsi (Italy),
- march 1977 Assistant in Anaesthesiology at Anesthesia and Rianimation Department Siena Hospital
- 9/8/88 Medical Director inside the Rianimation Department of Azienda Ospedaliera Universitaria di Siena.
- 3/6/2003 Director of the Neurosurgical Subintensive Therapy and Neuroanaesthesia.

- May 2004 Director of Neuroanesthesia and Neurointensive Care-Department of Rianimation - Azienda Ospedaliera Universitaria Senese

❖ **Present appointment**

Director of U.O.S.Autonoma di Neuroanestesia e Terapia Intensiva Post Operatoria -Azienda Ospedaliera Universitaria Senese- 53100 SIENA (Italy).

DATE: 12 /1/2007

10.

Torino, 11 Giugno 2006

Maurizio Berardino

Luogo di nascita: Sondrio

Data di nascita: 23 Febbraio 1960

Residenza: Torino, corso Giacomo Matteotti 39, 10121 Torino

e-mail: maurizio_berardino@fastwebnet.it

I s t r u z i o n e

- Laureato in Medicina e Chirurgia presso l'Università degli Studi di Torino il 10 Ottobre 1984 con il punteggio di 110/110 e lode, con dignità di stampa per Tesi sperimentale in Rianimazione.
- Abilitato alla professione di Medico Chirurgo avendo superato l'Esame di Stato nella II sessione dell'Anno Accademico 1984 presso l'Università di Torino.
- Specializzato in Anestesia e Rianimazione presso la Scuola di Specializzazione in Anestesia e Rianimazione dell'Università di Torino con il punteggio di 70/70 e lode con dignità di stampa per Tesi in Anestesia nel 1987.

A t t i v i t à P r o f e s s i o n a l e

- Dal 1987 svolge attività di Medico Anestesista Rianimatore presso il Servizio di Anestesia e Rianimazione del Centro Traumatologico Ortopedico di Torino, nelle specialità di Ortopedia, Neurochirurgia, Chirurgia Plastica Ricostruttiva e Traumatologica. In questo Centro, sede di D.E.A. (Dipartimento di Emergenza ed Accettazione) di secondo livello, svolge anche attività di Guardia di Pronto Soccorso Traumatologico e di Rianimazione nell'Unità di Terapia Intensiva e presso il centro Grandi Ustionati.
- Aiuto di ruolo nel 1990, inizia a dedicarsi alle attività della Neurotraumatologia e della Anestesia nella Specialità Neurochirurgica. Contribuisce all'affiliazione del Centro all'European Brain Injury Consortium.
- Nel Novembre 1997, viene nominato (con delibera Regione Piemonte 27-22662) Coordinatore Regionale dei Prelievi.
- Dal 1996 ha attivamente partecipato alla costituzione ed alle attività del "Comitato per il Trattamento dei traumi cranici". Il Comitato, costituito ai sensi dell'art. 39 del C.C., ha avuto il compito di affiancare le Strutture Pubbliche nelle attività di Prevenzione Primaria e Secondaria sulla mortalità e morbidità da trauma cranico, attraverso l'organizzazione e la gestione di progetti specifici. Dal 1999 al 2003 riveste la carica di Vicepresidente di detto Comitato con delega ai progetti di Prevenzione Primaria (Educazione- Informazione) sul trauma cranico.
- Dal Dicembre 1999 è direttore della S.C. di Anestesia e Rianimazione 2 D.O. dedicata al Dipartimento di Neuroscienze dell'Azienda Sanitaria Ospedaliera S. Giovanni Battista di Torino.

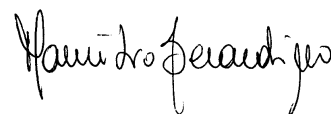
Attività di Studio e Didattica

- Nell'ambito della Società scientifica di Specialità ha partecipato ai lavori del gruppo congiunto SIAARTI-SINCh (Società Italiana di Neurochirurgia) sulla redazione delle Linee Guida Nazionali sul Trattamento del Trauma Cranico Grave.
- Dall'inizio del 1997 è istruttore dei corsi A.T.L.S.® (Advanced Trauma Life Support) dell'Italian Chapter dell'American College of Surgeons.
- Dall'anno Accademico 2001-2002 Docente della II Scuola di Specializzazione in Anestesia e Rianimazione dell'Università di Torino, per l'Area D (Anestesia e Terapia Intensiva delle Specialità) nel corso "Anestesiologia e Rianimazione I (Neurochirurgia)" F21X MED/41.
- Dall'anno Accademico 2002-2003 Docente del Corso di Laurea per Tecnici di Neurofisiopatologia, III Anno, I Semestre – Anestesia I – Coma e Morte Cerebrale
- Dall'Anno Accademico 2004-2005 ha l'incarico di insegnamento del corso Neurochirurgia (Neurotraumatologia) (F12B) MED 27 IV Anno della Scuola di Specializzazione di Neurochirurgia dell'Università di Torino.
- Autore di circa 30 pubblicazioni su riviste scientifiche nazionali ed internazionali sui temi della Neuroanestesia, Neurorianimazione e sulla prevenzione in Neurotraumatologia.
- Relatore in seminari e convegni su temi attinenti alla Anestesia e Rianimazione Neurochirurgica.

Maurizio Berardino

Ultime 5 Pubblicazioni censite su PubMed/Scopus
Settembre 2007

- 1: Fontanella M, Valfre W, Benech F, Carlino C, Garbossa D, Ferrio M, Perez R, Berardino M, Bradac G, Ducati A.
Vasospasm after SAH due to aneurysm rupture of the anterior circle of Willis: value of TCD monitoring.
Neurol Res. 2007 Aug 31; [Epub ahead of print]
PMID: 17767811 [PubMed - as supplied by publisher]
- 2: Mascia L, Zavala E, Bosma K, Pasero D, Decaroli D, Andrews P, Isnardi D, Davi A, Arguis MJ, Berardino M, Ducati A; on behalf of the Brain IT group.
High tidal volume is associated with the development of acute lung injury after severe brain injury: An international observational study.
Crit Care Med. 2007 Aug;35(8):1815-1820.
PMID: 17568331 [PubMed - as supplied by publisher]
- 3: Bradac GB, Bergui M, Stura G, Fontanella M, Daniele D, Gozzoli L, Berardino M, Ducati A.
Periprocedural morbidity and mortality by endovascular treatment of cerebral aneurysms with GDC: a retrospective 12-year experience of a single center.
Neurosurg Rev. 2007 Apr;30(2):117-25; discussion 125-6. Epub 2007 Jan 11.
PMID: 17216530 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- 4: Bergui M, Stura G, Daniele D, Cerrato P, Berardino M, Bradac GB.
Mechanical thrombolysis in ischemic stroke attributable to basilar artery occlusion as first-line treatment.
Stroke. 2006 Jan;37(1):145-50. Epub 2005 Dec 8.
PMID: 16339473 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- 5: Mascia L, Grasso S, Fiore T, Bruno F, Berardino M, Ducati A.
Cerebro-pulmonary interactions during the application of low levels of positive end-expiratory pressure.
Intensive Care Med. 2005 Mar;31(3):373-9. Epub 2005 Jan 25.
PMID: 15668765 [PubMed - indexed for MEDLINE]



11.

CURRICULUM PERSONALE

Dott. **Carlo Alberto Castioni**, nato a Novara il 29.12.1963 e residente a Novara in via Alcarotti 29

Laurea in Medicina e Chirurgia presso l'Università degli Studi di Milano in data 23.7.1991

Specializzazione in Anestesia e Rianimazione presso l'Università degli Studi di Torino in data 11.11.1996

Ha prestato servizio presso il servizio di Anestesia e Rianimazione dell'Ospedale Maggiore di Novara dal 1993 al 1999.

Dal Novembre 1999 ad oggi è in servizio presso l'Ospedale G. Bosco di Torino con incarico di responsabile di Struttura Semplice Terapia Intensiva.

Dal 1996 al 2000 ha prestato servizio presso la base di elisoccorso di Novara

Pubblicazioni e Relazioni:

Coupled plasmfiltration-adsorption (CPFA) in septic shock with normal renal function

International Symposium on Intensive Care and Emergency Medicine 2002, Brussels
Poster Session

Decompressive craniectomy in severe traumatic brain injury

International Symposium on Intensive Care and Emergency Medicine 2003, Brussels
Poster Session
International symposium on Contusions and Lacerations, Rimini 2003

Brain tissue PO₂, PCO₂ and pH monitoring in cerebro-vascular diseases

Intimidating cerebro-vascular diseases, Vicoforte di Mondovì 2002
Satellite Symposium

Monitoraggi tradizionali ed avanzati in Neuroranimazione

Corso SMART 2003
Corso SMART 2004

Update sul trattamento del trauma cranico e dell'emorragia subaracnoidea

Corso SMART 2006

Monitoraggio della pressione intracranica in fossa posteriore

SMART 2003, Oral presentation

La Pancreatite acuta severa

Torino incontra, 2002 Oral presentation

Strategie massimali nel trattamento dello stroke ischemico

SIAARTI 2004, oral presentation

Trattamento del trauma grave

Congresso ACOI Piemonte 2004

Interazioni tra anestesisti e radiologi

Congresso CT multislice ed imaging integrato nell'urgenza 2004, Torino

Le soluzioni ipertoniche

Giornata di aggiornamento in Terapia intensiva neurochirurgica – Ospedale Molinette. 2005

La terapia fluidica nel paziente critico

Giornata di aggiornamento. Ospedale Molinette. 2005

Le emergenze traumatiche

Corso di aggiornamento Ospedale San Giovanni Bosco – Torino 2006

Tavola rotonda sul trattamento del sanguinamento critico

CTO – Torino, 2006

Tavola rotonda sul vasospasmo e sull'emorragia subaracnoidea

Siena Neuromeeting 2006

Controversie in tema di trauma grave

Moderatore, Torino 2006

Tavola rotonda sulla sedazione in NICU

Siena Neuromeeting 2007

Update sul trattamento del trauma cranico e dell'emorragia subaracnoidea

Corso SMART 2007

12.

**CURRICULUM VITAE DI
PRADELLA RITA**



INFORMAZIONI PERSONALI

Nome	PRADELLA RITA
Indirizzo	VIA ROMA, 93 (21050) CUASSO AL MONTE - VARESE
Telefono	0332-939020 (cell. 347-6974746)
Fax	
E-mail	gebnut@iol.it
Nazionalità	italiana
Data di nascita	10 FEBBRAIO 1959

ESPERIENZA LAVORATIVA

- Date
Dal novembre 2004 funzioni di Coordinamento dell'attività degli Anestesisti nel quartiere operatorio di Neurochirurgia –Ospedale di Circolo Varese
Dal 13 febbraio 1989 ad oggi assunta all'Ospedale di Circolo e Fondazione Macchi come Dirigente Medico di I° livello a tempo pieno.
In servizio presso la Terapia Intensiva Generale –Servizio “B” di Anestesia e Rianimazione- fino al 1 maggio 2001, quindi nella Terapia Intensiva Neurochirurgica.
Dal 1985 al 1989 frequenza, a titolo volontario, presso il Servizio “A” di Anestesia e Rianimazione dell'Ospedale di Circolo di Varese.
- Nome e indirizzo del datore di lavoro
Ospedale di Circolo e Fondazione Macchi
Viale Borri,57
21100 Varese
- Tipo di azienda o settore
Azienda ospedaliera
- Tipo di impiego
Dirigente Medico 1° livello
- Principali mansioni e responsabilità
Attività di terapia intensiva generale e neurochirurgia, di emergenza e urgenza in Pronto Soccorso, attività anestesiológica di neurochirurgia (con funzioni di coordinamento dal novembre 2004), audiovestibologia, otorinolaringoiatria , nei primi anni di lavoro attività nelle sale operatorie di odontostomatologia, urologia e ortopedia (Pronto Soccorso).

ISTRUZIONE E FORMAZIONE

- Date
Corso Dirigenti di Struttura Complessa, Area Ospedaliera USIDSCO 0401
Scuola di Direzione in Sanità I.Re.F. gennaio-settembre 2004
Discussione del progetto: la gestione delle risorse umane in un Servizio di Anestesia e Rianimazione
Milano 9/9/2004

Specialità in Anestesia e Rianimazione presso l'UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI MILANO con la votazione di 65/70 Il 13 novembre 1991

Iscrizione all'Ordine dei Medici Chirurghi e degli Odontoiatri di Varese dal 23 giugno 1987.

	Abilitazione all'esercizio della Professione Medica nella prima sessione dell'Esame di Stato 1987.			
	Laurea in Medicina e Chirurgia presso l'UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI PAVIA Il 20 febbraio 1987 con la votazione di 101/110.			
	Diploma di Maturità di Liceo Linguistico nel 1978 con la votazione di 55/60			
CAPACITÀ E COMPETENZE PERSONALI				
	PRIMA LINGUA	ITALIANO]		
	ALTRE LINGUE			
		INGLESE	TEDESCO	FRANCESE
	• Capacità di lettura	Eccellente	Buona	Buona
	• Capacità di scrittura	Buona	Discreta	Elementare
	• Capacità di espressione orale	Buona	Elementare	Discreta
CAPACITÀ E COMPETENZE RELAZIONALI				
	L'attività lavorativa svolta richiede la quotidiana relazione con i Pazienti e con i loro Parenti, spesso in situazioni di particolare difficoltà di comunicazione interpersonale derivanti da situazioni di emergenza e urgenza. Necessità di confronto e collaborazione con i Colleghi del proprio Servizio e degli altri Reparti, in particolare con i Chirurghi con i quali si collabora in sala Operatoria. Rapporto continuo con Infermieri e Tecnici per l'attività di equipe svolta sia in Terapia Intensiva che in Sala Operatoria. Le competenze sono state acquisite per la maggior parte “sul campo”, osservando anche il comportamento dei Colleghi con maggiore esperienza. Quando possibile leggo articoli o libri e partecipo a corsi e convegni riguardanti l'argomento.			
	CAPACITÀ E COMPETENZE ORGANIZZATIVE	Dal 2002 organizzazione dei turni di lavoro.		
	CAPACITÀ E COMPETENZE TECNICHE	Uso del computer sia per attività professionali (aggiornamento e attività didattica) che per la gestione dell'economia domestica. Scarso utilizzo del computer per attività ludiche e creative. Fotografia di viaggi e natura.		
	CAPACITÀ E COMPETENZE ARTISTICHE	Lettrice accanita, piacere nella scrittura. Scarse abilità musicali e nessuna abilità nel disegno.		
	PATENTE O PATENTI	Patente di guida “B” dal 1977		

ALLEGATI

Elenco delle Pubblicazioni scientifiche edite a stampa e delle Attività di Aggiornamento Professionale e di Docenza

PUBBLICAZIONI

M. Raso, G. Minoja, D. Maraggia, P. Severgnini, R. Pradella, V. Conti, L. Chemoli, M. Chiaranda:

Septic Encephalopathy in surgical/trauma ICU Patients.

Minerva Anestesiologica Vol. 62 settembre 1996

G. Minoja, R. Pradella, S. Cominotti, P. Severgnini, L. Chemoli, M. Chiaranda:
Problemi non neurologici nel trauma cranico.

XI Congresso Nazionale Società Italiana Terapia Intensiva - Montecatini 24-27/4/1996

R. Sala, M.T. Cecini, G. Minoja, I. Gola, R. Pradella, N. Ghebari, G. Di Summa, A. Mariani, M. Chiaranda:

Complicanza da intubazione nasotracheale: inalazione di un turbinato.

Minerva Anestesiologica Vol. 61 settembre 1995

S. Cominotti, G. Minoja, C. Mare, D. Gasberti, P. Maineri, E. Lucchini, R. Pradella:
Mortality and Outcome in ICU elderly Patients.

Posters Session at the 13th International Symposium on Intensive Care and Emergency Medicine

Brussels 23-26/3/1993

R. Pradella, A. Crosta, G. Di Summa, M. Chiaranda:

Politrauma con MOF ad evoluzione favorevole.

Tribuna Medica Ticinese N°58 marzo 1993

Relatrice della comunicazione alla 3° Riunione Regionale di Rianimazione.

Ospedale S.Giovanni Bellinzona (CH) il 10/12/1991

M. Chiaranda, F. Giunta, S. Magnani, R. Pradella, P. Corner, D. Gasberti:

High frequency jet ventilation during anaesthesia for endoscopy and surgery of the airways.

Aspetti fisiopatologici e clinici della ventilazione artificiale.

Colloqui italo-francesi di fisiologia respiratoria applicata all'anestesia e alla rianimazione. 1992

S. Cominotti, G. Minoja, R. Pradella, A. Crosta, C. Camponovo, M. Chiaranda:

Non-neurological problems of Neurosurgical ICU Patients.

Posters Session at the 12th International Symposium on Intensive Care and Emergency Medicine.

Brussels 24-27/3/1992

S. Cominotti, A. Crosta, V. Conti, S. Cucciati, E. Gaggini, C. Mare, R. Pradella, D. Maraggia, C. Grizzetti, M. Di Summa:

Bilancio dell'attività assistenziale presso il Centro di Rianimazione di Varese dal 1985 al 1990.

Bollettino dell'Ospedale di Varese Vol. XXI gennaio-febbraio

M. Chiaranda, M. Realini, A. Bandera, R. Sala, E. Lucchini, G. Minoja, D. Maretti, R. Pradella, G. Iotti:

Continuous monitoring of mixed venous oxygen saturation.

(Principles and clinical practice)

Acta Anaesthesiologica Italica Supplement Anaesthesia and Intensive Care in Italy
Vol. 40 1989 Editrice La Garangola PD

M. Lazzati, T. Brandstetter, V. Casagrande, S. Cucciati, R. Pradella, M.G. Mezzetti:

L'Odontoiatra e la Medicina d'Emergenza. Trattamento delle lesioni maxillo-facciali.

Le tecniche di identificazione delle vittime.

Attualità Dentale 12/11/1989

F. Mare, L. Bassani, G. Bottari, S. Cucciati, R. Pradella e M.G. Mezzetti:
Revisione critica sull'impiego del laccio pneumatico nella chirurgia ortopedica degli arti.
Acta Anaesthesiologica Italica vol.39 1988 Editrice La Garangola

R.Pradella, S.Cucciati, G. Crespi, F. Mare, M.G. Mezzetti:
L'otturatore esofageo: uno strumento per l'assistenza respiratoria nelle urgenze e nelle emergenze.
XLII Congresso Nazionale SIAARTI Sorrento 20-23/10/1988
Relatrice della comunicazione.

M.G. Mezzetti, L. Bassani, S. Cucciati, F. Mare, R. Pradella e G.C. Serra.
Il trasporto medicalizzato del neonato a rischio.
Convegno "La sofferenza in travaglio di parto"
Senigallia 10-11/6/1988

M.G. Mezzetti, G.C. Serra, R. Coluccia, L. Bassani, R. Pradella et R. Fenyes:
Evacuation de l'hôpital et niveaux d'alerte.
2^{ème} Congrès national de la Société Française de Médecine

M.G. Mezzetti, V. Cavallasca, S. Cucciati, R. Pradella e G. Cantone:
Farmacovigilanza degli effetti collaterali ed indesiderati degli analgesici centrali e periferici.
Congresso Nazionale "Terapia del dolore sul Territorio"
Università degli Studi di Milano 23-24/3/1988

R. Pradella, L. Bassani, G. Cantone, G. Crespi, V. Cavallasca, M.G. Mezzetti:
Urgenze ed emergenze in ambito neonatale e pediatrico: ruolo dell'Anestesista Rianimatore
Giornata di studio "Emergenza Estate" Cagliari 29/5/1987

PARTECIPAZIONE A CONGRESSI, CONVEGNI E CORSI D'AGGIORNAMENTO

Anno 2006

Corso: "Monitoraggio della pressione intracranica"
Reparto di Neuroranimazione Ospedale S. Gerardo di Monza 16-17 marzo 2006

Anno 2005

Corso Pratico sulla gestione delle emergenze cardiorespiratorie: casi clinici durante anestesia totalmente endovenosa
SimuLearn s.r.l.
Bologna 9 marzo 2005 (attribuiti 11 crediti ECM per l'anno 2005)

Congresso SMART (Simposio Mostra Anestesia Rianimazione Terapia Intensiva)
Milano 11-13 maggio 2005 (attribuiti 15 crediti ECM per l'anno 2005)

Corso di Formazione A.T.L.S (advanced trauma life support)
Varese 23-24-25 giugno 2005 (attribuiti 24 crediti ECM per l'anno 2005)

Incontro "La gestione attuale del dolore postoperatorio"
Roma 26-27 novembre 2005

Corso: Percorsi terapeutici per il trattamento di infezioni ospedaliere gravi
Saronno 6 dicembre 2005 (attribuiti 7 crediti ECM per l'anno 2005)

Anno 2004

Scuola di Direzione in Sanità I.Re.F. gennaio-settembre 2004
Discussione del progetto: la gestione delle risorse umane in un Servizio di Anestesia e Rianimazione
Milano 9/9/2004

Relatrice al convegno: aneurisma cerebrale e vasospasmo
Clinica Neurochirurgica Università degli Studi dell'Insubria
Varese 28/5/2004

Convegno: IV giornata Insubre di Bioetica Clinica: dire la verità, comunicare la verità
Dipartimento di Medicina e Sanità Pubblica Università degli Studi dell'Insubria
Varese 19/6/2004

Convegno: difficoltà e possibili soluzioni nel processo di donazione di organi e tessuti
A.O. Ospedale Niguarda Cà Granda
Milano 23-24/9/2004 (attribuiti 9 crediti ECM per l'anno 2004)

Convegno: il trapianto oggi
Azienda Ospedaliera "Ospedale di Circolo e Fondazione Macchi"
Varese 15/11/2004

Corso di aggiornamento: il trattamento del trauma vertebromidollare
Azienda Ospedaliera "Ospedale di Circolo e Fondazione Macchi"
Varese 3/12/2004

Anno 2003

Monitoraggi globali e focali in Neuroranimazione
Comitato Scientifico SMART
Milano 27-28/5/2003 (attribuiti 13 crediti ECM per l'anno 2003)

III° Giornata Insubre di Bioetica Clinica: Il significato della sofferenza.
Tre Religioni monoteiste interpretano l'esperienza di malattia.
Dipartimento di Medicina e Sanità Pubblica Università degli Studi dell'Insubria
Varese 3/6/2003

Corso EPIC: Emerging Pathogens and Intervent for Clinicians
Varese 2/10/2003 (attribuiti 5 crediti ECM per l'anno 2003)

Convegno: Applicazioni cliniche della distribuzione in rete di immagini digitali: esperienze in radiocirurgia stereotassica.
Varese 18/10/2003

Evento formativo: Antibioticoresistenze nelle infezioni: esperienze terapeutiche - ARIETE in UTI
Società Italiana di Chemioterapia
Milano 4/11/2003 (attribuiti 5 crediti ECM per l'anno 2003)

Anno 2002

Seminari di aggiornamento continuo in anestesia e rianimazione:
Gestione intraospedaliera del trauma maggiore.
Scuola di Specializzazione in Anestesia e Rianimazione Università dell'Insubria
Varese 7/5/2002

Giornate di Chirurgia Vascolare dell'Insubria:
La rivascolarizzazione carotidea.
Varese 13-14/5/2002 (attribuiti 5 crediti ECM per l'anno 2002)

Ricerca clinica: corso base di formazione.

Interactive Communication:srl
Roma 30-31/10/2002 (attribuiti 9 crediti ECM per l'anno 2002)

Seminari NITp 2002
Identificazione e mantenimento del donatore.
Come comunicare con i familiari?
Varese 16-17/12/2002 (attribuiti 15 crediti ECM per l'anno 2002)

Seminari di aggiornamento continuo in anestesia e rianimazione: Argomenti di Anestesia
Scuola di Specializzazione in Anestesia e Rianimazione Università dell'Insubria
Varese dal 22/10/2002 al 17/12/2002 (attribuiti 14 crediti ECM per il 2002)

Anno 2001

Seminari di aggiornamento continuo in anestesia e rianimazione:
L'endoscopia tracheobronchiale in anestesia e rianimazione.
Scuola di Specializzazione in Anestesia e Rianimazione Università dell'Insubria
Varese 18/9/2001

XV° Congresso Nazionale SITI (Società Italiana Terapia Intensiva)
Update nel trattamento del politrauma.
Varese 21-22/9/2001

Aggiornamenti sulle infezioni in Terapia Intensiva Seminari di aggiornamento continuo in anestesia e rianimazione:
Il sintomo febbre nell'Unità di terapia intensiva.
Scuola di Specializzazione in Anestesia e Rianimazione Università dell'Insubria
Varese 30/1/2001

Seminari di aggiornamento continuo in anestesia e rianimazione:
Incidenti in anestesia.
Scuola di Specializzazione in Anestesia e Rianimazione Università dell'Insubria
Varese 3/4/2001

Seminari di aggiornamento continuo in anestesia e rianimazione:
Controllo dell'omeostasi metabolica nel paziente critico.
Scuola di Specializzazione in Anestesia e Rianimazione Università dell'Insubria
Varese 15/5/2001

Seminari di aggiornamento continuo in anestesia e rianimazione:
Etica della comunicazione a pazienti e familiari in area critica.
Scuola di Specializzazione in Anestesia e Rianimazione Università dell'Insubria
Varese 22/5/2001

Seminari di aggiornamento continuo in anestesia e rianimazione:
Sistemi di valutazione dell'efficacia di un Reparto di Terapia Intensiva
Scuola di Specializzazione in Anestesia e Rianimazione Università dell'Insubria
Varese 11/9/2001

Seminari di aggiornamento continuo in anestesia e rianimazione:
Linee guida per il controllo delle vie aeree.
Scuola di Specializzazione in Anestesia e Rianimazione Università dell'Insubria
Varese 25/9/2001

Seminari di aggiornamento continuo in anestesia e rianimazione:
Percorsi diagnostico terapeutici nel politrauma.
Scuola di Specializzazione in Anestesia e Rianimazione Università dell'Insubria
Varese 16/10/2001

II° Giornata Insubre di Bioetica Clinica:
Autonomia del paziente e integrità morale della professione. Verso quale alleanza?
Dipartimento di Medicina e Sanità Pubblica Università degli Studi dell'Insubria
Varese 27/10/2001

Anno 2000

Corso di aggiornamento: Linee guida SIAARTI per il trauma cranico grave.
SIAARTI Lombardia
Ospedale dei Bambini V. Buzzi – Istituti Clinici di Perfezionamento
Milano 17/2/2000

Incidenza e prevenzione delle infezioni nosocomiali in Terapia Intensiva.
Scuola di Specializzazione in Anestesia e Rianimazione Università dell'Insubria
Varese 21/3/2000

The evolution of the care of critically ill neurological patients
IRCCS H. San Raffaele – DIBIT Milano 7-8/4/2000

Corso di formazione obbligatorio: Radioprotezione per il personale esposto a radiazioni
ionizzanti art.61 D. Lgs. 230/95
Azienda Ospedaliera "Ospedale di Circolo e Fondazione Macchi" Varese 14/4/2000

Conferenza: Celebrating the first decade of jugular monitoring.
Scuola di Specializzazione in Anestesia e Rianimazione Università dell'Insubria
Varese 28/5/2000

2nd Update Course on immunomodulation and organ dysfunction in sepsis.
Département d'anesthésiologie réanimation SMUR Hôpital Lariboisière Paris
Parigi (F) 2-3/6/2000

NITp 2000 Nord Italia Transplant Riunione tecnico scientifica
Grado 9-10/10/2000

Anno 1999

Corso di aggiornamento: Buon uso del sangue ed emoderivati.
SIAARTI Lombardia
Ospedale dei Bambini V. Buzzi Milano 15/1/1999

Second Symposium of the International Society for Neuroemergencies.
Abano Terme PD 7-8-9/7/1999

Il trattamento del trauma cranico in Rianimazioni senza Neurochirurgia.
AAROL Milano 13/11/771999

Anno 1998

Convegno: Ottimizzazione dell'emodinamica perioperatoria.
Azienda Ospedaliera "Ospedale Civile di Vimercate"
Ospedale "Città di Sesto San Giovanni"
Sesto San Giovanni MI 4/4/1988

Corso di statistica medica ed epidemiologia al computer.
Azienda Ospedaliera "Ospedale di Circolo Fondazione Macchi"
Varese 23/3-15/7/1998

Workshop in airway management
Libera Università "Campus Biomedico" Roma
Facoltà di Medicina e Chirurgia
Roma 18-19/12/1998

Anno 1997

SMART (Simposio Mostra Anestesia Rianimazione Terapia Intensiva)
Milano 28-29-30/5/1997

Corso di aggiornamento: Emodinamica in Anestesia e Rianimazione. Stato dell'arte.
USL 5 Spezzino Porto Venere-La Spezia 16-17-18/10/1997

Anno 1996

Novel parameters for monitorino and managing intracranial pressure and cerebral hemometabolism.

Università degli Studi di Pavia II° Facoltà di Medicina e Chirurgia sede di Varese
23/4/1996

Corso: Gestione delle risorse nei Centri di Terapia Intensiva alla luce della Riforma Sanitaria.
Scuola di Specializzazione in Anestesia e Rianimazione Università degli Studi di Pavia
Varese 11-12 e 19/6/1996

Servizi diagnostici nel nuovo sistema di finanziamento degli Ospedali (DRG)
XXV° Congresso Nazionale ANMIRS Milano 24/10/1996

II° Convegno Nazionale: IL problema della sicurezza in anestesia.
XXV° Congresso Nazionale ANMIRS Milano 25/10/1996

Anno 1995

2° Convegno nazionale: Il problema della sicurezza in anestesia.
ANMIRS
Ospedale S.Giuseppe Fatebenefratelli Milano 19-20/5/1995

SMART (Simposio Mostra Anestesia Rianimazione Terapia Intensiva)
Milano 31/5 1-2/6/1995

Emorragia subaracnoidea: nuovi approcci al trattamento degli aneurismi cerebrali.
Fondazione Carlo Erba e Ospedale Niguarda Cà Granda
Milano 30/11-1/12/1995

Anno 1994

Corso di aggiornamento: Seminari di Terapia Intensiva
USSL 70 Legnano Mi 21/4/1994

SMART (Simposio Mostra Anestesia Rianimazione Terapia Intensiva)
Milano 26-27-28/5/1994

Convegno: Parto Indolore: l'anestesia peridurale in travaglio.
Parco Scientifico Internazionale Biomedico San Raffaele Milano 18/6/1994

Anno 1993

Corso di Etica medica in medicina intensiva.
Scuola di Specializzazione in Anestesia e Rianimazione Università degli Studi di Pavia
Varese 23/3/1993 30/3/1993 6/4/1993

Seminario: Uso razionale degli antidoti nelle emergenze tossicologiche.
Scuola di Specializzazione in Anestesia e Rianimazione università degli Studi di Pavia
Varese 13/5/1993

SMART (Simposio Mostra Anestesia Rianimazione Terapia Intensiva)

Milano 26-27-28/5/1993

Anno 1992

Anestesia nel trauma
ITACS (International trauma anesthesia and critical care society)
Varese 11/4/1992

Anno 1991

Seminario di aggiornamento. Opinioni a confronto: la ventilazione artificiale.
AAROL Milano 13/3/1991

Corso di aggiornamento: Complicanze perioperatorie in Neurochirurgia.
Ospedale Niguarda Cà Granda Milano 8-9/4/1991 29-30/4/1991

SMART (Simposio Mostra Anestesia Rianimazione e Terapia Intensiva)
Milano 13-14-15/6/1991

Il monitoraggio del paziente neurochirurgico in Lombardia: trasporto, anestesia e rianimazione.
Ospedale S. Raffaele Milano 30/11/1991

Presentazione di casi clinici di medicina intensiva.
III° Riunione regionale Rianimazione R3
Ospedale S. Giovanni di Bellinzona (CH) 10/12/1991

Anno 1990

Seminario: Cardiac Anaesthesia: state of the art.
Cattedra di Anestesia e Rianimazione Università degli Studi di Pavia.
Pavia 4/5/1990

SMART (Simposio Mostra Anestesia Rianimazione e Terapia Intensiva)
Pavia 27-28-29/9/1990

Anno 1989

Il dolore cronico nel paziente neoplastico
AAROL Varese 21/1/1989

Assistenza renale in rianimazione
AAROL Milano 17/7/1989

Primo Corso di Formazione in Medicina della Protezione Civile.
Assessorato della Protezione Civile Comune di Varese 11/5/1989

Incontro di aggiornamento: Revisione critica dell'attuale impiego dei sostituti plasmatici.
Servizi di Anestesia e Rianimazione – Spedali Civili di Brescia 14/6/1989

Tracrium un anno dopo: esperienze a confronto.
AAROL Monastero di Torba VA 17/6/1989

Convegno: Haemodynamic and Respiratory management in critically ill surgical patients.
Cattedra di Anestesia e Rianimazione Università degli Studi di Pavia
Varese 20/11/1989

Corso di aggiornamento: La terapia intensiva nel danno cerebrale.
SITI Salsomaggiore Terme 26-28/10/1989

Simposio: Update on Modern Inhalation Anaesthetics.
Università degli Studi di Milano 7-8-9/12/1989

Anno 1988

Insufficienza respiratoria acuta: nuove prospettive.
AAROL Milano 22/1/1988

Simposio sulla morte improvvisa
Centro di Cure Intense. Ospedale S.Giovanni Bellinzona (CH) 11/2/1988

Nutrizione clinica: indicazioni, vantaggi e criteri di scelta dei prodotti oggi disponibili.
Incontro di aggiornamento.
Ospedale Valduce CO 11/3/1988

Congresso: Terapia del dolore sul territorio
Università degli Studi di Milano 23-24/3/1988

Seminari di Tossicologia Medica
Centro Antiveneni Ospedale Niguarda, Cà Granda.
Milano 15/4/771988

Rischio professionale da anestetici per inalazione. Monitoraggio e Prevenzione.
Policlinico S. Matteo PV 16/4/1988

LXXIX seduta della Società Lombarda di Medicina Legale e delle Assicurazioni.
Monastero di Torba VA 16/6/1988

Incontro del Nord Italia Transplant
Ospedale Policlinico di Verona 7-8/10/1988

XLII Congresso Nazionale della Società Italiana di Anestesia, Analgesia, Rianimazione e
Terapia Intensiva.
Sorrento 20-23/10/1988

Anno 1987

4° Convegno di Anestesia e Rianimazione del Sebino
SIAARTI-AAROI Iseo 20/6/1987

ATTIVITA' DI DOCENZA

Corso avanzato di formazione e aggiornamento per Infermieri
del Servizio di Anestesia Ospedale di Circolo e Fondazione Macchi
La gestione dell'anestesia generale nel paziente politraumatizzato
Varese, 10 e 13 ottobre 2005 - 22 aprile 2006

Corso avanzato di formazione e aggiornamento per Infermieri
del Servizio di Anestesia Ospedale di Circolo e Fondazione Macchi
La gestione dell'anestesia generale negli interventi di neurochirurgia
Varese, 10 e 13 ottobre 2005 - 22 aprile 2006

Advanced Life Support –ALS-
Corso di aggiornamento Ospedale di Circolo e Fondazione Macchi
Varese 3/4-10/4/2001

Corso di Ortopedia e Traumatologia

Scuola biennale per Infermiere Volontarie della Croce Rossa Italiana
Ispettorato Provinciale di Varese
1988

Corso di Ortopedia e Traumatologia
Scuola biennale per Infermiere Volontarie della Croce Rossa Italiana
Ispettorato Provinciale di Varese
1988

CURRICULUM PROFESSIONALE

Gloria Stofella

via Pighi, 12

37025 Parona di Valpolicella

Verona

Tel. 045 8890116

Cell. 335 5276536

e-mail: glostofella@alice.it -

Recapito Ospedaliero: 045 8122621-2619

Nata il giorno 1 aprile 1961 a Rovereto (Trento).

Maturità Scientifica presso il Liceo Antonio Rosmini di Rovereto. Laureata in Medicina e Chirurgia il 22 marzo 1989 presso l'Università di Verona, specializzata in Anestesia e Rianimazione il 3 novembre 1992 presso la Scuola di Specialità di Verona dell'Ospedale Policlinico di Borgo Roma che ha frequentato in qualità di Medico Interno e borsista. Durante gli anni di specializzazione ha inoltre prestato servizio come Medico d'Urgenza sulle Unità Mobili di Rianimazione di Verona Emergenza, Croce Rossa Bolzano, SOS Sona (VR), Porto Emergenza (MN).

Assunta dal 1 febbraio 1992 al 18 ottobre 1992 presso il III Servizio di Anestesia e Rianimazione dell'Ospedale Civile Maggiore (attualmente U.O. Anestesia e Reparto di Terapia Intensiva Neurochirurgica) dove l'attività assistenziale si è svolta prevalentemente nell'ambito della Anestesia in Neurochirurgia e Neuroradiologia.

Dal 1 aprile 1993 al 17 febbraio 1998 ha prestato servizio presso l'Ospedale Generale di Zona "S. Orsola" Fatebenefratelli di Brescia con la qualifica di Assistente Medico di ruolo a tempo pieno acquisendo esperienza nell'ostetricia e nella chirurgia generale. Ha usufruito di un anno di aspettativa durante il quale ha lavorato presso l'Ospedale "Carlo Poma" di Mantova nel Servizio di Anestesia e Rianimazione. Dal 18 febbraio al 31 agosto 1998 ha lavorato presso l'Ospedale Civile di Rovereto.

Tramite trasferimento dal 1 settembre 1998 a tutt'oggi è assunta presso l'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Verona, Ospedale Civile Maggiore, U.O. Anestesia e Reparto di Terapia Intensiva Neurochirurgica. I primi anni si sono svolti prevalentemente nelle Sale Operatorie della Neurochirurgia, acquisendo esperienza nella Anestesia e nelle fasi operatorie neurochirurgiche di traumi, lesioni espansive sopra e sottotentoriali, patologia vascolare partecipando ai lavori del gruppo (*Anesthesia for Brain Stem Surgery, Operative technique in Neurosurgery* 2000). Successivamente si è occupata della sedazione pediatrica in Neuroradiologia anche partecipando ai lavori del gruppo SIAARTI di Neurochirurgia Pediatrica (*Linee Guida sulla Sedazione in Neuroradiologia Pediatrica e Trattamento del Trauma Cranico Pediatrico grave*) nell'ambito del gruppo di studio di Neuroanestesia e Neurorianimazione.

Negli ultimi anni l'impegno si è svolto prevalentemente nell'ambito della Terapia Intensiva Neurochirurgica, 18 posti letto, dedicata al trattamento del paziente con lesione cerebrale acuta (trauma cranico, ictus ischemico ed emorragico ecc.).

Ha partecipato al corso "Monitoraggi globali e focali in Neurorianimazione" tenuto nell'ambito dello SMART nel 2004; al corso "Il trauma cranico grave" tenutosi a Treviso organizzato da SIAARTI, marzo 2005; al Convegno "Trauma: Update and Organization" tenutosi a Bologna, febbraio 2006 e febbraio 2008; all'evento formativo BRAIN 2007 tenutosi a Brescia in maggio 2007. Nel 2005 ottiene il Diploma di Transplant Procurement Management seguendo il corso Nazionale TPM.

Gloria Stofella

6. CRF

Scheda Raccolta Dati (CRF) dello studio clinico FARM6FKJKK

Valutazione di differenti strategie anestesilogiche per interventi neurochirurgici sopratentoriali
"NeuroMorfeo"

EudraCT number 2007-005279-32

Iniziali del paziente Codice paziente

Iniziali del compilatore

VISITA PRE-ARRUOLAMENTO

Origine	<table border="1"> <tr> <td>Cinetica (0)</td><td>Alfina (1)</td><td>Antina (2)</td><td>NAL (3)</td><td>Altro (9)</td></tr> <tr> <td><input type="checkbox"/></td><td><input type="checkbox"/></td><td><input type="checkbox"/></td><td><input type="checkbox"/></td><td><input type="checkbox"/></td></tr> </table>	Cinetica (0)	Alfina (1)	Antina (2)	NAL (3)	Altro (9)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Cinetica (0)	Alfina (1)	Antina (2)	NAL (3)	Altro (9)									
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>									
Peso	<table border="1"> <tr> <td colspan="2">Kg</td></tr> <tr> <td><input type="text"/></td><td><input type="text"/></td></tr> </table>	Kg		<input type="text"/>	<input type="text"/>								
Kg													
<input type="text"/>	<input type="text"/>												
Altezza	<table border="1"> <tr> <td colspan="2">cm</td></tr> <tr> <td><input type="text"/></td><td><input type="text"/></td></tr> </table>	cm		<input type="text"/>	<input type="text"/>								
cm													
<input type="text"/>	<input type="text"/>												
PARAMETRI VITALI													
Frequenza Arteriosa	<table border="1"> <tr> <td>Sistolica</td><td>Diastolica</td></tr> <tr> <td><input type="text"/></td><td><input type="text"/></td></tr> </table>	Sistolica	Diastolica	<input type="text"/>	<input type="text"/>								
Sistolica	Diastolica												
<input type="text"/>	<input type="text"/>												
Frequenza Cardiaca	<table border="1"> <tr> <td>Battiti per minuto</td></tr> <tr> <td><input type="text"/></td></tr> </table>	Battiti per minuto	<input type="text"/>										
Battiti per minuto													
<input type="text"/>													
T° corporea	<input type="text"/> °C												
SpO2	<input type="text"/> %												
Data di firma del consenso	<table border="1"> <tr> <td colspan="6">Data (giorno/mese/anno)</td></tr> <tr> <td><input type="text"/></td><td><input type="text"/></td><td><input type="text"/></td><td><input type="text"/></td><td><input type="text"/></td><td><input type="text"/></td></tr> </table>	Data (giorno/mese/anno)						<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Data (giorno/mese/anno)													
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>								
Firma Principal investigator o Coinvestigatore	<table border="1"> <tr> <td colspan="4">Data (giorno/mese/anno)</td></tr> <tr> <td><input type="text"/></td><td><input type="text"/></td><td><input type="text"/></td><td><input type="text"/></td></tr> </table>	Data (giorno/mese/anno)				<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>				
Data (giorno/mese/anno)													
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>										

Prima che la randomizzazione venga effettuata una voce vi guiderà nella risposta alle domande che seguono:

1. Dati relativi al centro e al paziente

[illegible]

[Traducción a partir de la segunda edición de la obra.]

[Translation is more difficult than it seems to the native speaker.]

1. Presenza di lesione sopratentoriale che richiede intervento elettivo neurochirurgico?	NO	SI
2. Scala ASA con classificazione da I a III?	NO	SI
3. Età compresa tra i 18 e i 75 anni?	NO	SI
4. Glasgow Coma Score ≥ 15 ?	NO	SI
5. Assenza di segni di ipertensione endocranica	NO	SI
6. E' stato firmato il consenso informato?	NO	SI

Verifica dei criteri di esclusione		NQ	SI
Si presenta almeno uno dei criteri di esclusione sotto elencati?			
1. Presenza di grave patologia cardiovascolare			
2. Presenza di patologie epatiche o renali			
3. Gravidanza.			
4. Allergie note a qualsiasi forma di anestetico			
5. GCS<15.			
6. Peso>120 Kg.			
7. Anamnesi di abuso di droghe o patologie psichiatriche.			
8. Presenza di disturbi o lesioni del sistema ipotalamico			
9. Risveglio programmato in Terapia Intensiva			
10. Partecipazione ad altri studi clinici negli ultimi due mesi			

COD paziente			Gruppo di randomizzazione			Data randomizzazione (giorno/mese/anno)	
8885291860			(Glicofila Positivo, Glicofila Positivo), Glicofila Positivo				

Firma Investigator _____

Dati preoperatori - 3

Schema 1

Schema di traduzione numerica ospedale	
Utilizzando la tabella sottostante, codificare l'ospedale di appartenenza con i codici a 2 cifre di cui sotto (ad es. per Fondazione IRCCS San Raffaele del Monte Tabor digitare 02)	
Nome Istituzione Azienda	COD di traduzione
Azienda Ospedaliera San Gerardo Monza	01
Fondazione IRCCS San Raffaele del Monte Tabor Milano	02
Policlinico Universitario A. Gemelli Roma	03
Università degli Studi di Padova	04
Ospedale Bellaria Bologna	05
Università del Piemonte Orientale Novara	06
Ospedale di Circolo e Fondazione Macchi Varese	07
Ospedale San Giovanni Bosco Torino	08
Azienda Ospedaliera San Giovanni Battista Torino	09
Azienda Ospedaliera Universitaria Senese Siena	10
Azienda Ospedaliera di Verona	11
Azienda Ospedaliera di Parma	12
Università "La Sapienza" di Roma	13
Ospedale di Bari	14

Schema 2

Schema di traduzione dei caratteri in numeri						
Utilizzando la tabella sottostante, codificare le iniziali del cognome e del nome del paziente in un codice a 4 cifre (ad es. per CG digitare 2341)						
A=11	E=32	I=43	M=61	Q=74	U=82	Y=93
B=22	F=33	J=51	N=62	R=72	V=83	Z=94
C=23	G=41	K=52	O=63	S=73	W=91	
D=31	H=42	L=53	P=71	T=81	X=92	

Dati preoperatori - 4

VISITA PRE-ARRUOLAMENTO (I)

Anamnesi Clinica

Anamnesi	Non nota (1)	NO (0)	SI (1)	se SI	
				In commento (2)	Attivo (3)
<i>Iperensione</i>					
<i>Diabete mellito</i>					
<i>Patologie cardiache</i>					
<i>Allergie</i>					
<i>Varici e flebiti</i>					
<i>Vasculopatie</i>					
<i>Patologie respiratorie</i>					
<i>Patologie gastroentericali</i>					
<i>Patologie epatiche</i>					
<i>Patologie del tratto urinario</i>					
<i>Patologie metaboliche o ormonali</i>					
<i>Patologie ematologiche</i>					
<i>Patologie correlate alla coagulazione</i>					
<i>Patologie muscolari</i>					
<i>Patologie neurologiche</i>					
<i>Patologie psichiatriche</i>					
<i>Patologie reumatiche autoimmuni</i>					
<i>Patologie oculari</i>					
<i>Patologie oncologiche</i>					
<i>Fumatore</i>					
<i>Reazioni a trasfusionali pregresse</i>					
Altre...		<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Dati preoperatori - 5

Anamnesi farmacologica

Segnalare tutti i farmaci che il paziente assume:

[illegible]

Dati preoperatori - 6

VISITA PRE-ARRUOLAMENTO (III)

ECG all'arruolamento

Data	giorno	mese	anno	ora	minuti
FC	Battiti per minuto				
ECG a 12 derivazioni	SI NO				

Segnare con una crocetta le risposte corrette:

ECG

- ☐ Sinusale normale ☐ Anormale

SE ANORMALE segnalare:

ALTERAZIONI RITMO

- ☐ Bradicardia sinusale
☐ Tachicardia sinusale
☐ Fibrillazione atriale
☐ Tachicardia parossistica Sopraventricolare
☐ Battiti ectopici Sopraventricolari o Ventricolari
☐ Blocco Atrioventricolare (I_ II_ III_)
☐ Blocco di Branco(dx_ ax_)
☐ Portatore di Pacemaker
☐ Portatore di defibrillatore impiantabile

ALTERAZIONI QRS-ST

- ☐ Modificazioni non specificate del tratto ST
☐ Alterazioni ripolarizzazione
☐ Ischemia Miocardica
☐ IMA
☐ Prolungamento QT
☐ Pregresso IMA(onde Q)

Ulteriori commenti

Dati preoperatori - 7

VISITA PRE-ARRUOLAMENTO (IV)

TAC arruolamento

Data esecuzione	giorno	mese	anno	ora		minuti
Sede lesione	Frontale			<input type="checkbox"/>		
	Parietale			<input type="checkbox"/>		
	Temporale			<input type="checkbox"/>		
	Occipitale			<input type="checkbox"/>		
Cisterne perimesencefaliche	Comprese			<input type="checkbox"/>		
	Normali			<input type="checkbox"/>		
Shift linea mediana (in mm)	< 5 mm			<input type="checkbox"/>		
	> 5 mm			<input type="checkbox"/>		
	Emissione subfalcaia			<input type="checkbox"/>		
Edema perilesionale	no			<input type="checkbox"/>		
	modesto			<input type="checkbox"/>		
	importante			<input type="checkbox"/>		

Dati preoperatori - 8

VISITA PRE-ARRUOLAMENTO (V)

Esami ematochimici

	Non eseguito (0)	Risultati	Non normale (0)	Clinicamente rilevante	
				SI (1)	NO (0)
Glicemia	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Urea	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Creatinina	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
CK	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Amilasi	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ASAT/SGOT	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ALAT/SGPT	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
LDH	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Fosfatasi alcalina	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Bilirubina totale	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Na+	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
K+	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ca++	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Cl-	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Proteine totali	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Albumina	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PT	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PTT	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Fibrinogeno	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
D-dimero	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hb	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ht	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Globuli rossi (RBC)	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Globuli bianchi (WBC)	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Neutrofil	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Linfociti	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Eosinofili	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Plaquetas	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Dati preoperatori - 9

MONITORAGGIO INTRAOPERATORIO

Ora:min								
INTERVENTI	I	T	IC	ID	CD	CF	D	E
FC								
PA sistolica								
PA diastolica								
SpO2								
EndTidal CO2								
GAS Insp								
GAS Exp								
T° corporea								
EGA pO2								
EGA pCO2								
EGA pH								
EGA Lattati								
EGA BE								
Glicemia								
Na+								
K+								
Ca								

Legenda eventi:			
I:	incisione	T:	torione
IC:	incisione cute	ID:	incisione dorsi
CD:	chiusura dorsi	CF:	ultimo punto cute
D:	decompressione	E:	estrazione

Dati intraoperatori - 10 -

MONITORAGGIO INTRAOPERATORIO

	FC	PA sistolica	PA diastolica	SpO2	EndTidal CO2	GAS Insp	GAS Exp	T° corporea	EGA pO2	EGA pCO2	EGA pH	EGA Lattati	EGA BE	Glicemia	Na+	K+	Ca	Diuresi (ml)
_00																		
_30																		
_00																		
_30																		
_00																		
_30																		
_00																		
_30																		
_00																		
_30																		
_00																		
_30																		
_00																		
_30																		
_00																		
_30																		
_00																		
_30																		
_00																		
_30																		

Dati intraoperatori - 11 -

SOMMINISTRAZIONI FARMACOLOGICHE INTRAOPERATORIE (1)

	INDUZIONE				MANTENIMENTO					INFUSIONI	
	Propofol mg	Fentanyl µg	Remifentanyl µg/h	Cisatracurio mg	Propofol mg/h	Fentanyl µg/h	Fentanyl µg (bolo)	Remifentanyl µg/h	Cisatracurio mg/h		
.00											
.30											
.00											
.30		CIRCUITO: APERTO CHIUSO									
.00											
.30											
.00											
.30											
.00											
.30											
.00											
.30											
.00											
.30											
.00											
.30											
.00											
.30											
.00											
.30											
.00											
.30											
.00											
.30											
.00											

Dati intraoperatori - 12 -

SOMMINISTRAZIONI FARMACOLOGICHE INTRAOPERATORIE (1b)

	ALTRI FARMACI					EMO COMPONENTI				NOTE	
.00											
.30											
.00											
.30											
.00											
.30											
.00											
.30											
.00											
.30											
.00											
.30											
.00											
.30											
.00											
.30											
.00											
.30											
.00											
.30											
.00											
.30											
.00											
.30											
.00											
.30											
.00											

Dati intraoperatori - 13 -

DATI RELATIVI ALL'INTERVENTO CHIRURGICO

Ora di inizio e ora di fine intervento	Ora di inizio intervento		Ora di fine intervento	
	ora	min	ora	min
Posizione paziente			Supina	
			Prona	
			Laterale dx	
			Laterale sx	
			Altro	
Bilancio idrico in ml:	IN - Totale:		OUT - Perspiratorio:	
	OUT - Diuresi:		OUT - Totale:	
	OUT - Perdita:			

VALUTAZIONE DEL RILASSAMENTO CEREBRALE SUL CAMPO OPERATORIO

Initiali operatore

--	--	--

Caratteristiche del campo:	
1. cervello rilassato	
2. cervello non erniante, accettabile	
3. cervello moderatamente erniante ma che non richiede terapia	
4. erniazione cerebrale che richiede terapia	

Dati intraoperatori - 14 -

SEGNALAZIONE EVENTI AVVERSI INTRAOPERATORI

Eventi avversi minori

Complicanze	NO	SI	Ora inizio	Ora fine	Terapia somministrata
ipotensione arteriosa (MAP < 50 mmHg)					
Eventuale 2° episodio:					
Eventuale 3° episodio:					
Eventuale 4° episodio:					
Eventuale 5° episodio:					
ipertensione arteriosa (MAP > 95)					
Eventuale 2° episodio:					
Eventuale 3° episodio:					
Eventuale 4° episodio:					
Eventuale 5° episodio:					
bradicardia (FC < 50 bpm)					
Eventuale 2° episodio:					
Eventuale 3° episodio:					
Eventuale 4° episodio:					
Eventuale 5° episodio:					
tachicardia (FC > 95 bpm)					
Eventuale 2° episodio:					
Eventuale 3° episodio:					
Eventuale 4° episodio:					
Eventuale 5° episodio:					
utilizzo di osmotici per rigonfiamento (mannitolo o iniezione salina)					
Eventuale 2° episodio:					
Eventuale 3° episodio:					
Eventuale 4° episodio:					
Eventuale 5° episodio:					
iperventilazione (End-tidal CO ₂ o p _a CO ₂ < 30 mmHg)					
Eventuale 2° episodio:					
Eventuale 3° episodio:					
Eventuale 4° episodio:					
Eventuale 5° episodio:					
Altro (specificare):					
Eventuale 2° episodio:					
Eventuale 3° episodio:					
Eventuale 4° episodio:					
Eventuale 5° episodio:					

Dati intraoperatori - 15 -

CLASSIFICAZIONE DIAGNOSI

Diagnosi	Dettaglio ICD 9	
Tumori maligni dell'encefalo	191.	<input type="checkbox"/>
Tumori maligni di altre e non specificate parti del sistema nervoso	192.	<input type="checkbox"/>
Tumori maligni secondari di altre sedi specificate	198.	<input type="checkbox"/>
Tumori benigni dell'encefalo e delle altre parti del sistema nervoso	225.	<input type="checkbox"/>
Tumori di comportamento incerto di encefalo e midollo spinale	237.5	<input type="checkbox"/>
Tumori di comportamento incerto delle meningi	237.6	<input type="checkbox"/>
Tumori di natura non specificata dell'encefalo	239.6	<input type="checkbox"/>
Aneurisma cerebrale senza rottura	437.3	<input type="checkbox"/>
Altro (specifica ICD-9-CM 2002)		<input type="checkbox"/>

CLASSIFICAZIONE INTERVENTO CHIRURGICO

Intervento	Dettaglio ICD 9	
Craniotomia e craniectomia	01.2	<input type="checkbox"/>
Incisione cerebrale e delle meningi	01.3	<input type="checkbox"/>
Altre asportazioni o altri interventi di demolizione sul cervello e sulle meningi cerebrali	01.5	<input type="checkbox"/>
Altro (specifica ICD-9-CM 2002)		<input type="checkbox"/>

Dati intraoperatori - 16 -

SEGNALAZIONE EVENTI AVVERSI RISVEGLIO

Eventi avversi minori

Complicanze	NO	SI	Se SI		
			Ora inizio	Ora fine	Terapia somministrata
Tosse					
Belvulo					
Agitazione					
Dolore					
Crisi epilettiche					
Altro (specificare): _____					

Dati postoperatori - 17 -

VALUTAZIONE ALDRETE SCORE

	ALDRETE ≥ 9	ALDRETE 60 minuti dopo il risveglio
Attività 2 = muove tutte le estremità volontariamente o su comando 1 = muove due estremità 0 = incapace di muovere le estremità		
Respire 2 = respira profondamente e tossisce spontaneamente 1 = respiro dispnoico, superficiale o limitato 0 = apnea		
Circolo 2 = PAS+20 mmHg rispetto alla pressione pre-anestesia 1 = PAS+20-50 mmHg rispetto alla pressione pre-anestesia 0 = PAS+50 mmHg rispetto alla pressione pre-anestesia		
Coscienza 2 = completamente sveglio 1 = risvegliabile alla chiamata 0 = non risponde		
Saturazione d'ossigeno 2 = SpO2 ≥ 92% in aria ambiente 1 = richiede ossigeno supplementare per mantenere SpO2 ≥ 92% 0 = SpO2 < 92% con ossigeno supplementare		
TOT ALDRETE		
Raggiungimento Aldrete ≥ 9	Data:	Ora:
Segla Medico che ha valutato punteggio		
Firma Medico che ha valutato punteggio		

Intervallo dall'estubazione
per raggiungimento ALDRETE ≥ 9:

min	sec

Dati postoperatori - 18 -

MONITORAGGIO DURANTE RISVEGLIO

(rilevazione ogni 5 minuti fino al raggiungimento ALDRETE SCORE=9 poi ogni 15 minuti fino alla dimissione dalla recovery room)

		FC n/min	PA sistolica (mmHg)	PA diastolica (mmHg)	SpO2 (%)	T° corporea (°C)	Diuresi (ml)
	Raggiungimento ALDRETE=9						
Ora							
0							
0							
0							
0							
0							
0							
0							
0							
0							
0							
0							

Dati postoperatori - 19 -

TERAPIA ANALGESICA INTRAOPERATORIA
AL MOMENTO DELLA CHIUSURA DELLA DURA

FARMACO

Nome commerciale (e principio attivo)	Dose	Ora somministrazione	Via somministrazione

ENTRO IL TERMINE DELL'INTERVENTO

FARMACO

Nome commerciale (e principio attivo)	Dose	Ora somministrazione	Via somministrazione

TERAPIA ANALGESICA PERIOPERATORIA

Tempi di valutazione livello analgesia	Scala Dolore VAS (1-10)	Nome principio attivo	Dose	Ora somministra- zione	Via somministra- zione
Sala risveglio (I valutazione)					
Sala risveglio (predimissione)					
Entro 6 ore dopo il risveglio					
Entro 12 ore dopo il risveglio					
Entro 24 ore dopo il risveglio					

Dati postoperatori - 20 -

SEGNALAZIONE EVENTI AVVERSI NELLE 24 ORE SUCCESSIVE L'INTERVENTO

Complicanze	NO	SI
Crisi Epiletiche		
Ematomi		
Dolore		
Comparsa di nuovi deficit neurologici		
Altro		

MONITORAGGIO NELLE 24 ORE SUCCESSIVE L'INTERVENTO

Parametri Vitali	Ore 20	Ore 8
FC		
PA sistolica		
PA diastolica		
SpO2		
T° corporea		
Dolore (1-10)		
GCS		
Diuresi		

Dati postoperatori - 21 -

EVENTI AVVERSI MAGGIORI in corso di studio

Complicanze	SI	NO
IMA		
Morte		
Insufficienza respiratoria		
Ematoma cerebrale		
Altro		

Data dimissione dall'ospedale:

giorno		mese		anno	

Dati postoperatori - 22 -

Dati relativi alla raccolta dei campioni biologici
Da - 24 ore all'induzione dell'anestesia (1)

Sono stati raccolti i campioni biologici (plasma, urina) per il LABORATORIO CENTRALE ?

Sì ☐ No ☐ se no, specificare il motivo: _____

incollare etichetta adesiva kit
raccolta #1

Raccolta Urina	
Inizio raccolta, data:	<div> <div>GG</div> <div>MM</div> <div>AA</div> </div> <div>OEE: <div><div></div><div></div><div></div></div></div>
Fine raccolta, data:	<div> <div>GG</div> <div>MM</div> <div>AA</div> </div> <div>OEE: <div><div></div><div></div><div></div></div></div>
Diuresi (ml): _____	

Prelievo Ematico (Plasma)	
Data prelievo:	<div> <div>GG</div> <div>MM</div> <div>AA</div> </div> <div>OEE: <div><div></div><div></div><div></div></div></div>

Dati postoperatori - 23 -

Dati relativi alla raccolta di campioni biologici
Dall'induzione dell'anestesia a 1 ora dopo risveglio (2)

Sono stati raccolti i campioni biologici (plasma, urina) per il LABORATORIO CENTRALE ?

Sì ☐ No ☐ se no, specificare il motivo: _____

incollare etichetta adesiva kit
raccolta #2

<i>Raccolta Urina</i>			
Inizio raccolta, data:	<div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px; margin: 2px;"></div> <div style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px; margin: 2px;"></div> <div style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px; margin: 2px;"></div> <div style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px; margin: 2px;"></div> <div style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px; margin: 2px;"></div> <div style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px; margin: 2px;"></div> </div> <div style="display: flex; justify-content: space-around; font-size: 8px;"> gg mm aa </div>	ora:	<div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px; margin: 2px;"></div> <div style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px; margin: 2px;"></div> </div>
Fine raccolta, data:	<div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px; margin: 2px;"></div> <div style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px; margin: 2px;"></div> <div style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px; margin: 2px;"></div> <div style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px; margin: 2px;"></div> <div style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px; margin: 2px;"></div> <div style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px; margin: 2px;"></div> </div> <div style="display: flex; justify-content: space-around; font-size: 8px;"> gg mm aa </div>	ora:	<div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px; margin: 2px;"></div> <div style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px; margin: 2px;"></div> </div>
Diuresi (ml): _____			

<i>Prelievo Ematico (Plasma)</i>			
Data prelievo:	<div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px; margin: 2px;"></div> <div style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px; margin: 2px;"></div> <div style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px; margin: 2px;"></div> <div style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px; margin: 2px;"></div> <div style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px; margin: 2px;"></div> <div style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px; margin: 2px;"></div> </div> <div style="display: flex; justify-content: space-around; font-size: 8px;"> gg mm aa </div>	ora:	<div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px; margin: 2px;"></div> <div style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px; margin: 2px;"></div> </div>

Dati postoperatori - 24 -

Raccolta Campioni Biologici
Da 1 ora dopo risveglio fino a 14 ore dopo risveglio (3)

Sono stati raccolti i campioni di urina per il LABORATORIO CENTRALE ?

Sì ☐ No ☐ se no, specificare il motivo: _____

Incollare etichetta adesiva kit
raccolta #3

Raccolta Urina					
Inizio raccolta, data:	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	ora: <input type="text"/>
	gg	mm	aa		
Fine raccolta, data:	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	ora: <input type="text"/>
	gg	mm	aa		
Diuresi (ml):	_____				

Dati postoperatori - 25 -

Questionario di valutazione del gradimento dell'anestesia

Ogni domanda del seguente questionario descrive sensazioni che ha provato durante la giornata dell'intervento chirurgico. La preghiamo di voler indicare la risposta che meglio descrive questi suoi stati d'animo sensazioni. Se pensa che le asserzioni corrispondano a quanto Lei ha provato, segnali il suo accordo. Se diversamente, segnali il suo disaccordo.

Non esistono risposte giuste o sbagliate: se vuole esprimere il suo disagio lo segnali pure, così come il suo apprezzamento. Fornisca solo una risposta per domanda.

Se possibile, dovrebbe compilare il questionario senza aiuto. Prenda il tempo che Lei è necessario: vorremmo che le sue risposte fossero accurate.

1) Ha avuto nausea e/o ha vomitato

1. Pieno disaccordo
2. Parziale disaccordo
3. Lieve disaccordo
4. Lieve accordo
5. Parziale accordo
6. Pieno accordo

2) Se dovesse essere nuovamente operato in futuro, vorrei avere ancora la stessa anestesia

1. Pieno disaccordo
2. Parziale disaccordo
3. Lieve disaccordo
4. Lieve accordo
5. Parziale accordo
6. Pieno accordo

3) Ha avuto prurito

1. Pieno disaccordo
2. Parziale disaccordo
3. Lieve disaccordo
4. Lieve accordo
5. Parziale accordo
6. Pieno accordo

4) Mi sono sentito rilassato

1. Pieno disaccordo
2. Parziale disaccordo
3. Lieve disaccordo
4. Lieve accordo
5. Parziale accordo
6. Pieno accordo

5) Ha provato dolore

1. Pieno disaccordo
2. Parziale disaccordo
3. Lieve disaccordo
4. Lieve accordo
5. Parziale accordo
6. Pieno accordo

6) Mi sono sentito al sicuro

1. Pieno disaccordo
2. Parziale disaccordo
3. Lieve disaccordo
4. Lieve accordo
5. Parziale accordo
6. Pieno accordo

7) Ha provato molto freddo/caldo

1. Pieno disaccordo
2. Parziale disaccordo
3. Lieve disaccordo
4. Lieve accordo
5. Parziale accordo
6. Pieno accordo

8) Sono stato soddisfatto della mia assistenza anestesiológica

1. Pieno disaccordo
2. Parziale disaccordo
3. Lieve disaccordo
4. Lieve accordo
5. Parziale accordo
6. Pieno accordo

9) Ha sentito dolore durante l'atto chirurgico

1. Pieno disaccordo
2. Parziale disaccordo
3. Lieve disaccordo
4. Lieve accordo
5. Parziale accordo
6. Pieno accordo

10) Mi sono sentito bene

1. Pieno disaccordo
2. Parziale disaccordo
3. Lieve disaccordo
4. Lieve accordo
5. Parziale accordo
6. Pieno accordo

11) Sono stato male

1. Pieno disaccordo
2. Parziale disaccordo
3. Lieve disaccordo
4. Lieve accordo
5. Parziale accordo
6. Pieno accordo

Dati postoperatori - 26 -

SEGNALAZIONE EVENTI AVVERSI

Ci sono stati eventi avversi dall'inizio dell'intervento fino alle 24 ore successive?					SI (se SI specificare i campi sottostanti)	NO	
EVENTO AVVERSO	Tipo	Data/ora di inizio	Data/ora di fine	SEVERITA'	Correlazione con i farmaci assunti	Eventuale terapia assunta	Esiti

TIPO: 1. Minore 2. Maggiore	SEVERITA': 1. Media 2. Moderata 3. Severa	CORRELAZIONE CON I FARMACI ASSUNTI: 1. Improbabile 2. Possibile 3. Probabile	EVENTUALE TERAPIA ASSUNTA: 1. Nessuna 2. Nuovi farmaci somministrati 3. Trattamenti non farmacologici 4. Trattamenti farmacologici e non	ESITI: 1. Risoluzione 2. Risoluzione con esiti 3. Miglioramento delle condizioni 4. Condizioni invariate 5. Peggioramento delle condizioni 6. Morte
--	---	--	---	--

Nel caso di reazioni avverse gravi (Severità 3) la cui correlazione con le strategie anestesiologiche in studio è possibile o probabile (Correlazione con i farmaci assunti/ 2 o 3) SEGUIRE LA PROCEDURA fornita all'interno del Trial Master File per la SEGNALAZIONE DI REAZIONE AVVERSE GRAVI.

Dati postoperatori - 27 -