



UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE

FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA

Corso di Laurea in Medicina e Chirurgia

SIPONIMOD, NUOVO FARMACO PER LA

SCLEROSI MULTIPLA:

QUAL È IL SUO IMPATTO SUL PROFILO

DEL SONNO?

Relatore: Chiar.mo

Prof. Mauro Silvestrini

Tesi di Laurea di:

Sara Centra

Correlatore: Chiar.ma

Dott.ssa Laura Buratti

A.A. 2021/2022

*Ai miei nonni
Luigi e Donata,
Pietro e Domenica.*

INDICE

1. INTRODUZIONE	1
1.1 SCLEROSI MULTIPLA	1
1.1.1 storia	1
1.1.2 Epidemiologia	2
1.1.3 eziopatogenesi	3
1.1.4 anatomia patologica	9
1.1.5 clinica	10
1.1.6 decorso clinico	13
1.1.7 indagini laboratoristiche e strumentali	15
1.1.8 diagnosi	17
1.1.9 valutazione della disabilità	19
1.1.10 terapia	20
1.2 SONNO E SCLEROSI MULTIPLA	26
1.2.1 disturbi del sonno nella sclerosi multipla	29
1.3 FARMACI, SCLEROSI MULTIPLA E SONNO	31
1.4 SCOPO DELLO STUDIO	34
2. MATERIALI E METODI	34
2.1 CAMPIONE	34
2.2 valutazione della qualità del sonno: PSQI	35
2.3 valutazione dell' insonnia: ISQ	44
2.4 valutazione della sonnolenza: ESS	46

2.5 valutazione del rischio di OSAS: QUESTIONARIO DI BERLINO	47
2.6 valutazione della presenza di RLS	48
2.7 Esame actigrafico	48
2.8 Analisi statistica	51
3. RISULTATI	52
4. DISCUSSIONE	57
5. CONCLUSIONI	59
6. BIBLIOGRAFIA	61

1. INTRODUZIONE

1.1 SCLEROSI MULTIPLA

La sclerosi multipla è una patologia infiammatoria, multifocale, a decorso cronico del sistema nervoso centrale, caratterizzata da una serie eterogenea di segni e sintomi causati dall'alterazione della funzione motoria, sensoriale ed autonoma come conseguenza della demielinizzazione e perdita assonale di grado variabile [1,2]. Nonostante sia classicamente descritta come una patologia che colpisce la mielina, è ormai noto anche il coinvolgimento, oltre che della sostanza bianca, anche di quella grigia con conseguente neurodegenerazione [3]. La sclerosi multipla è la patologia più frequentemente responsabile di disabilità neurologica nei giovani-adulti, seconda solo ai traumi cranici, con un impatto sociale ed economico devastante [4].

1.1.1 storia

Il primo caso documentato di sclerosi multipla risale al 1421, grazie ad un testo storico in cui è riportata la storia di una giovane donna con frequenti episodi di perdita di sensibilità e della vista fino ad una morte in età precoce. Solo nel XIX secolo si inizia ad acquisire una maggiore e progressiva conoscenza della patologia. Augusto Federico D'Este , riporta in un diario sintomi della malattia quali: deficit transitori della vista, incontinenza, paralisi e vertigini. Nello stesso periodo Jean Cruveilhier illustra le tipiche lesioni della sclerosi multipla nell'atlante "malattie del midollo spinale" dopo che queste furono rilevate da un'autopsia da Robert Carswell. Nel 1869 si ha la prima definizione della patologia grazie al neurologo Jean Martin Charcot che descrive i

sintomi e definisce , con la triade di Charcot, i primi criteri diagnostici della “ sclerosi a placche”. Nel XX secolo, il progresso scientifico in campo medico, in particolare l’uso dell’elettroforesi, la scoperta dell’interferone, l’avvento della tac e successivamente della risonanza magnetica consente di delineare le caratteristiche eziopatogenetiche della malattia e i criteri diagnostici [5].

1.1.2 Epidemiologia

la sclerosi multipla colpisce oltre 2,8 milioni di persone in tutto il mondo. La stima globale è in costante aumento negli anni e in molti Paesi rimane un dato sottostimato. L’età di esordio è giovanile: i sintomi compaiono nella maggior parte dei casi tra i 20 e i 40 anni, ma possono presentarsi a qualsiasi età. In oltre 20 nazioni sono stati registrati casi ad esordio pediatrico o raramente dopo i 60 anni. Come nella maggior parte delle malattie autoimmuni, la prevalenza è più elevata nel sesso femminile con un rapporto medio femmine/maschi di 2,5:1. Le cause di tali differenze sono ancora sconosciute, ma probabilmente sono attribuibili a diversi fattori come le differenze ormonali e genetiche, le diverse esposizioni sociali, di stile di vita e ambientali tra i sessi. L’incidenza della sclerosi multipla si distribuisce secondo un gradiente geografico: la malattia diventa più frequente passando dall’equatore a latitudini maggiori in entrambi gli emisferi, infatti è più diffusa tra le popolazioni caucasiche, europee e nordamericane rispetto alle asiatiche e africane [6].

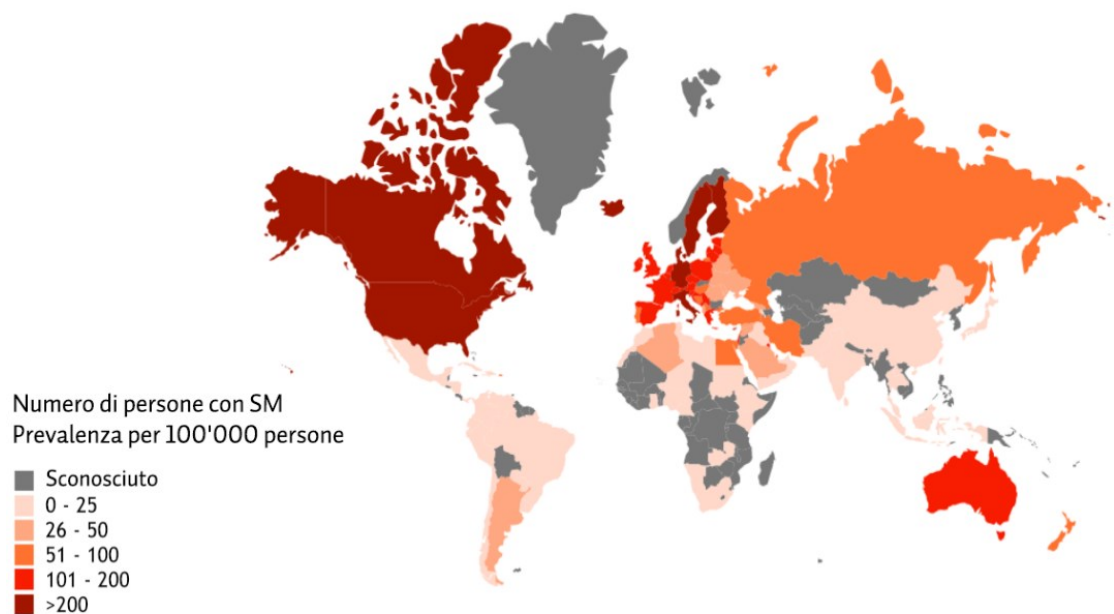


Figura 1. La diffusione della sclerosi multipla a livello globale

Source: ATLAS of MS 2020

L'Italia ha una prevalenza di 113 casi ogni 100 mila abitanti ed è considerata un'area ad alto rischio per lo sviluppo della patologia rispetto agli altri Paesi europei, con un'incidenza di 1800-2000 nuovi casi ogni anno. In Sardegna la prevalenza è di gran lunga superiore alla media nazionale con 299 casi ogni 100 mila abitanti rispetto a 176 casi ogni 100 abitanti nell'Italia continentale e in Sicilia [7].

1.1.3 eziopatogenesi

La sclerosi multipla è una patologia multifattoriale: nessun fattore è coinvolto da solo nell'eziopatogenesi e i reali meccanismi sono tuttora da definire. L'ipotesi più accreditata è che in individui geneticamente predisposti si verifichi il contatto con eventi scatenanti in grado di innescare una risposta alterata del sistema immunitario contro antigeni self. I fattori di rischio coinvolti nell'eziopatogenesi sono distinguibili in genetici, immunologici e ambientali [8].

La genetica gioca un ruolo importante, infatti una persona con un parente di primo grado con sclerosi multipla ha un rischio del 3-5% di sviluppare la patologia, molto superiore rispetto alla popolazione generale [9]. Si raggiunge una concordanza del 25% nei gemelli omozigoti e del 3% nei gemelli dizigoti, similmente ai fratelli non gemelli [10]. Alla base di questo aumentato rischio c'è l'interazione tra più geni, per la maggior parte coinvolti nella risposta immunitaria. Da decenni è ormai noto che il più grande determinante genetico è il complesso maggiore di istocompatibilità di classe II (MHC) sul cromosoma 6, che codifica per gli antigeni di istocompatibilità del sistema HLA, implicati nella presentazione di peptidi antigenici ai linfociti T. alcuni di questi antigeni sono più frequenti nei pazienti con sclerosi multipla rispetto alla popolazione generale: in particolare i portatori degli aplotipi DRB1*1501, DQA1*0102, DQB1*0602 dell'allele DR2 hanno un rischio da 3 a 5 volte maggiore di sviluppare la patologia rispetto ai non portatori [11,12]. Recentemente si sono ampliate le conoscenze sulle basi genetiche della suscettibilità della sclerosi multipla grazie a uno studio di associazione genome-wide (GWAS) che ha identificato più di 200 varianti di rischio localizzate in differenti regioni genomiche, di cui 32 all'interno del complesso maggiore di istocompatibilità e un locus sul cromosoma X [13]. Altri geni implicati nella sclerosi multipla sono IL7R, IL2RA, TNFR1, BAFF e CYP2R1. Il gene IL7R produce una proteina che si trova sulla membrana dei linfociti T [14], il gene IL2RA regola la produzione di un recettore presente sulla superficie di linfociti [15], TNFR1 è un regolatore dei processi infiammatori nella cellula [16], il gene BAFF attiva i linfociti B [17] ed infine, il gene CYP2R1 è coinvolto nell'attivazione della vitamina D [18]. Inoltre è stato identificato recentemente un aplotipo 11- SNP (single nucleotide polymorphism) strettamente correlato (nel 99% dei casi) all'aplotipo

HLA-DRB1*15:01 e HLA-DQB1*06:02, dimostrando un'associazione più stretta con la SM rispetto a qualsiasi altro SNP nel genoma [19]. Nonostante l'accertata importanza della predisposizione genetica nello sviluppo della patologia, secondo un recente studio del 2021, la suscettibilità genetica nella popolazione è rara (< 7,3 %) e necessita di combinazioni specifiche di fattori di rischio genetici non additivi. Gli aplotipi HLA comunemente associati alla SM non rappresentano da soli un fattore di rischio per la patologia, ma è necessaria l'interazione di più geni, molti dei quali ancora non identificati e l'esposizione a fattori ambientali che si verifica almeno nel 76% dei soggetti suscettibili. Né la genetica né l'ambiente sono sufficienti da soli [20].

Il principale fattore di rischio ambientale è quello infettivo: sia virus che batteri possono agire secondo diversi meccanismi quali il mimetismo molecolare, l'induzione di antigeni di istocompatibilità sulla superficie delle cellule del SNC e la stimolazione policlonale dei linfociti B. Tra gli agenti virali studiati vi è il virus del morbillo, l'Epstein-Barr virus (EBV), gli Herpes virus, in particolare l'HSV6 e alcuni retrovirus compreso l'HTLV1 [21]; tra gli agenti batterici associati, i più importanti sono la *Chlamidia Pneumoniae* e il *Mycobacterium avium subspecies Paratuberculosis* [22]. Ma per nessuno di essi è stato dimostrato un chiaro nesso di causalità. Ad oggi, l'unico agente infettivo per il quale esistono prove realmente a favore di associazione con la SM, è l'EBV; sono stati riscontrati titoli più alti di anticorpi anti-EBV nei soggetti con SM, in particolare anticorpi anti-EBNA1 e l'elevazione di tali livelli avviene già diversi anni prima dell'insorgenza della malattia a dimostrazione del nesso di causalità tra la presenza del virus e la risposta infiammatoria responsabile delle lesioni cerebrali. Soggetti che hanno contratto il virus in età infantile-adolescenziale hanno un rischio di circa 20 volte più elevato di sviluppare la SM [23].

Un altro fattore ambientale che potrebbe avere un ruolo nell'espressione della malattia è la carenza di vitamina D, che spiegherebbe il gradiente di distribuzione geografico della SM: ad elevate latitudini la ridotta esposizione alla luce solare non assicura una sufficiente sintesi di vitamina D. Inoltre, diversi studi ne hanno evidenziato l'importante ruolo: sono stati riscontrati bassi livelli di vitamina D in neonati che successivamente hanno sviluppato la SM in tarda età, così come i figli di donne con bassi livelli di vitamina D in gravidanza. Inoltre diversi SNP associati alla vitamina D sono associati anche alla SM.

Sono ancora in corso studi che indagano altri fattori di rischio come il fumo, che sembra avere un ruolo sia nell'insorgenza che nella progressione della malattia, e l'obesità soprattutto in età infantile. Nonostante sia necessaria la combinazione tra un genotipo suscettibile e l'esposizione a fattori ambientali, non necessariamente questa porta allo sviluppo della patologia che può essere dovuta a processi stocastici [23] e soprattutto a fattori immunologici.

Il sistema immunitario ha un ruolo centrale nella patogenesi della SM sia con la sua componente innata che adattativa. Secondo l'ipotesi patogenetica principale, i linfociti T CD4⁺ circolanti nel sangue periferico, attivati da un antigene, probabilmente un patogeno ubiquitario, riescono ad attraversare la barriera ematoencefalica in seguito a una cascata di citochine, up-regulation di molecole d'adesione a livello delle cellule endoteliali del SNC, la presenza di integrine sulla superficie dei linfociti e grazie anche alla degradazione della matrice extracellulare ad opera di metalloproteasi. I linfociti migrati nel SNC vengono riattivati localmente e a causa del meccanismo di mimetismo molecolare riconoscono erroneamente come patogeni degli antigeni mielinici self-presentati dalle locali cellule APC (macrofagi e microglia) [24]. Un'altra ipotesi prevede che l'evento scatenante abbia luogo nel sistema nervoso centrale e sia dovuto all'esistenza di primitivi

cloni autoreattivi di linfociti T oppure ad un'abnorme stimolazione antigenica da parte di proteine mieliniche non riconosciute come self. Le cellule T attivate secernono citochine che stimolano la microglia e gli astrociti, richiamano altre cellule infiammatorie, inducono la produzione di anticorpi da parte delle plasmacellule ed aumentano la permeabilità della barriera ematoencefalica determinando edema tissutale, indotto anche dai mediatori e dalle proteasi secrete dai mastociti e dai monociti [25].

Indipendentemente dal *primum movens* dell'attivazione immunitaria, quello che si crea è un circolo vizioso di eventi in cui il danno tissutale porta al rilascio di antigeni in periferia che innescano ulteriori risposte immunitarie nei tessuti linfoidei e la migrazione di altri linfociti nel SNC. Il propagarsi di tale meccanismo conduce al coinvolgimento di altre cellule come linfociti T CD8+, i linfociti B, i macrofagi e la microglia in grado di mantenere e perpetuare il processo infiammatorio. Nei pazienti con SM non è la quantità di linfociti T reattivi verso la mielina ad aumentare, tuttavia c'è una maggiore espressione del profilo attivato rispetto a quello naive ed una maggiore secrezione di citochine infiammatorie come IL-23 e IL-17, quest'ultima maggiormente responsabile dell'innescamento dell'infiammazione tissutale. Le modificazioni del profilo immunitario sono numerose: è stata osservata una più elevata presenza di linfociti T CD8+ specifici per la mielina, i linfociti T CD4+ si differenziano prevalentemente in senso Th1 che a loro volta producono citochine pro-infiammatorie, come l'IL-2, il TNF e l'INF- γ , responsabili dell'attivazione di cellule presentanti l'antigene e della differenziazione in senso Th1 [26,27].

oltre all'importante ruolo dei linfociti T, anche le popolazioni cellulari del sistema immunitario innato del SNC contribuiscono in maniera cospicua all'innescamento e alla propagazione dell'infiammazione: le cellule dendritiche sono le principali APC che attivano i linfociti T naive; gli

astrociti favoriscono il reclutamento linfocitario dal sangue periferico, producono interleuchine che portano all'attivazione linfocitaria [28]; i mastociti favoriscono la permeabilizzazione della BEE tramite il rilascio di mediatori vasoattivi e contribuiscono al danno tissutale grazie alla loro degranulazione citotossica [29]; anche la microglia ha il ruolo di APC e favorisce la persistenza dell'attivazione immunitaria specifica stimolando le cellule T della memoria che arrivano al SNC [30].

L'autoaggressione immunitaria porta alla demielinizzazione con conseguente alterazione della conduzione del potenziale d'azione tra i nodi di Ranvier. La perdita di mielina non è dovuta esclusivamente al danno diretto delle cellule del sistema immunitario, ma anche a quello indiretto da parte di mediatori solubili e neurotossici rilasciati in conseguenza all'infiammazione. Sono numerose le fonti di radicali liberi dell'ossigeno che inducono stress ossidativo e danneggiano oligodendrociti ed assoni [31,32]. Successivamente diminuisce la componente infiammatoria e l'infiltrazione di cellule immunitarie, probabilmente perché la risposta cellulare adattativa si esaurisce per l'esposizione cronica agli antigeni e sui processi demielinizzanti prevalgono quelli neurodegenerativi. Gli assoni demielinizzati vanno incontro a degenerazione a causa della perdita del supporto trofico della mielina, degli oligodendrociti e per l'aumentata suscettibilità degli assoni esposti ad agenti nocivi [33]. La presenza degli assoni danneggiati, nel corso del tempo, causa stress anche a carico degli assoni indenni e ne consegue una continua e irreversibile perdita del tessuto nervoso che termina nell'atrofia cerebrale. La perdita di sostanza sia bianca che grigia si manifesta clinicamente con disabilità neurologica permanente solo quando viene persa una quantità di cellule nervose sufficiente e i meccanismi compensatori del SNC vengono sopraffatti [33]. Tali meccanismi consistono in fenomeni plastici della

corteccia che subentrano quando l'infiammazione acuta si attenua; vengono stabiliti nuovi contatti sinaptici e reclutate vie funzionali parallele che contribuiscono al recupero funzionale e costituiscono una capacità adattativa che tuttavia si riduce progressivamente [34].

1.1.4 anatomia patologica

Le lesioni tipiche della sclerosi multipla sono le placche multifocali di demielinizzazione. Esse sono di forma irregolare, ben circoscritte e si localizzano frequentemente agli angoli dei ventricoli laterali, ma sono presenti anche nei nervi ottici e in sede chiasmatica, nel tronco encefalico, nei tratti ascendenti e discendenti delle fibre nervose nel cervelletto e nel midollo spinale. Possono estendersi a tutta la sostanza bianca, ma anche nella sostanza grigia.

Microscopicamente, nella placca attiva si riscontra una progressiva perdita della mielina con abbondanti macrofagi, ricchi di residui necrotici lipidici. Al centro le lesioni presentano piccole vene mentre negli strati più esterni è presente l'infiltrato infiammatorio di monociti e linfociti; all'interno della placca gli assoni sono relativamente preservati. La placca inattiva, che si forma quando il processo infiammatorio diventa quiescente, è caratterizzata da una proliferazione gliotica riparativa. Nella seconda fase compare la degenerazione neuro-assonale in cui gli assoni appaiono sezionati e i monconi possono andare incontro a retrazione e rigonfiamento [35,36].

Studiando le placche attive, sono stati identificati quattro principali pattern di demielinizzazione in base alla perdita di mielina, alla localizzazione ed estensione delle placche, alla distribuzione degli oligodendrociti ed alla prova immunopatologica dell'attivazione del complemento [37].

- Pattern I: demielinizzazione peri-vascolare indotta dalla flogosi linfocita T mediata e dall'attivazione di macrofagi e microglia, scarsi

IgG e complemento. Pattern tipico della sclerosi multipla remittente-recidivante (SM-RR)

- Pattern II: sono placche ricche di linfociti T e macrofagi attivati, con abbondanti depositi di IgG e complemento sulla superficie della mielina. Tipico delle forme iperacute.
- Pattern III: la componente infiammatoria linfocita T- mediata è modesta, ciò che prevale è l'apoptosi degli oligodendrociti, mentre è scarsa la rimielinizzazione. Si tratta di lesioni non peri-vascolari, ma situate nella profondità della sostanza bianca. si ritrova anche nella forma secondariamente progressiva (SM-SP), così come il pattern successivo.
- Pattern IV: è simile al pattern III, ma anziché l'apoptosi domina la disfunzione degli oligodendrociti.

Inoltre, è stato dimostrato che un solo paziente può presentare solo una coppia di quadri anatomopatologici I/II o III/IV, ciò suggerisce che queste forme possano riflettere meccanismi distinti piuttosto che diversi stadi di lesione.

1.1.5 clinica

La malattia è molto eterogenea: l'età di esordio, il sintomo iniziale, la frequenza delle ricadute, il decorso della malattia, la disabilità e la sua progressione variano da paziente a paziente. L'espressione clinica dipende dalla localizzazione delle lesioni che può essere in aree primarie, in cui la lesione dà segno di sé, o in aree silenti clinicamente come le aree associative; più un'area è coinvolta nell'esecuzione di una funzione specifica, maggiore è la sintomatologia. La prognosi e l'evoluitività dipendono dal carico lesionale, cioè dal numero ed estensione delle lesioni. Nelle prime fasi di malattia si verifica una remissione completa dei sintomi, mentre con il passare del tempo le remissioni diventano incomplete e la presenza di sintomi rimane

costante. I sintomi d'esordio più frequenti sono: ipostenia ad uno o più arti (40% dei casi), neurite ottica (22%), parestesie e disestesie (21%), diplopia, vertigini. Tali sintomi possono manifestarsi come isolati o associati e se hanno una durata di almeno 24h, in assenza di febbre o altre patologie, possono essere considerati espressione di un episodio di SM. Nella maggior parte dei casi la malattia esordisce come *sindrome clinicamente isolata (cis)*, forma monosintomatica acuta in cui i disturbi si manifestano e raggiungono l'acme in poche ore o in alcuni giorni.

Tra i distretti interessati dalla malattia c'è il sistema piramidale con conseguente ipostenia, presente nella totalità dei pazienti; può manifestarsi con monoparesi, emiparesi, o paraparesi. Un altro sintomo molto frequente dovuto alla lesione delle vie cortico-spinali è la spasticità: un aumento del tono muscolare di intensità variabile che si manifesta con spasmi tonici, tipicamente notturni e dolorosi fino ad ostacolare nei casi più gravi il mantenimento della posizione seduta. La fatica è un sintomo molto comune (80% dei soggetti) e la maggior parte dei pazienti si lamenta di un eccessivo affaticamento anche dopo limitate e banali attività. All'esame obiettivo si evidenziano riflessi profondi vivaci, riflessi patologici quali l'Hoffmann, il fenomeno di Babinski e clono del piede.

Il secondo sistema funzionale maggiormente colpito è quello visivo, con focale interessamento infiammatorio a carico del nervo ottico responsabile della neurite ottica retrobulbare: questa è frequentemente un sintomo d'esordio e si manifesta clinicamente come deficit acuto o subacuto, monolaterale, della funzione visiva spesso associato a discromatopsia e dolore sovraorbitario e retrobulbare che si accentua alla mobilizzazione del bulbo oculare. Altri disturbi della vista sono: la diplopia, disturbi del campo visivo come lo scotoma centrocecale unilaterale e oscillopsia legata alla presenza di nistagmo.

Lesioni dei cordoni posteriori, delle vie spino-talamiche o delle zone d'ingresso delle radici posteriori comportano disturbi della sensibilità, come parestesie, ovvero sensazione d'intorpidimento, formicolio, gonfiore e ipoestesia tattile, termica e dolorifica con localizzazione variabile. Sensazioni dolorose sono più frequenti durante le ore notturne e si associano a spasticità. In fase avanzata residuano spesso parestesie e disestesie nelle mani o nei piedi, ipoestesia distale agli arti inferiori e spesso si ha compromissione della sensibilità profonda agli arti inferiori.

I disturbi cerebellari hanno una scarsa tendenza alla regressione e quando aprono la malattia hanno un cattivo significato prognostico; sono sintomi invalidanti come: dismetria, disartria, tremore intenzionale, vertigine soggettiva, fino ad arrivare ad atassia del tronco e degli arti inferiori con andatura atasso-spastica dove il paziente necessita di aiuto per camminare e ha una deambulazione a base allargata che in fase avanzata diventa sempre più compromessa.

Lesioni del tronco encefalico si manifestano con sindromi alterne e/o disfunzione dei nervi cranici. Una lesione del III o VI nervo cranico sono responsabili di diplopia e più spesso oftalmoplegia internucleare; frequente è la nevralgia trigeminale come anche è possibile una paralisi periferica del facciale o ipoacusie per interessamento delle vie cocleari. Altri sintomi sono: disturbi cognitivi come deficit di attenzione, di memoria a breve termine e memoria visuo-spaziale; disturbi sfinterici come urgenza minzionale, incontinenza, dissinergia vescico-sfinterica, residuo post-minzionale; disturbi sessuali e del tono dell'umore, è frequente soprattutto la depressione. Caratteristici, anche se non molto frequenti sono i disturbi parossistici che possono essere scatenati da movimenti o stimoli sensitivi e si manifestano con un esordio improvviso e con ripetizione del sintomo con le stesse caratteristiche a breve distanza di tempo. Fra questi il segno di Lhermitte è suggestivo

di lesione delle colonne posteriori del midollo cervicale e consiste nell'improvvisa sensazione di "scossa elettrica", che si manifesta alla flessione del capo e si irradia lungo la schiena fino agli arti inferiori o più raramente agli arti superiori [36].

1.1.6 decorso clinico

Il decorso clinico è diverso da persona a persona perché il fenomeno di aggressione autoimmune non è continuo e la malattia può essere categorizzata in più forme in base alla presenza delle ricadute e progressione del quadro clinico [38].

Sclerosi multipla remittente-ricidivante (SM-RR)

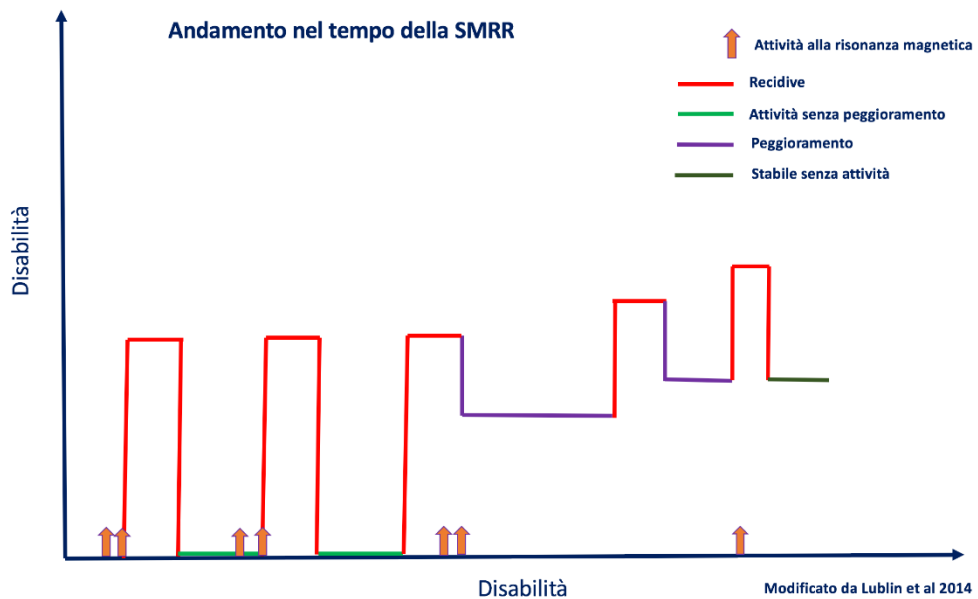


Figura 2. Decorso clinic della SM-RR

Source: FD Lublin. New Multiple Sclerosis Phenotypic Classification. Eur Neurol 2014

E' la forma più frequente (85%), caratterizzata dal ricorrere di episodi acuti di malattia, che insorgono nell'arco di ore o giorni e tendono a regredire spontaneamente o dopo terapia, in maniera totale o parziale, nell'arco di settimane o mesi, con un intervallo, tra un attacco e l'altro,

in cui i pazienti sono neurologicamente stabili. I sintomi delle ricadute possono essere diversi tra loro e le conseguenze qualitative e quantitative dipendono dallo stadio della malattia. Per rientrare in tale categoria è necessario il verificarsi di almeno due ricadute.

Sclerosi multipla secondariamente progressiva (SM-SP)

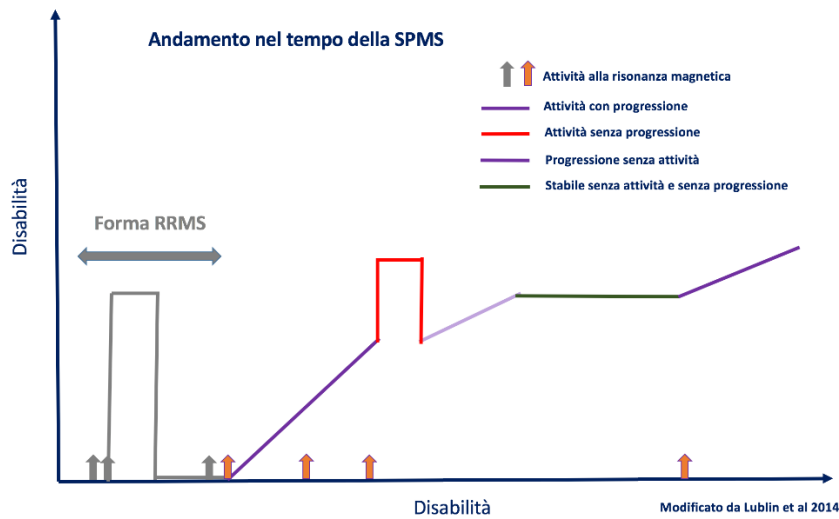


Figura 3. Decorso clinic della SM-SP

Source: FD Lublin. *New Multiple Sclerosis Phenotypic Classification. Eur Neurol* 2014.

È caratterizzata da disabilità neurologica progressiva e irreversibile. È considerata l'evoluzione della forma precedente, infatti ciò si verifica nella quasi totalità dei casi dopo 25 anni di malattia.

Sclerosi multipla primariamente progressiva (SM-PP)

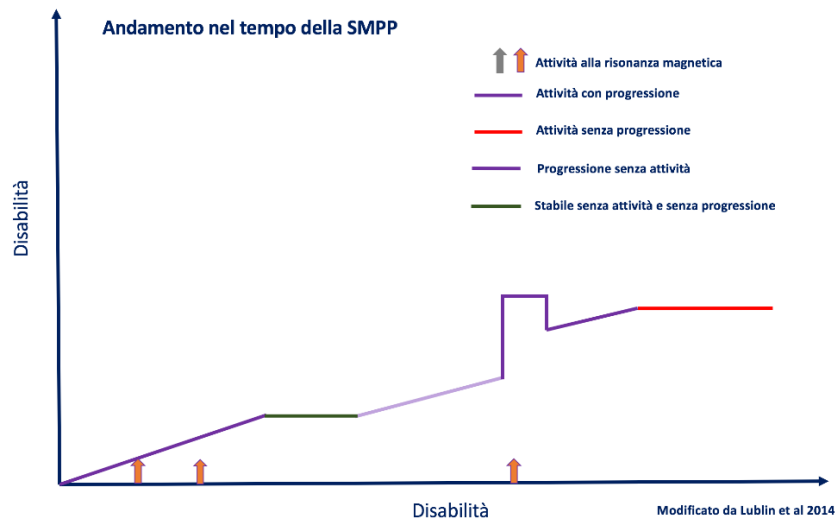


Figura 4. Decorso clinico della SM-PP

Source: FD Lublin. *New Multiple Sclerosis Phenotypic Classification*. *Eur Neurol* 2014.

È la forma a prognosi peggiore, ma anche la più rara (10%). È caratterizzata da una progressiva disabilità, sin dall'esordio, con la possibilità di occasionali attacchi acuti di malattia e scarso recupero dopo l'episodio.

Il decorso è generalmente a ricadute e remissioni se l'esordio è in età giovanile, mentre se la malattia inizia più tardivamente, si osserva spesso una lenta progressione dei disturbi [36].

1.1.7 indagini laboratoristiche e strumentali

Esame del liquor

Il liquido cerebrospinale nella SM si presenta limpido e con normali valori pressori. Gli elementi cellulari sono presenti in numero normale (meno di 5 cellule per mm^3) o solo lievemente aumentato nel 15-35% dei casi. Nei pazienti con esordio acuto o con un successivo episodio di esacerbazione della malattia è presente una modesta pleiocitosi mononucleare, inferiore comunque a 50 cellule/ mm^3 .

In gran parte dei pazienti si verifica proteinorachia. L'alterazione liquorale più tipica della SM è rappresentata dall'aumento percentuale delle gammaglobuline, soprattutto IgG, che rappresentano più del 12% delle proteine totali, con indice di Link aumentato (igG liquorali / igG sieriche). Le immunoglobuline sono sintetizzate a livello intratecale e all'elettroforesi migrano come distinte popolazioni patologiche a costituire bande oligoclonali di IgG, la cui ricerca insieme al dosaggio delle gammaglobuline come frazione delle proteine totali rimangono i più affidabili esami di laboratorio per la SM. Si ha una positività dell'esame del liquor nell'80-90% dei casi [39].

Potenziali evocati

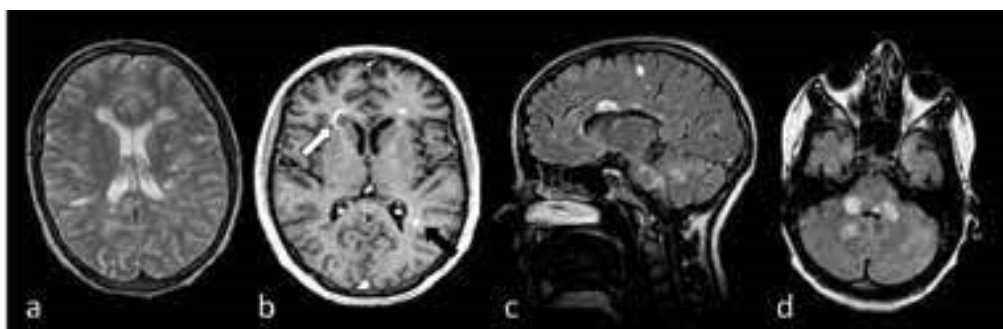
Sono utilizzati per dimostrare la presenza di anomalie della conduzione nervosa. Affinché un PE risulti alterato, è necessario che le lesioni siano sufficientemente ampie ed estese da provocare un significativo rallentamento o un blocco della conduzione nervosa. I potenziali evocati permettono di dimostrare alterazioni subcliniche e di evidenziare lesioni asintomatiche. I potenziali evocati visivi risultano alterati nel 70% dei pazienti con una forma clinicamente definita di malattia, i potenziali evocati acustici nel 40% e i potenziali evocati somatosensoriali sono alterati nel 60% dei casi [40].

Imaging

L'esame principale è la risonanza magnetica (RMN) che ha sostituito l'utilizzo della TAC che rimane una metodica da utilizzare per la diagnosi differenziale alla comparsa di un primo sintomo.

La RMN è la metodica più sensibile utilizzata sia a scopo diagnostico che di monitoraggio dell'evoluzione della patologia. Consente di identificare lesioni clinicamente silenti e documentarne la disseminazione spaziale. Le lesioni della sostanza bianca appaiono iperintense nelle immagini T2, DP e T2-FLAIRE. Le stesse lesioni,

nelle immagini T1 pre-contrasto possono apparire isointense oppure ipointense, andando a costituire i cosiddetti black holes (BH), che corrispondono alle lesioni più destruenti. Infine, nelle sequenze T1 dopo contrasto le lesioni di recente comparsa o in fase di riattivazione captano il gadolinio per alterazione della barriera emato-encefalica e appaiono iperintense. Le lesioni sono in genere multifocali e si localizzano tipicamente nella sostanza bianca. La sede più tipica è quella periventricolare, dove le stesse appaiono ovoidali o allungate e con asse maggiore perpendicolare ai ventricoli. Altre aree interessate sono le regioni sottotensoriali, sottocorticali, il corpo calloso e con sequenze ottimizzate, è possibile identificare la presenza di lesioni anche a livello dei nervi ottici e del midollo spinale [41].



(a) tipica distribuzione periventricolare di lesioni demielinizzanti su una immagine pesata in T2. (b) la corrispondente immagine pesata in T1 dopo mezzo di contrasto mostra un pattern di captazione del mezzo di contrasto nodulare (freccia nera) e ad arco (freccia bianca). (c) e (d) tipica distribuzione delle lesioni nell'ambito del corpo calloso e del peduncolo cerebellare su una immagine FLAIR.

Figura 5. Lesioni SM visibili in risonanza magnetica

Source: *sclerosi multipla: criteri e tecniche diagnostiche*

1.1.8 diagnosi

La diagnosi di sclerosi multipla si basa sull'integrazione di reperti clinici, laboratoristici e strumentali. I criteri attualmente utilizzati sono quelli di McDonald, formulati per la prima volta nel 2001 e periodicamente aggiornati fino all'ultima edizione del 2017 con l'obiettivo di ridurre il rischio di errore, soprattutto nella diagnosi della sindrome Clinicamente Isolata (CIS). L'elemento fondamentale

dei criteri di McDonald è la dimostrazione della disseminazione spazio-temporale delle lesioni. Per disseminazione spaziale si intende almeno 1 lesione in T2 in almeno 2 delle 4 aree principali: juxtacorticale, periventricolare, infratentoriale e midollare. La disseminazione temporale consiste nella presenza contemporanea di immagini captanti (lesioni nuove) e non captanti (lesioni vecchie) mezzo di contrasto, escludendo la lesione considerata responsabile del sintomo corrente, ad una RM di follow-up. Ciò permette una diagnosi estremamente precoce, anche con un unico sintomo clinico e conseguentemente un precoce inizio di terapia.

TABLE 1. MCDONALD CRITERIA FOR DIAGNOSIS OF MULTIPLE SCLEROSIS		
Typical attack or clinically isolated syndrome at onset	≥2 attacks and objective clinical evidence of ≥2 lesions	
	≥2 attacks and objective clinical evidence of 1 lesion AND history of prior attack	
	≥2 attacks and objective clinical evidence of 1 lesion AND history of prior attack implicating different lesion site OR ≥1 MS-typical T2-enhancing lesion that is periventricular, juxtacortical, infratentorial, or in spinal cord	
	1 attack and objective clinical evidence of ≥2 lesions AND history of prior attack implicating different lesion site OR simultaneous presence of BOTH enhancing and nonenhancing MS-typical lesions (symptomatic or asymptomatic) OR new T2 or enhancing MS-typical lesion compared to previous MRI findings OR presence of oligoclonal bands in CSF (not serum)	
Progression of disability from onset	1 attack and objective clinical evidence of 1 lesion AND history of prior attack implicating different lesion site OR ≥1 MS-typical T2-enhancing lesion in ≥2 periventricular, juxtacortical, infratentorial, or spinal cord sites AND history of prior attack implicating different lesion site OR simultaneous presence of BOTH enhancing and nonenhancing MS-typical lesions (symptomatic or asymptomatic) OR new T2 or enhancing MS-typical lesion compared to previous MRI findings OR presence of oligoclonal bands in CSF (not serum)	
	1 year of disability progression AND 2 of the following: OR ≥1 MS-typical T2-enhancing lesion in ≥2 periventricular, juxtacortical, infratentorial, or spinal cord sites OR ≥2 T2 spinal cord lesions OR presence of oligoclonal bands in CSF (not serum)	
	Abbreviation: CSF, cerebrospinal fluid.	

Tabella 1. Criteri diagnostici di McDonald

Source: “Diagnosis and Monitoring of Patients With Multiple Sclerosis”, Edward Fox, Esther Melamed, and Elliot Frohman, MD.

1.1.9 valutazione della disabilità

La scala di valutazione più utilizzata per la valutazione della disabilità è la *expanded disability status scale* (EDSS) che si basa sulla valutazione di funzioni come quella piramidale, sensitiva, cerebellare, del tronco-encefalico, visiva, sfinterica e cognitiva. A ogni sistema funzionale viene assegnato un punteggio in base all'entità della sua compromissione clinica, ricavando a seconda dei vari punteggi un unico valore compreso tra 0 (assenza di disabilità) e 10 (decesso causato dalla patologia). I pazienti con un punteggio tra 0 e 3,5 hanno una disabilità lieve o nulla e sono in grado di condurre una vita sociale e lavorativa normale, quelli con un punteggio tra 4 e 6,5 presentano disabilità moderata e progressivo deterioramento funzionale e, infine, un punteggio tra 7 e 9,5 comporta disabilità grave o gravissima con compromissione dell'autosufficienza.

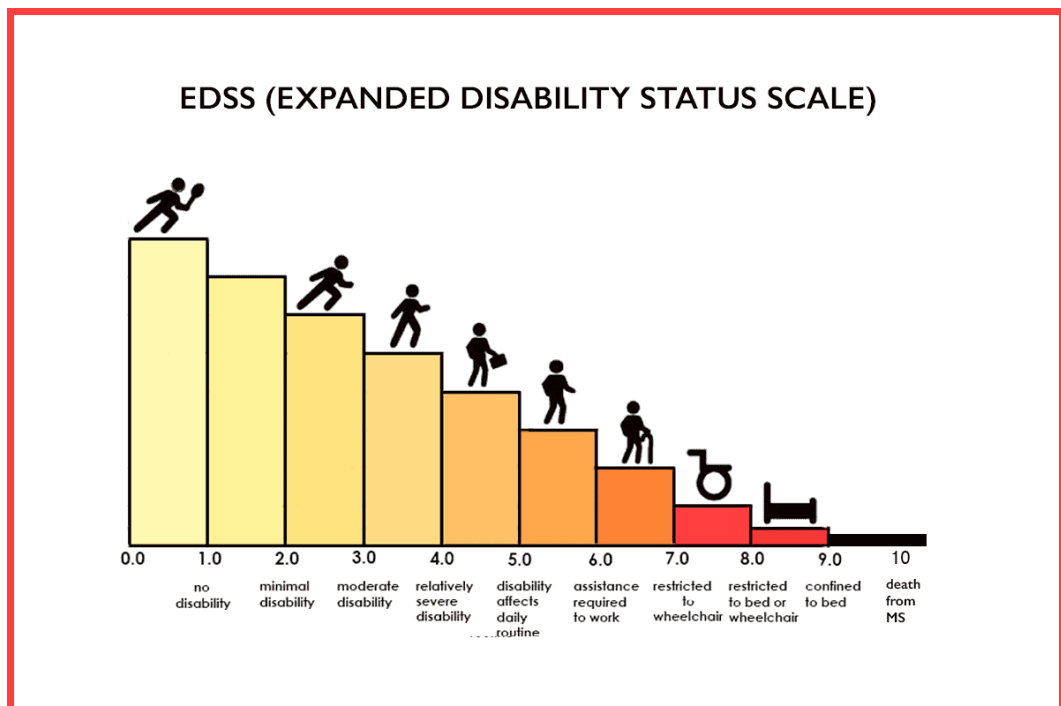


Figura 6. *expanded disability status scale* (EDSS)

1.1.10 terapia

Nonostante l'aumento negli anni delle possibilità di trattamento della sclerosi multipla, non ne esiste attualmente uno che determini la guarigione, ma si dispone solo di farmaci che possono rallentare la progressione della malattia in termini di comparsa di nuove lesioni. La terapia deve essere iniziata il prima possibile, nell'*early disease*, quando prevale la fase infiammatoria sulla quale il farmaco può agire. Il trattamento precoce è importante perché il sistema nervoso centrale dispone di una riserva per compensare le aree lesionate; con il tempo le lesioni aumentano e la riserva si esaurisce fino ad arrivare alla neurodegenerazione e atrofia cerebrale sulle quali non ci sono effetti specifici della terapia se non un effetto indiretto non supportato attualmente da solide evidenze.

Si hanno a disposizione una terapia dell'attacco acuto, una per modificare il decorso e una sintomatica.

Terapia sintomatica

È volta al controllo dei sintomi cronici quali spasticità, fatica, disfunzioni sfinteriche, sessuali, tremore, alterazioni del tono dell'umore, dolore. I trattamenti maggiormente utilizzati sono: il gabapentin, la carbamazepina ed altri anticonvulsivanti per controllare i fenomeni parossistici; l'amantadina per la fatica; l'oxibutinina e la tolterodina per l'incontinenza urinaria; il baclofen, la tizanidina ed il gabapentin per la spasticità; gli antidepressivi, soprattutto inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) eventualmente associati a psicoterapia in pazienti con depressione e disturbo d'ansia; neuromodulanti, anticonvulsivanti, antidepressivi e oppioidi per la gestione del dolore .

Riabilitazione neuromotoria

La terapia riabilitativa è fondamentale nella gestione del paziente con SM al fine di migliorare la qualità di vita. Con l'aumentare della disabilità aumentano i bisogni riabilitativi, ogni fase presenta dunque necessità a cui corrispondono interventi diversi. La riabilitazione non coinvolge solo le persone con SM ma in alcuni casi anche familiari e caregiver.

Terapia per gli attacchi acuti

Basata sull'utilizzo di corticosteroidi: si somministra metilprednisolone ad alte dosi (1000 mg/die) per via endovenosa per 3-5 giorni, seguito talvolta da un periodo di circa due settimane di terapia steroidea orale (prednisone 60-80 mg/die), oppure esclusivamente metilprednisolone per via orale (500 mg/die) per 5 giorni. Questo trattamento riduce la gravità della ricaduta, riduce i tempi di recupero clinico, ma è inefficace nel modificare la storia naturale della malattia e nel prevenire ulteriori ricadute [42].

Nei pazienti che non rispondono alla terapia steroidea ad alte dosi, una possibile terapia di seconda scelta può essere la plasmaferesi, eseguita per 14 giorni [43].

Disease modifying treatments (DMTs)

Sono farmaci che hanno permesso di modificare l'obiettivo della terapia, che non è più solo la gestione del sintomo ma soprattutto quello di ridurre la frequenza e la gravità delle ricadute, la formazione di nuove lesioni alla RM e la progressione della disabilità. I DMTs comprendono immunomodulanti e immunosoppressori.

I farmaci di prima linea sono soprattutto gli immunomodulanti:

- interferon-beta: inibisce l'attivazione e la proliferazione dei linfociti T riducendo l'espressione del MHC-II sulle APC e l'espressione di molecole costimolatorie come CD80 e CD40 sulle APC o CD40L e CD28 sulle cellule T, provoca la sovraespressione del CTLA4 e della molecola Fas sulle cellule T CD4+, favorendone l'apoptosi, riduce la migrazione delle cellule T patogene nel SNC e favorisce lo switch verso la risposta regolatoria th2. Possono essere somministrati per via intramuscolo o sottocutanea con diversi schemi. Tra i principali effetti collaterali che possono portare alla sospensione del trattamento c'è la sindrome simil-influenzale, astenia, disturbi del tono dell'umore, cefalea e infezioni [44].
- Glatiramer acetato: consiste in una miscela di 4 amminoacidi (L-alanina, L-acido glutammico, L-lisina, L-tirosina) che simulano la composizione di una proteina della mielina, richiamando le cellule del sistema immunitario e riducendone l'aggressione al SNC. È somministrato per via sottocutanea e causa soprattutto reazioni al sito di iniezione [45]. Ne è stata approvata la somministrazione anche durante la gravidanza.
- Teriflunomide: approvato nel 2014, inibisce la sintesi delle pirimidine e di conseguenza la produzione degli acidi nucleici necessaria per la proliferazione dei linfociti T responsabili del danno. La somministrazione è giornaliera per via orale. L'effetto collaterale più frequente è l'alterazione degli enzimi epatici [46].
- Dimetilfumarato: attiva la via del fattore nucleare 2, coinvolto nella risposta cellulare allo stress ossidativo. Potrebbe avere un'azione neuroprotettiva e di modulazione immunitaria. La somministrazione è per via orale 2-3 volte al giorno. Tra gli effetti collaterali più frequenti troviamo il flushing, linfopenia e disturbi gastrointestinali.

I farmaci di seconda linea sono indicati in caso di forme molto attive di malattia, forme aggressive e mancata risposta alla terapia di prima linea.

Sono soprattutto immunosoppressori:

- Natalizumab: anticorpo monoclonale che limita la migrazione dei linfociti al SNC bloccando il legame tra l'integrina del linfocita e la molecola di adesione endoteliale. Rappresenta uno dei farmaci più efficaci; in seguito alla sua somministrazione è stata evidenziata una riduzione delle ricadute, della progressione della disabilità e dell'insorgenza di nuove lesioni alla RMN [47]. Viene somministrato per via ev ogni 28 giorni. Gli effetti collaterali sono correlati alla presenza del jc virus e alla durata della terapia: all'aumentare del numero delle somministrazioni si può sviluppare in un paziente jcv-positivo la leucoencefalopatia multifocale progressiva, infiammazione potenzialmente fatale.
- Fingolimod: primo farmaco orale per il trattamento della SM. È un analogo strutturale della sfingosina che inibisce la migrazione linfocitaria nel SNC attraverso il legame al recettore s1p sulla loro superficie. Alla prima somministrazione può dare bradicardia e BAV [48].
- Alemtuzumab: anticorpo monoclonale anti-CD52. Determina una deplezione importante di linfociti T e ripristino della popolazione dei linfociti B. si somministra la prima volta per 5 giorni consecutivi e poi dopo un anno per tre giorni consecutivi. Gli effetti collaterali maggiori sono le infezioni opportunistiche e patologie autoimmuni. È indicato nei pazienti con SM-RR [48].
- Ocrelizumab: approvato nel 2018, è un anticorpo monoclonale anti-CD20. Determina una deplezione

selettiva dei linfociti B che esprimono l'antigene. Si effettuano 2 somministrazioni ev all'anno. È indicato nella SM-RR che non risponde al trattamento di prima linea ed è il primo farmaco approvato nella terapia di prima linea della SM-PP, perché rallenta l'evoluzione della malattia e il peggioramento della disabilità [49].

- Cladribina: analogo nucleosidico della deossiadenosina agisce sui linfociti B e T inducendone l'apoptosi. Viene somministrato al tempo 0 e dopo un anno in base alla conta linfocitaria. È indicato per il trattamento della SM-RR ad alta attività.

Siponimod

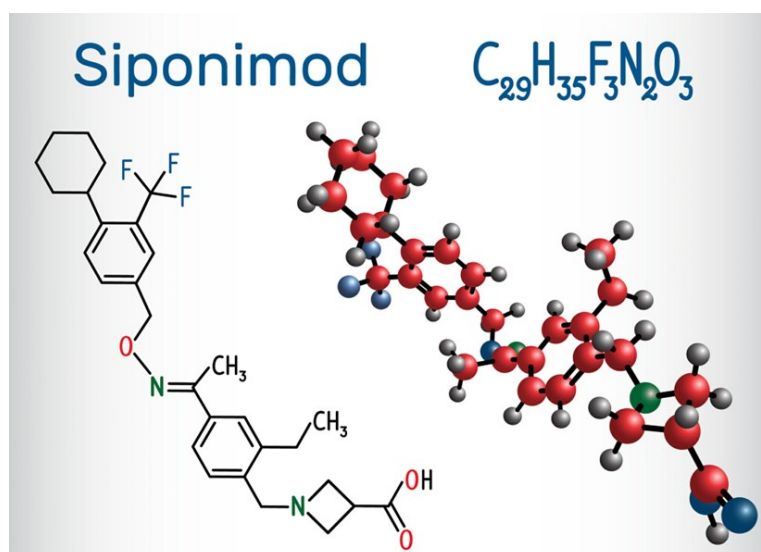


Figura 7. Struttura molecolare del siponimod

Source: rarediseaseadvisor.com

A questo farmaco è dedicata una particolare attenzione. La sua approvazione è recentissima: avviene nel marzo 2019 da parte della food and drugs administration (FDA) per il trattamento della sclerosi multipla secondariamente progressiva con attività di malattia, SM-RR e CIS e dall'agenzia europea del farmaco (EMA) nel gennaio 2020 per

il trattamento della SM-SP con malattia attiva evidenziata da recidive o da caratteristiche radiologiche di attività infiammatoria. Il siponimod è un modulatore selettivo dei recettori della sfingosina 1-fosfato (S1PR1 e S1PR5) espressi da vari tipi di cellule e che sono coinvolti nella regolazione del traffico linfocitario, attivazione della microglia, omeostasi vascolare, interazioni neuronali, crescita assonale, sopravvivenza degli oligodendrociti, mielinizzazione e integrità della barriera ematoencefalica essendo così coinvolti in molte patologie immunomediate come la SM. il risultato finale principale del legame farmaco–recettore è la riduzione dei linfociti circolanti che raggiungono il SNC determinando un effetto anti-infiammatorio. Rispetto al Fingolimod, il Siponimod ha un’affinità recettoriale selettiva riducendo il rischio di effetti avversi dovuti al legame con S1PR3 come la bradicardia, BAV e edema maculare attribuiti al fingolimod per la sua azione non selettiva sui recettori sfingosinici [50]. Evidenze importanti sono emerse già dallo studio BOLD di fase II condotto in doppio cieco su 188 pazienti con SM-RR che hanno assunto il farmaco per 3 mesi, con l’obiettivo di stabilirne la sicurezza ed individuare il dosaggio necessario per ridurre le lesioni attive alla RM. Il siponimod ha ridotto il numero di lesioni cerebrali, visualizzate alla RM fino al 80% ed ha anche ridotto i tassi di ricaduta rispetto al placebo [51]. Tali risultati sono stati confermati anche da uno studio di estensione del precedente [52]. Lo studio di fase III EXPAND, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo ha coinvolto 1651 pazienti con SM-SP. I risultati sono stati sorprendenti soprattutto per la riduzione del rischio di progressione della disabilità a 3 (21%) e a 6 mesi (26%) nei pazienti che hanno assunto siponimod rispetto al placebo. Inoltre, i risultati dimostrano un rallentato tasso di perdita di volume cerebrale (23%), limitato aumento delle lesioni T2 (80%), ridotto tasso di recidiva annualizzato (55%) e un profilo di sicurezza paragonabile agli altri

farmaci della stessa classe [53]. Attualmente sono in corso studi a lungo termine per confermare l'efficacia nel ritardare la progressione della disabilità nei pazienti con SM-SP consolidata.

La somministrazione del farmaco è giornaliera per via orale. Il trattamento deve essere iniziato con una confezione di titolazione che ha una durata di 5 giorni fino al raggiungimento della dose di mantenimento di 2 mg/die.

Le più comuni reazioni avverse al farmaco sono cefalea, ipertensione, bradicardia e aumento del rischio di infezioni delle vie aeree superiori [54].

1.2 SONNO E SCLEROSI MULTIPLA

Il sonno è definito come stato di riposo psico-fisico caratterizzato dalla sospensione totale o parziale della coscienza, accompagnato da alterazioni della fisiologia, quali diminuzione del metabolismo energetico, del tono muscolare, della frequenza cardiaca, del respiro e della pressione arteriosa. È un fenomeno fisiologico che possiede un determinismo crono-biologico circadiano e ultradiano, scandito da ben identificate strutture anatomiche cerebrali e influenzato da fattori ambientali e sociali [55].

Il sonno svolge funzioni essenziali per la sopravvivenza, molte delle quali ancora sconosciute. Per capirne l'importanza basta pensare che occupa quasi un terzo della vita dell'uomo ed è un fenomeno universale, comune a tutte le specie animali. Inoltre, la sua importanza è validata dal fatto che esso sia un fenomeno finemente regolato da fattori nervosi e omeostatici come tutte le funzioni necessarie per la sopravvivenza, infatti una sua deprivazione induce un aumento della pressione di sonno che si manifesta come sonnolenza e il sonno successivo è più lungo e intenso. La deprivazione o la restrizione cronica di sonno sono deleterie

per l'organismo e si manifestano con aumento dell'irritabilità, riduzione della vigilanza e deterioramento delle capacità cognitive. Il sonno è necessario, oltre che per il recupero fisico grazie al ridotto consumo energetico, anche per quello cerebrale tramite meccanismi come il ripristino delle riserve di glicogeno nelle cellule gliali, il recupero dell'attività mitocondriale, la sintesi proteica, la ricostituzione dei depositi di calcio nei depositi presinaptici e di glutammato nelle vescicole sinaptiche. Il sonno influisce anche sull'espressione genica, per esempio molti dei geni maggiormente espressi durante il sonno sono coinvolti nel consolidamento o depressione delle sinapsi potenziate durante la veglia per espressione di geni differenti [56].

La differente espressione genica durante il sonno e la veglia può essere alla base dell'importante ruolo che ha il sonno nella sclerosi multipla. Tra i geni coinvolti in questa modulazione di espressione troviamo infatti quelli responsabili della produzione di mielina, in particolare gli oligodendrociti e i suoi precursori (OPCs) [57,58]. In seguito al danno della sostanza bianca, queste cellule proliferano e si differenziano al fine della rimielinizzazione, costituendo un meccanismo di riparo del danno che si ha nella SM [59]. La sintesi di mielina da parte degli oligodendrociti avviene grazie a interazioni con le cellule gliali, endoteliali, muscolari e pericitiche che insieme formano un'ampia rete responsabile dell'omeostasi della sostanza bianca [60]. Gli oligodendrociti secernono fattori trofici (IGF-1, GDNF) che supportano la funzione e il trofismo assonale; a loro volta gli assoni secernono molecole in grado di regolare i processi di maturazione e differenziazione degli oligodendrociti [61]. In risposta a un qualsiasi insulto alla sostanza bianca le cellule progenitrici staminali neurali (NSPC) si differenziano in OPC andandone ad aumentare il pool e le OPC proliferano a un ritmo più rapido differenziandosi poi in oligodendrociti [62]. Nei pazienti con SM questo meccanismo di

riparazione si manifesta come recupero clinico in seguito alla fase acuta. Sebbene la rigenerazione e la rimielinizzazione degli oligodendrociti efficienti avvengano nelle prime fasi della SM, la rimielinizzazione diventa progressivamente inefficiente e alla fine fallisce con la progressione della malattia a causa di fattori inibitori secreti nel microambiente della lesione che bloccano la migrazione e differenziazione delle OPC e inducono la morte degli oligodendrociti [60,62,63].

Viste le capacità neuroprotettive di queste cellule, è bene cercare di ridurre il danno e di stimolare l'oligodendrogenesi.

Vari studi hanno dimostrato la differente espressione di geni implicati nell'omeostasi della mielina durante il sonno e la veglia. In particolare lo studio di Bellesi et. al [58] si è focalizzato sull'espressione genica degli oligodendrociti e i suoi precursori dimostrando che i geni trascritti durante il sonno promuovono la proliferazione delle OPC soprattutto nella fase REM raddoppiandola, mentre i geni implicati nella loro differenziazione aumentano durante la veglia. Inoltre, hanno scoperto che il sonno e la veglia favoriscono funzioni diverse negli oligodendrociti e alcune di queste variano a seconda della fase di sviluppo della cellula, ma indipendentemente da questa durante la veglia aumenta la trascrizione di geni coinvolti nell'apoptosi e nella risposta cellulare allo stress; negli oligodendrociti maturi, il sonno è principalmente associato a maggiore espressione di geni codificanti per la sintesi di fosfolipidi e per la mielinizzazione. Al contrario, una riduzione del sonno, anche di poche ore con riduzione della fase REM influisce negativamente sulla proliferazione degli oligodendrociti.

Vari possono essere gli altri fattori che modulano l'attività di queste cellule. Per esempio la trasmissione glutammatergica, i livelli di adenosina extracellulare e l'attività muscolare inibiscono la proliferazione delle OPC, che al contrario è favorita dalla secrezione di

prolattina. I ridotti livelli di glutammato, adenosina, ridotta attività muscolare e i livelli più elevati di prolattina durante il sonno possono contribuire agli effetti positivi che esso ha sulla proliferazione delle OPC e quindi sulla rimielinizzazione [65,66,67,68,58].

Si può supporre che gli importanti meccanismi di regolazione che avvengono durante il sonno abbiano un risvolto a livello clinico nei pazienti con SM. In particolare lo studio condotto da Buratti et al. [69] con lo scopo di indagare la possibile relazione tra la qualità del sonno (valutata tramite PSQI) e il decorso della malattia, ha dimostrato che una scarsa qualità del sonno ($PSQI \geq 5$) in pazienti con SM-RR è correlata ad un aumento del numero e della durata delle ricadute, dimostrando come effettivamente la qualità del sonno possa influenzare il decorso della SM.

1.2.1 disturbi del sonno nella sclerosi multipla

Il rischio di sviluppare disturbi del sonno è aumentato nei pazienti con SM e possono contribuire a un peggioramento dei sintomi, soprattutto al senso di fatica. I disturbi più frequenti sono: insonnia cronica, OSAS (apnee ostruttive del sonno), RLS (restless leg syndrome) e PLMS (periodic limb movements of sleep) [70].

Insonnia

È una condizione caratterizzata da incapacità di iniziare o mantenere il sonno, risveglio precoce, tempo di sonno insufficiente o scarsa qualità del sonno associati alla sensazione di non sentirsi riposati al mattino, con conseguente scarso funzionamento diurno. Può essere acuta, risolvendosi in breve tempo, oppure cronica. Quest'ultima nella maggior parte dei casi è associata ad altre comorbilità come altri disturbi del sonno o malattie neurologiche come nel caso della SM [71], in cui la probabilità di sviluppare tale disturbo arriva al 40% [70] rispetto al 10% della popolazione generale [71]. Nei pazienti con SM

l'insonnia è esacerbata sia da concomitanti disturbi del sonno che dai sintomi caratteristici della patologia come il dolore cronico, spasticità, vescica neurologica e disturbi dell'umore [70].

OSAS

È il disturbo del sonno più frequente. È caratterizzata da episodi di completo o parziale arresto del flusso oro-nasale per ostruzione delle vie aeree superiori, con conseguente ipossia, risveglio dal sonno e sonnolenza diurna [71]. La prevalenza dei pazienti con SM a rischio di OSAS è del 38-56%. Questo può essere dovuto alla presenza di lesioni del tronco encefalico e in particolare del centro del respiro, che alterano i pathways nervosi responsabili del mantenimento del tono faringeo mediato dalle fibre afferenti del X e XII nervo cranico [70].

RLS / PLMS

Fanno parte dei disturbi del movimento del sonno. La RLS è caratterizzata da una sensazione sgradevole localizzata tipicamente tra ginocchio e caviglia che insorge a riposo, tipicamente nella fase di rilassamento muscolare che precede il sonno. La sintomatologia è alleviata solo dal movimento e induce il paziente ad alzarsi e a camminare. Ciò comporta difficoltà ad addormentarsi portando ad insonnia severa [71]. La PLMS si manifesta in circa l'80% dei pazienti con RLS ed è caratterizzata da contrazioni muscolari stereotipate e periodiche agli arti inferiori che insorgono durante il sonno, soprattutto quello leggero [71].

La prevalenza della RLS è triplicata nei pazienti con SM ed è probabilmente da attribuire al danno a livello del midollo spinale: nello specifico si ha l'alterazione delle vie dopaminergiche diencefalo-spinale e reticolo-spinale responsabili della soppressione degli input sensoriali e dell'eccitabilità motoria [70].

Spesso i disturbi del sonno non vengono diagnosticati nei pazienti con SM. Uno dei principali sintomi della malattia, presente in più dell'80% dei pazienti, è la fatica che può essere dovuta alle alterazioni neuroimmunologiche proprie della malattia, ma anche ad altri numerosi fattori come depressione, deficit cognitivi e disturbi del sonno [70,72]. Spesso non vengono indagate le cause che possono determinare o esacerbare la fatica, rischiando in questo modo di non trattare patologie, la cui risoluzione potrebbe portare alla riduzione del sintomo e ad un miglioramento generale della qualità della vita. Per questo è necessario un approccio sistematico e pratico per identificare le cause che possono contribuire al peggioramento della fatica e garantirne il trattamento. Inoltre, i disturbi del sonno andrebbero periodicamente controllati [70].

1.3 FARMACI, SCLEROSI MULTIPLA E SONNO

La qualità del sonno può essere influenzata dai farmaci comunemente utilizzati nella SM, sia sintomatici che DMTs. Gli studi a riguardo sono pochi e non per tutti i farmaci è stato valutato il possibile impatto sul profilo del sonno. La revisione sistematica di Lanza et al [73] del 2016 ha raccolto studi che valutano l'impatto sul profilo del sonno degli interferoni e dei farmaci sintomatici utilizzati nella SM. Nonostante i risultati contrastanti, sembrerebbe che l'interferon-beta e alcuni sintomatici potrebbero inficiare il sonno, contribuendo alla fatica, alla depressione e ad una scarsa qualità della vita; al contrario il natalizumab e gli estratti di cannabinoidi potrebbero migliorare il sonno.

Table 1. Studies in patients with MS on disease-modifying medications with reported effects on sleep.

Medication	Indication in MS	Effects	Polysomnographic data	Mechanism of action
Interferon-beta ⁹⁻¹⁴	First-line disease-modifying therapy	Fatigue, hypersomnolence, and insomnia (reduced flu-like syndrome by switching from evening to morning injections)	Reduction of sleep efficiency (improved sleep efficacy by switching from evening to morning injections)	Reduces antigen presentation and T-cell proliferation and alters cytokine expression
Glatiramer acetate ^{11-13,15-17}	First-line disease-modifying therapy	More frequent awakenings and daytime somnolence; increased anxiety and irritability	Not available	Partly due to an increase in anti-inflammatory cytokines (IL-4 and IL-10) through activation of the Th-2 cell pathway of immunity
Natalizumab ^{18,19}	Second-line disease-modifying therapy	Improvement in fatigue, daytime sleepiness, and depression	Not available	Monoclonal antibody against the α -4 subunit of α -4 β -1 integrin that inhibits the ability of activated T cells to migrate across the blood-brain barrier into the CNS

Source: Adapted from Brass et al.²
MS: multiple sclerosis; IL: interleukin; CNS: central nervous system.

Table 2. Symptomatic medications with potential effects on sleep.

Medication	Indication in MS	Effects	Polysomnographic data	Mechanism of action
Methylprednisolone ⁶⁻⁸	Acute relapse	Insomnia	Decreased REM sleep	Decreased cytokine cascade, activation of T cells, and ability of immune cells to penetrate the CNS
Modafinil	Fatigue	Insomnia	Reduced sleep latency	Unknown
Methylphenidate	Fatigue	Insomnia	REM suppression	Increased catecholamine release and reuptake inhibition
Amantadine	Fatigue	Insomnia	Not available	Presynaptic dopamine releasing agent
Pemoline	Fatigue	None	Not available	CNS stimulant
4-Aminopyridine	Fatigue	Insomnia	Not available	Block of potassium channels in neurons
Baclofen	Spasticity	Sedation	Total sleep time increased and reduced wake after sleep onset	GABA-B receptor agonist
Clonazepam	Spasticity anxiety	Somnolence	Increased total sleep time, reduced sleep latency and wake after sleep onset, increased spindle activity, and reduced REM sleep	GABA-A receptor agonist
Tizanidine	Spasticity	Daytime drowsiness	Improvement in sleep induction and maintenance	Central α -2 adrenoreceptor agonist
SSRI	Depression anxiety	Insomnia or sedation	Decrease total sleep time, increase stage 1 sleep, decrease REM, increase sleep latency, "Prozac eyes," and periodic limb movements	Inhibition of serotonin reuptake
Gabapentin	Pain seizures	Sleepiness	Decreased sleep stage 1, increased sleep stage 3, reduced periodic limb movements, and increased REM sleep	May promote formation of GABA in the CNS
Oxybutynin	Urinary frequency	Sedation	Decreased REM sleep and increased REM sleep latency	Anticholinergic agent
Cannabis-based medicinal extracts ²⁰⁻³²	Spasticity bladder dysfunction central neuropathic pain	Improved sleeping difficulty and sleep quality, diminished awakenings, and sleepiness	Not available	Inhibition of smooth muscle contraction, interaction with the cholinergic receptor system and/or synergism with anticholinergic medication, and analgesic properties

Source: Adapted from Brass et al.²
MS: multiple sclerosis; SSRI: selective serotonin reuptake inhibitors; REM: rapid eye movement; CNS: central nervous system; GABA: gamma-amino-butyric acid.

Tabella 2 e 3. Effetti sul sonno di vari farmaci in pazienti con MS

Source: "Sleep disorders in patients with multiple sclerosis". Brass SD, Duquette P, Proulx-Therrien J, Auerbach S. S

Secondo alcuni studi l'interferon-beta avrebbe un ruolo negativo sulla continuità del sonno nelle fasi precoci del trattamento [74]. In mancanza di dati sull'effetto del farmaco dopo un uso prolungato, lo studio di Rocchi et al [75] pubblicato nel 2020 ha valutato l'impatto dell'interferon-beta sul profilo del sonno in pazienti con SM dopo almeno sei mesi di trattamento. Tale valutazione è stata effettuata indagando la qualità del sonno tramite il Pittsburgh Quality Index (PSQI) e il profilo del sonno tramite registrazione actigrafica. I risultati dimostrano una differenza nei pattern actigrafici tra pazienti in trattamento cronico con IFN- β ed i controlli sani; inoltre, durante le notti dopo la somministrazione di IFN, i pazienti avevano un'efficienza del sonno ridotta, una latenza di addormentamento più lunga ed un più alto numero di risvegli rispetto alle notti senza farmaco. In conclusione, l'INF potrebbe contribuire ad un'alterazione del profilo del sonno [75].

Un altro studio di Rocchi et al. [76] pubblicato quest'anno, è il primo a valutare gli effetti sul sonno del dimetilfumarato. Sono stati valutati i pattern del sonno tramite actigrafia e qualità del sonno tramite PSQI in un gruppo di 20 pazienti con SM-RR in trattamento con dimetilfumarato per almeno sei mesi e nel gruppo controllo di soggetti sani. I risultati mostrano alterazioni dei pattern actigrafici nei pazienti in trattamento rispetto ai controlli, ma comunque nel range di normalità. In base a questo studio il dimetilfumarato non influenza significativamente il profilo del sonno [76].

In relazione ai pochi studi effettuati, sono necessarie ulteriori sperimentazioni per indagare l'effetto dei farmaci utilizzati nella SM sul sonno.

1.4 SCOPO DELLO STUDIO

Il siponimod è un farmaco di recente utilizzo, basti pensare che la sua commercializzazione è avvenuta nel Maggio 2020. A differenza degli altri farmaci sperimentati finora, sarebbe in grado di ritardare la progressione della disabilità nei pazienti con SM-SP consolidata. Gli studi su tale farmaco sono pochi e in particolare non ne esiste nessuno che ne valuti gli effetti sul sonno. Lo scopo di questo studio è quindi di andare ad indagare l'impatto del siponimod sul sonno, andandone a valutare la qualità e la macrostruttura prima della somministrazione e dopo un periodo di almeno un mese dall'inizio del trattamento.

2. MATERIALI E METODI

2.1 CAMPIONE

Sono stati reclutati pazienti in trattamento al centro Sclerosi Multipla della Clinica Neurologica dell'Azienda Ospedaliera Universitaria Ospedali Riuniti di Ancona nel corso di otto mesi (agosto 2021-marzo 2022). I criteri di inclusione sono stati:

- Età compresa tra i 45 e 50 anni;
- Forma di SM secondariamente progressiva;
- Durata della malattia ≥ 7 anni;
- Expanded Disability Status Scale (EDSS) < 7 [77];
- Inizio programmato del trattamento con siponimod.

Sono stati esclusi pazienti che successivamente alla prima valutazione hanno contratto infezioni, hanno avuto un peggioramento dei sintomi, cambio di farmaci o integratori, diagnosi di altre condizioni mediche o modifiche dello stile di vita come un cambio dell'attività lavorativa che possono influenzare la struttura e qualità del sonno.

2.2 valutazione della qualità del sonno: PSQI

La qualità del sonno è stata valutata tramite la *Pittsburgh Sleep Quality Index* (PSQI), un questionario autosomministrato che valuta la qualità del sonno nel mese precedente alla sua compilazione [78]. La scala è composta da diciannove domande di autovalutazione e cinque facoltative alle quali deve rispondere il compagno di letto o di stanza e che non entrano comunque nel punteggio totale, ma servono solo come informazione clinica.

Le diciannove domande sono raggruppate in sette item composti, valutati su una scala da 0 a 3, che sommati danno il punteggio globale del PSQI, che può andare da 0 a 21: più il punteggio è elevato, maggiore è la compromissione del sonno; un punteggio superiore a 5 è considerato indicativo di presenza di disturbi del sonno. Questi sette item composti rappresentano la qualità soggettiva, la latenza, la durata, l'efficacia abituale, i disturbi del sonno, l'uso di farmaci ipnotici ed i disturbi durante il giorno.

La validità del PSQI è stata confermata da numerosi studi in differenti popolazioni di pazienti [79,80]. In questo studio è stata utilizzata la versione italiana, validata nella popolazione generale ed anche nei pazienti con sclerosi multipla.

Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI)

Indice della qualità del sonno di Pittsburgh

(Istruzioni: rispondere alle domande seguenti sulle abitudini del sonno presenti soltanto durante l'ultimo mese. Scegliere le risposte che caratterizzano con più precisione la maggioranza dei giorni; delle notti dello scorso mese).

1. A che ora della sera era solito coricarsi durante il mese passato?

Ora di coricarsi abituale: _____

2. Quanto tempo (in minuti) ci ha messo solitamente per addormentarsi ogni sera?

Numero di minuti: _____

3. A che ora della mattina si è solitamente alzato durante il mese passato?

Ora di alzarsi abituale: _____

4. Quante ore per notte ha realmente dormito durante il mese passato?

(Ci può essere una differenza tra ore passate a letto e ore dormite)

Ore di sonno a notte: _____

(Segnare la risposta più appropriata per ognuna delle rimanenti domande.)

5. Quante volte durante lo scorso mese ha avuto problemi di sonno perché...

a) Non riesce ad addormentarsi entro 30 minuti

Non durante l'ultimo mese	0
Meno di una volta alla settimana	1
Una o due volte alla settimana	2
Tre o più volte alla settimana	3

b) Si sveglia durante la notte o presto alla mattina

Non durante l'ultimo mese	0
Meno di una volta alla settimana	1
Una o due volte alla settimana	2
Tre o più volte alla settimana	3

c) Deve alzarsi per usare il bagno

Non durante l'ultimo mese	0
Meno di una volta alla settimana	1
Una o due volte alla settimana	2
Tre o più volte alla settimana	3

d) Non riesce a respirare bene

Non durante l'ultimo mese	0
Meno di una volta alla settimana	1
Una o due volte alla settimana	2
Tre o più volte alla settimana	3

e) Tossisce o russa forte

Non durante l'ultimo mese	0
Meno di una volta alla settimana	1
Una o due volte alla settimana	2
Tre o più volte alla settimana	3

f) Sente troppo freddo

Non durante l'ultimo mese	0
Meno di una volta alla settimana	1
Una o due volte alla settimana	2
Tre o più volte alla settimana	3

g) Sente troppo caldo

Non durante l'ultimo mese	0
Meno di una volta alla settimana	1
Una o due volte alla settimana	2
Tre o più volte alla settimana	3

h) Fa brutti sogni

Non durante l'ultimo mese	0
Meno di una volta alla settimana	1
Una o due volte alla settimana	2
Tre o più volte alla settimana	3

i) Ha dolore

Non durante l'ultimo mese	0
Meno di una volta alla settimana	1
Una o due volte alla settimana	2
Tre o più volte alla settimana	3

j) Altri motivi (specificare)

Non durante l'ultimo mese	0
Meno di una volta alla settimana	1
Una o due volte alla settimana	2
Tre o più volte alla settimana	3

6. Come caratterizzerebbe complessivamente la qualità del suo sonno durante il mese passato?

Molto buona	0
Abbastanza buona	1
Abbastanza male	2
Molto male	3

7. Quante volte ha assunto dei farmaci (su prescrizione o acquistati di propria iniziativa) per aiutarsi a dormire durante l'ultimo mese?

Non durante l'ultimo mese	0
Meno di una volta alla settimana	1
Una o due volte alla settimana	2
Tre o più volte alla settimana	3

8. Quante volte durante l'ultimo mese ha trovato difficoltà a rimanere sveglio durante la guida, consumando i pasti o durante attività di vita sociale?

Non durante l'ultimo mese	0
Meno di una volta alla settimana	1
Una o due volte alla settimana	2
Tre o più volte alla settimana	3

9. Durante l'ultimo mese quanto era serio il problema di mantenere sufficiente entusiasmo per assolvere i propri doveri?

Nessun problema	0
Soltanto un problema leggero	1
Un problema	2
Un problema molto serio	3

10. Ha un compagno di letto o di stanza?

(Questa domanda non assegna nessun punto per il punteggio totale).

Nessun compagno di letto/di stanza	<input type="checkbox"/>
Partner/compagno di stanza in un'altra camera	<input type="checkbox"/>
Partner nella stessa stanza, ma non nello stesso letto	<input type="checkbox"/>
Partner nello stesso letto	<input type="checkbox"/>

Se ha un compagno di letto/di stanza chiedere a lui/lei quante volte durante il mese passato ha.....

a) Russato forte

Non durante l'ultimo mese	0
Meno di una volta alla settimana	1
Una o due volte alla settimana	2
Tre o più volte alla settimana	3

b) Avuto lunghe pause tra gli atti respiratori mentre è addormentato

Non durante l'ultimo mese	0
Meno di una volta alla settimana	1
Una o due volte alla settimana	2
Tre o più volte alla settimana	3

c) Movimenti di torsione e di scatti delle gambe mentre è addormentato

Non durante l'ultimo mese	0
Meno di una volta alla settimana	1
Una o due volte alla settimana	2
Tre o più volte alla settimana	3

d) Episodi di disorientamento o confusione durante il sonno

Non durante l'ultimo mese	0
Meno di una volta alla settimana	1
Una o due volte alla settimana	2
Tre o più volte alla settimana	3

e) Altre forme di agitazione mentre dorme; descriva per favore

Non durante l'ultimo mese	0
Meno di una volta alla settimana	1
Una o due volte alla settimana	2
Tre o più volte alla settimana	3

Buysse DJ, Reynolds CF 3rd, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. "The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research." *Psychiatry Res.* 1989 May;28(2):193-213.

A Chesson, K Hartse, WM Anderson, D Davila, S Johnson, M Littner, M Wise and J Rafecas. "Practice parameters for the evaluation of chronic insomnia: an American Academy of Sleep Medicine report. Standards of Practice Committee of the American Academy of Sleep Medicine." *Sleep* 23 (2000), pp. 237-241.

MJ Sateia, K Doghranji, PJ Hauri and CM Morin. "Evaluation of chronic insomnia: an American Academy of Sleep Medicine review." *Sleep* 23 (2000), pp. 243-308.

SCORING INSTRUCTIONS FOR THE PITTSBURGH SLEEP QUALITY INDEX:

The Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) contains 19 self-rated questions and 5 questions rated by the bed partner or roommate (if one is available). Only self-rated questions are included in the scoring. The 19 self-rated items are combined to form seven "component" scores, each of which has a range of 0-3 points. In all cases, a score of "0" indicates no difficulty, while a score of "3" indicates severe difficulty. The seven component scores are then added to yield one "global" score, with a range of 0-21 points, "0" indicating no difficulty and "21" indicating severe difficulties in all areas.

Scoring proceeds as follows:

Component 1: Subjective sleep quality

Examine question #6, and assign scores as follows:

Response	Component 1 score
"Very good"	0
"Fairly good"	1
"Fairly bad"	2
"Very bad"	3

Component 1 score: _____

Component 2: Sleep latency

1. Examine question #2, and assign scores as follows:

Response	Score
≤15 minutes	0
16-30 minutes	1
31-60 minutes	2
> 60 minutes	3

Question #2 score: _____

2. Examine question #5a, and assign scores as follows:

Response	Score
Not during the past month	0
Less than once a week	1
Once or twice a week	2
Three or more times a week	3

Question #5a score: _____

3. Add #2 score and #5a score

Sum of #2 and #5a: _____

4. Assign component 2 score as follows:

Sum of #2 and #5a	Component 2 score
0	0
1-2	1
3-4	2
5-6	3

Component 2 score: _____

Component 3: Sleep duration

Examine question #4, and assign scores as follows:

Response	Component 3 score
> 7 hours	0
6-7 hours	1
5-6 hours	2
< 5 hours	3

Component 3 score: _____

Component 4: Habitual sleep efficiency

1. Write the number of hours slept (question #4) here: _____

2. Calculate the number of hours spent in bed:

Getting up time (question #3): _____

Bedtime (question #1): _____

Number of hours spent in bed: _____

3. Calculate habitual sleep efficiency as follows:

(Number of hours slept/Number of hours spent in bed) X 100 = Habitual sleep efficiency (%)

(_____ / _____) X 100 = %

4. Assign component 4 score as follows:

Habitual sleep efficiency %	Component 4 score
> 85%	0
75-84%	1
65-74%	2
< 65%	3

Component 4 score: _____

Component 5: Step disturbances

1. Examine questions #5b-5j, and assign scores for each question as follows:

Response	Score
Not during the past month	0
Less than once a week	1
Once or twice a week	2
Three or more times a week	3
5b score:	_____
5c score:	_____
5d score:	_____
5e score:	_____
5f score:	_____
5g score:	_____
5h score:	_____
5i score:	_____
5j score:	_____

2. Add the scores for questions #5b-5j:

Sum of #5b-5j: _____

3. Assign component 5 score as follows:

Sum of #5b-5j	Component 5 score
0	0
1-9	1
10-18-4	2
19-27	3

Component 5 score: _____

Component 6: Use of sleeping medication

Examine question #7 and assign scores as follows:

Response	Component 6 score
Not during the past month	0
Less than once a week	1
Once or twice a week	2
Three or more times a week	3

Component 6 score: _____

Component 7: Daytime dysfunction

1. Examine question #8, and assign scores as follows:

Response	Score
Never	0
Once or twice	1
Once or twice each week	2
Three or more times each week	3

Question#8 score: _____

2. Examine question #9, and assign scores as follows:

Response	Score
No problem at all	0
Only a very slight problem	1
Somewhat of a problem	2
A very big problem	3

Question #9 score: _____

3. Add the scores for question #8 and #9:

Sum of #8 and #9: _____

4. Assign component 7 score as follows:

Sum of #8 and #9	Component 7 score
0	0
1-2	1
3-4	2
5-6	3

Component 7 score: _____

Global PSQI Score

Add the seven component scores together:

Global PSQI Score: _____

2.3 valutazione dell' insonnia: ISQ

È stata indagata la presenza di insonnia tramite l'*Insomnia symptom questionnaire* (ISQ). L'ISQ è un questionario di autovalutazione composto da tredici item, ideato per identificare l'insonnia [81]. Le domande si basano sui criteri per l'insonnia primaria del DSM-IV dell'American Psychiatric Association e sono coerenti con i criteri diagnostici di ricerca (RDC) dell'American Academy of Sleep Medicine (AASM) [82]. Le risposte a ciascun item sono disposte su scala ordinale; gli item da 1 a 5 valutano la presenza, frequenza, gravità e durata di sintomi relativi al sonno mentre gli item da 6 a 13 valutano quanto questi disturbi influiscono sulle attività diurne. L'esito finale dell'ISQ è ottenuto attraverso una risposta dicotomica (sì/no) a tre criteri (sintomi del sonno, durata e compromissione diurna) che infine si traduce in presenza o assenza di insonnia.

La validità del ISQ è stata confermata principalmente da due studi [81,82]. In questo studio è stata utilizzata la versione italiana.

Insomnia Symptom Questionnaire - ISQ

Se lei ha provato qualcuno di questi sintomi durante il mese scorso per favore indichi con un cerchietto il numero corrispondente alla risposta più appropriata così da farci comprendere come il suo sonno interferisce con la sua vita quotidiana.

	Durante lo scorso mese lei ha avuto	Mai	Non lo so	Raramente, meno di 1 volta a settimana	Alcune volte, 1-2 volte a settimana	Frequentemente, 3-4 volte a settimana	Sempre 5-7 volte a settimana	Per quanto tempo è durato
1	Difficoltà ad addormentarsi	0	1	2	3	4	5	...settimane ...mesi ...anni
2	Difficoltà a dormire una volta addormentato	0	1	2	3	4	5	...settimane ...mesi ...anni
3	Numerosi risvegli durante la notte	0	1	2	3	4	5	...settimane ...mesi ...anni
4	La sensazione che il suo sonno non vada bene	0	1	2	3	4	5	...settimane ...mesi ...anni
5	La sensazione che il suo sonno non sia riposante	0	1	2	3	4	5	...settimane ...mesi ...anni
	Durante lo scorso mese			Per niente	Un pochino	Moderatamente	Molto	Estremamente
6	Quanto l'hanno disturbata i suoi problemi di sonno?			0	1	2	3	4
7	I suoi problemi di sonno hanno influito sulle sue performance lavorative?			0	1	2	3	4
8	I suoi problemi di sonno hanno influito sulla sua vita sociale?			0	1	2	3	4
9	I suoi problemi di sonno hanno influito su alcuni ambiti importanti della sua vita?			0	1	2	3	4
10	I suoi problemi di sonno hanno influito sul suo umore e lei è più irritabile?			0	1	2	3	4
11	I suoi problemi di sonno hanno influito sulla sua capacità di concentrazione?			0	1	2	3	4
12	I suoi problemi di sonno la fanno sentire più stanca ed affaticata?			0	1	2	3	4
13	Quanto si sente assonnata durante il giorno?			0	1	2	3	4

2.4 valutazione della sonnolenza: ESS

È stata utilizzata la *Epworth sleepiness scale* (ESS) che ha lo scopo di misurare il livello generale di sonnolenza diurna [83]. È una scala di autovalutazione in cui il paziente deve indicare la probabilità di addormentarsi nelle situazioni quotidiane riportate negli otto items. Il risultato è la semplice somma dei punteggi. Un punteggio superiore a 10 è indicativo di eccessiva sonnolenza diurna.

EPWORTH SLEEPINESS SCALE (ESS) *

· **Che probabilit**

ità ha di appisolarsi o di addormentarsi nelle seguenti situazioni, indipendentemente dalla sensazione di stanchezza?

La domanda si riferisce alle usuali abitudini di vita nell'ultimo periodo.

Qualora non si sia trovato di recente in alcune delle situazioni elencate sotto, provi ad immaginare come si sentirebbe.

· **Usi la seguente scala per scegliere il punteggio più adatto ad ogni situazione:**

0 = non mi addormento mai

1 = ho qualche probabilità di addormentarmi

2 = ho una discreta probabilità di addormentarmi

3 = ho un'alta probabilità di addormentarmi

Situazioni

a. Seduto mentre leggo |____| **b.** Guardando la TV |____| **c.** Seduto, inattivo in un luogo

pubblico (a teatro, ad una conferenza) |____| **d.** Passeggero in automobile, per un'ora senza

sosta |____| **e.** Sdraiato per riposare nel pomeriggio, quando ne ho l'occasione |____| **f.**

Seduto mentre parlo con qualcuno. |____| **g.** Seduto tranquillamente dopo pranzo, senza

avere bevuto alcoolici |____|

h. In automobile, fermo per pochi minuti nel traffico |____| **SOMMA** |____|

2.5 valutazione del rischio di OSAS: QUESTIONARIO DI BERLINO

Il questionario di Berlino è stato utilizzato per valutare la presenza di OSAS. È un questionario di autosomministrazione e si compone di dieci domande divise in tre categorie relative alla presenza e gravità del russamento, alla frequenza della sonnolenza diurna e alla presenza di obesità o ipertensione. Ogni categoria può essere positiva o negativa in base alla somma dei punteggi delle risposte fornite definendo il paziente ad alto (≥ 2 categorie positive) o basso (≤ 1 categorie positive) rischio di OSAS.



SCEGLIERE LA RISPOSTA GIUSTA AD OGNI DOMANDA

CATEGORIA 1

1. Sei solito russare?
 - A. Sì
 - B. No
 - C. Non so
2. Se russi: il tuo russare è:
 - A. Leggermente più forte della respirazione
 - B. Più forte di chi parla
 - C. Più forte del parlare
 - D. Molto alto - può essere ascoltata in stanze adiacenti
3. Ti capita di russare:
 - A. Quasi ogni giorno
 - B. 3-4 volte a settimana
 - C. 1-2 volte a settimana
 - D. 1-2 volte al mese
 - E. Mai o quasi mai
4. Il tuo russare ha mai disturbato altre persone?
 - A. Sì
 - B. No
 - C. Non so
5. Qualcuno ha notato che interrompi la respirazione durante il sonno?
 - A. Quasi ogni giorno
 - B. 3-4 volte a settimana
 - C. 1-2 volte a settimana
 - D. 1-2 volte al mese
 - E. Mai o quasi mai

CATEGORIA 2

6. Quante volte ti senti stanco o affaticato dopo il sonno notturno?
 - A. Quasi ogni giorno
 - B. 3-4 volte a settimana
 - C. 1-2 volte a settimana
 - D. 1-2 volte al mese
 - E. Mai o quasi mai
7. Durante il giorno, ti senti stanco, affaticato o svegliato?
 - A. Quasi ogni giorno
 - B. 3-4 volte a settimana
 - C. 1-2 volte a settimana
 - D. 1-2 volte al mese
 - E. Mai o quasi mai
8. Ti sei mai appisolato o addormentato durante la guida di un veicolo?
 - A. Sì
 - B. No

In caso affermativo:
9. Con quale frequenza si verifica il problema?
 - A. Quasi ogni giorno
 - B. 3-4 volte a settimana
 - C. 1-2 volte a settimana
 - D. 1-2 volte al mese
 - E. Mai o quasi mai

CATEGORIA 3

10. Hai la pressione alta?
 - A. Sì
 - B. No
 - C. Non lo so

Categorie e punteggio:

Categoria 1: punti 1, 2, 3, 4, 5.	Categoria 2: articoli 6, 7, 8 (il punto 9 va osservato separatamente).	Categoria 3: articolo 10
Punto 1: se 'Sì', assegnare 1 punto Punto 2: se 'C' o 'D' è la risposta, assegnare 1 punto Punto 3: se 'A' o 'B' è la risposta, assegnare 1 punto Punto 4: se 'A' è la risposta, assegnare 1 punto Punto 5: se 'A' o 'B' è la risposta, assegnare 2 punti Categoria 1 è positivo se il punteggio totale è di 2 o più punti	Punto 6: se 'A' o 'B' è la risposta, assegnare 1 punto Punto 7: se 'A' o 'B' è la risposta, assegnare 1 punto Punto 8: se 'A' è la risposta, assegnare 1 punto Categoria 2 è positivo se il punteggio totale è di 2 o più punti	Categoria 3 è positivo se la risposta al punto 10 è 'Sì'

Ad alto rischio OSAS: 2 o più categorie positive
 Basso rischio OSAS: 1 o nessuna categoria considerata positiva

** Nikolaus C. Netzer, MD; Riccardo A. Stoohs, MD; Cordula M. Netzer; Kathryn Clark; and Kingman P. Strohl, MD: Using the Berlin Questionnaire To Identify Patients at Risk for the Sleep Apnea Syndrome. ANN INTERN MED. 5 October 1999; 131(7):485-491
 *** Gross JB, Bachenberg KL, Benumof JL, Caplan RA, Connis RT, Cote CJ, Nickinovich DG, Prachand V, Ward DS, Weaver EM, Ydens L, Yu S: Practice guidelines for the perioperative management of patients with obstructive sleep apnea: A report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Management of Patients with Obstructive Sleep Apnea. ANESTHESIOLOGY 2006; 104:1081-93.

2.6 valutazione della presenza di RLS

è stata valutata la presenza la presenza di RLS tramite i criteri diagnostici essenziali sviluppati e approvati dall'International Restless Legs Syndrome Study Group [84].

- Presenza di desiderio impellente di muovere le gambe, spesso associato a parestesie o disestesie;
- I sintomi sono esacerbati dal riposo o dall'inattività;
- I sintomi scompaiono parzialmente o totalmente con il movimento;
- I sintomi compaiono o peggiorano durante il riposo notturno o prima di addormentarsi;
- I sintomi non sono attribuibili ad altre condizioni sottostanti.

2.7 Esame actigrafico

L'actigrafia è una metodica che permette un monitoraggio protratto della condizione di movimento del soggetto [85]. Si basa sul presupposto che un individuo si muova molto in condizione di veglia, poco durante il sonno. L'actigrafo è uno strumento di facile utilizzo, simile ad un orologio in grado di registrare i movimenti del soggetto a livello di un'estremità corporea come polso o caviglia. Terminata l'acquisizione, il segnale registrato dall'actigrafo viene elaborato automaticamente e in seguito alla classificazione dei periodi di sonno e di veglia è possibile derivare parametri relativi all'andamento del sonno.



Figura 8. Philips Respironics Actiwatch

I partecipanti hanno indossato un actigrafo sul polso non dominante (*Philips Respironics Actiwatch Spectrum o Philips Respironics Actiwatch-2*) per sette giorni consecutivi.

Abbiamo preso in considerazione i seguenti parametri del sonno:

- *Time in bed (TIB)*: tempo in minuti trascorso a letto;
- *Sleep onset latency (SOL)*: intervallo in minuti compreso tra lo spegnimento della luce e l'inizio del sonno;
- *Total sleep time (TST)*: tempo totale in minuti compreso tra l'inizio e la fine del sonno;
- *Wake after sleep onset (WASO)*: insieme dei momenti di veglia avvenuti durante il sonno totale;
- *Sleep efficiency percentage (SE%)*: rapporto tra tempo effettivo di sonno e tempo trascorso a letto, moltiplicato per 100;
- *Number of wake episodes (NA)*: numero totale di risvegli durante il sonno.

Funzionamento dell'Actiwatch

- Indicatore eventi: consente al paziente di segnalare un evento (quando vanno a letto e quando si svegliano);
- Tenere premuto il pulsante per due secondi;
- Il software segnala l'evento sull'actogramma per una facile visualizzazione.

Al termine della settimana, ciascun paziente ha restituito il dispositivo e si è proceduto con il recupero e salvataggio dei dati: l'actigrafo permette di visualizzarli in forma di actogramma selezionando la casella "Avvia actogramma".

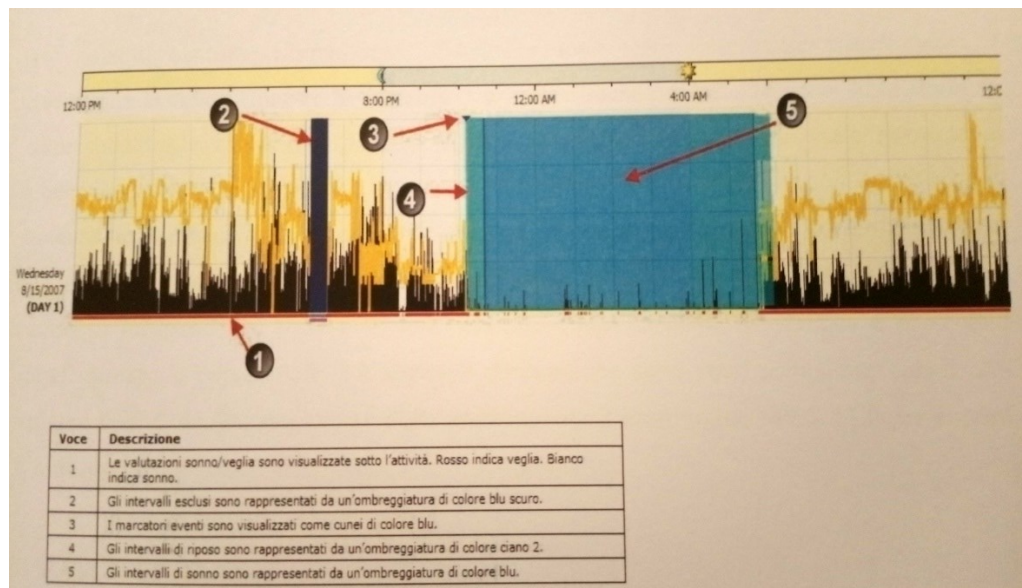


Figura 9. Legenda actogramma

L'actogramma è una visualizzazione grafica della distribuzione dei periodi di riposo e di attività di un soggetto nel corso della giornata.

Sull'actogramma è possibile visualizzare:

- L'attività, rappresentata da barre nere verticali;
- I dati relativi alla luce bianca, rappresentati dalla linea gialla;
- Gli intervalli di sonno, rappresentati in blu mentre quelli di semplice riposo in ciano;
- Gli intervalli esclusi, rappresentati in blu scuro.

Ai pazienti è stato chiesto di indossare regolarmente l'actigrafo durante le loro attività quotidiane e di mantenere il loro abituale ritmo sonno-veglia; inoltre è stato richiesto loro di non fare riposini a meno che non fosse loro abitudine (più di due volte alla settimana). Sono stati esclusi dall'analisi del sonno riposi durante il giorno o alla sera. A Tutti i pazienti è stato consegnato un diario del sonno in cui riportare il più precisamente possibile gli orari in cui spegnevano la luce, in cui la riaccendevano e ogni momento in cui si alzavano dal letto.

La registrazione actigrafica è stata effettuata due volte per ogni paziente: la prima precedentemente all'inizio del trattamento con siponimod e la seconda successivamente ad almeno un mese di trattamento con esso.

Lo studio è stato approvato dal Comitato Etico dell'Università Politecnica delle Marche. Tutti i partecipanti o loro caregivers hanno firmato il consenso informato, in accordo con la Dichiarazione di Helsinki.

2.8 Analisi statistica

Abbiamo analizzato il campione dividendolo in due gruppi: pre trattamento e post trattamento con siponimod.

Abbiamo sintetizzato come variabili continue età, punteggio nella scala PSQI e nei suoi subsets, ESS, EDSS, punteggio al BQ (categoria 1, 2 e 3), TIB, SOL, TST, WASO, SE%, e NA. Dopo aver testato la

distribuzione normale delle variabili con il test di Kolmogorov-Smirnov abbiamo presentato le variabili con distribuzione normale come media e deviazione standard (SD) e le variabili con distribuzione non normale come mediana ed intervallo interquartile (IQR).

Data la dimensione del campione abbiamo effettuato i confronti tra variabili usando test non parametrici, in particolare, trattandosi dello stesso gruppo di soggetti testati in due tempi diversi, il Wilcoxon Signed-Rank Test per misure ripetute.

ISQ, RLS sono state raccolte come variabili dicotomiche e presentate con numero e percentuale. Il confronto tra i due gruppi è stato poi effettuato con il test del chi quadrato.

L'analisi statistica è stata effettuata con il software IBM SPSS statistic versione 25 per Mac OS.

3. RISULTATI

Le caratteristiche demografiche dei soggetti sono raccolte in Tabella 4.

Il nostro campione era costituito da 6 soggetti, di cui due femmine e 4 maschi (sesso femminile 30%) e l'età media del campione era di 52,5 anni (deviazione standard, DS 5,16).

Tutti i pazienti erano affetti dalla forma secondariamente progressiva di sclerosi multipla, con una durata di malattia media di 16,4 anni (DS 7,63) e il valore medio nella scala di disabilità era 5 (DS 1,24).

Sei pazienti erano stati trattati con altri farmaci modificanti la terapia prima di siponimod (n=2 fingolimod, n=2 copaxone, n=1 dimetilfumarato), sospesi al momento della valutazione iniziale dei pazienti.

Due pazienti (30%) erano in terapia con farmaci potenzialmente ipnoinducenti.

Tra i sintomi correlati alla sclerosi multipla lamentati dai pazienti il più comune era la disfunzione sfinterica (n=5, 83%), seguito da spasticità e dolore (n=4, 66%).

Paziente	1	2	3	4	5	6
Sesso	M	F	F	M	M	M
Età (anni)	60	57	53	50	47	48
Durata SM (anni)	15	26	7	12	4	22
Terapia precedente	Fingolimod	Copaxone	Copaxone	Fingolimod	/	Dimetilfumarato
EDSS	4	4	4	5,5	6,5	6,5
Spasticità /dolore/ disfunzione sfinterica	Disfunzione sfinterica	Spasticità dolore	Disfunzione sfinterica	Spasticità dolore Disfunzione sfinterica	Spasticità dolore Disfunzione sfinterica	Spasticità dolore Disfunzione sfinterica
Ipnoinducente	No	Sì	No	No	No	Sì
Durata tp siponimod (giorni)	199	141	111	164	68	35

Tabella 4: caratteristiche demografiche del campione

Abbiamo poi confrontato le caratteristiche ipniche dei pazienti tra il tempo zero e il controllo post inizio terapia (Tabella 5). Il tempo medio

tra la prima valutazione e la successiva dopo inizio terapia è stato di 120 giorni (DS 61).

Variabile	Pre trattamento	Post trattamento	p
ESS (\pmSD)	7,17 (\pm 4,07)	7,50 (\pm 5,47)	0,72
ISQ = presente (n, %)	1 (17%)	1 (17%)	0,97
RLS = presente (n, %)	2 (33,3%)	2 (33,3%)	0,97
BQ categoria 1 (\pmSD)	0,33 (\pm 0,82)	0,50 (\pm 0,55)	0,56
BQ categoria 2 (\pmSD)	0,67 (\pm 0,82)	0,33 (\pm 0,52)	0,16
BQ categoria 3 (\pmSD)	0,00 (\pm 0,00)	0,00 (\pm 0,00)	1
PSQI (\pmSD)	6,6 (\pm 1,23)	6,5 (\pm 1,03)	0,98

Sleep quality (±SD)	1,00 (±0,63)	1,17 (±0,48)	0,32
Sleep latency (±SD)	1,17 (±0,75)	0,83 (±0,41)	0,16
Sleep duration (±SD)	0,83 (±0,41)	0,67 (±0,52)	0,56
Sleep efficiency (±SD)	0,67 (±1,21)	0,67 (±1,21)	1,00
Sleep disturbances (±SD)	1,17 (±0,41)	1,33 (±0,52)	0,32
Use of sleep medication (±SD)	1,00 (±1,55)	0,83 (±1,17)	0,66
Daytime dysfunction (±SD)	0,83 (±0,41)	0,83 (±0,41)	1,00
TIB (±SD), min	480,33 (±94,12)	562,00 (±132,58)	0,11
TST (±SD), min	416,67 (±90,37)	451,00 (±79,64)	1,00
SOL (±SD), min	21,55 (± 29,43)	28,37 (± 27,12)	0,11
WASO (±SD), min	29,67 (± 1,95)	59,55 (± 14,16)	0,11

SE% (±SD), %	87,34 (± 6,66)	82,23 (± 5,23)	0,11
NA (±SD)	42,94 (± 32,87)	65,71 (± 54,67)	0,29

Tabella 5. confronto variabili actigrafiche e punteggio alle scale del sonno pre e post trattamento

Abbreviations: EDSS= Expanded Disability Status Scale; PSQI= Pittsburgh Sleep Quality Index; FSS= Fatigue Severity Scale; TIB= Time in bed; SOL= Sleep onset latency; TST= Total sleep time; WASO=Wake after sleep onset; SE%= Sleep efficiency; NA= Number of awakenings; SD= Standard Deviation; IQR= Interquartile Range.

4. DISCUSSIONE

In questo studio abbiamo valutato i parametri, la qualità e la presenza di disturbi del sonno in pazienti in trattamento con siponimod paragonandoli a quelli degli stessi pazienti precedentemente all'assunzione del farmaco, fungendo essi stessi da gruppo controllo.

Non abbiamo rilevato differenze significative dei punteggi PSQI. Gli score sono di poco elevati sia prima che dopo il trattamento con siponimod: una ridotta qualità del sonno è frequente nei pazienti con SM, soprattutto nella forma secondariamente progressiva dove sono numerosi i fattori che possono influire, come spasticità e disturbi urinari, di cui soffre la maggior parte dei partecipanti allo studio. Inoltre non è stata rilevata nessuna differenza significativa nei punteggi della ESS per la valutazione della sonnolenza, ISQ per definire la presenza di insonnia e questionario di Berlino per valutare il rischio di OSAS e nessuna variazione nelle risposte ai criteri diagnostici per RLS; quindi nessuno dei sintomi e disturbi del sonno valutati tramite le scale è insorto successivamente alla terapia con siponimod e qualora presenti lo erano già alla prima valutazione.

I risultati non dimostrano una differenza statisticamente significativa dei pattern actigrafici tra i due controlli, quindi il siponimod non sembra modificare il profilo del sonno.

Nei pazienti con SM i disturbi del sonno sono quattro volte più frequenti rispetto la popolazione generale [86]. alcuni studi effettuati utilizzando la polisonnografia hanno evidenziato come i pazienti con sclerosi multipla presentino alterazioni sia a livello di macro- che di micro-struttura del sonno, con un elevato numero di risvegli notturni, un tempo elevato di veglia dopo l'addormentamento e una ridotta efficienza di sonno [87,88]. I disturbi più frequenti sono l'insonnia, i disturbi motori

del sonno e i disturbi respiratori del sonno [70]. Questi si manifestano con eccessiva sonnolenza diurna, alterazioni del tono dell'umore, riduzione della concentrazione, della memoria e problemi relazionali. Inoltre possono peggiorare altri sintomi propri della SM come la fatica, il dolore cronico e il deterioramento cognitivo contribuendo al carico complessivo della malattia. l'impatto negativo delle alterazioni del sonno è sia a livello fisico che mentale e si traduce in una riduzione della qualità di vita [89]. Al contrario, una buona qualità del sonno può contribuire alla riduzione dei sintomi invalidanti e favorire, attraverso l'espressione genica finemente regolata dal ciclo sonno-veglia, i processi di rimielinizzazione da parte degli oligodendrociti e dei loro precursori [57,58]. Dunque, è necessario indagare la presenza di disturbi del sonno al fine di una gestione ottimale del paziente. A tal proposito è bene conoscere anche le cause che possono determinare una scarsa qualità del sonno come la durata e severità della malattia, comorbidità, lesioni localizzate di aree del SNC coinvolte nella regolazione del sonno, sintomi cronici della SM e farmaci tra cui anche i DMTs [89]. Solo recentemente, pochi studi sono stati condotti per indagare l'effetto di questi farmaci sul sonno [73].

Il siponimod è l'ultimo DMTs entrato in commercio. Un farmaco molto promettente approvato per la SM secondariamente progressiva. Come dimostrano i pochi studi attuali, il siponimod potrebbe rallentare la progressione della disabilità fisica e migliorare la funzione cognitiva in uno stadio avanzato di malattia [53,90].

Lo scopo del nostro studio è quello di valutare il ruolo del siponimod sul sonno di pazienti con SM-SP. Questa forma di malattia è caratterizzata da segni e sintomi che si mantengono o peggiorano nel tempo, senza che ci siano più veri e propri periodi di remissione e da un accumulo di disabilità nel tempo. I partecipanti allo studio presentano sintomi cronici che possono inficiare la qualità del sonno, come

spasticità, disfunzione vescicale e dolore. Per valutare l'impatto del farmaco sul sonno si è scelto di fare una valutazione actigrafica e tramite scale prima dell'inizio della terapia (T0) con siponimod e un controllo (T1) ad almeno un mese da essa. Per minimizzare l'effetto sul sonno di nuovi fattori oltre al farmaco, abbiamo chiesto ai partecipanti di mantenere le stesse abitudini quotidiane dal T0 al T1. Sono stati selezionati i pazienti che in questo intervallo di tempo non hanno cambiato i farmaci assunti, non hanno avuto infezioni o un peggioramento dei sintomi e non hanno cambiato lavoro o svolto nuove attività che avrebbero potuto influire sul sonno.

Il nostro studio ha comunque dei limiti; il maggiore è la dimensione del campione, che non permette di fornire risultati definitivi. Inoltre, in nessuno dei pazienti è stato condotto uno studio poligrafico o polisonnografico per individuare strumentalmente disturbi del sonno. Un'ulteriore limitazione è che non tutti i controlli sono stati effettuati dopo lo stesso periodo di tempo dall'inizio della terapia.

5. CONCLUSIONI

La sclerosi multipla è una patologia a decorso cronico ed è la prima causa non traumatica di disabilità neurologica nel giovane adulto. Da qualche anno si sta cercando non solo di gestire i sintomi della malattia, ma anche di modificarne il decorso e rallentarne la progressione. Una buona qualità del sonno può contribuire non solo a ridurre i sintomi della malattia, ma ha un ruolo fondamentale anche nei processi di recupero strutturale e funzionale. I disturbi del sonno, così come un sonno di scarsa qualità, sono molto comuni nei pazienti con sclerosi multipla, ma restano spesso sotto-diagnosticati nonostante l'accertata importanza del ruolo del sonno. Nei pazienti con SM è opportuno valutare il sonno tramite un'attenta anamnesi e la somministrazione di

questionari standardizzati. In caso di sospetto clinico l'actigrafo può essere utilizzato per la valutazione dei pattern del sonno essendo una metodica di facile utilizzo e non invasiva. La qualità ed efficienza del sonno dovrebbe essere presa in considerazione come elemento discriminante nella scelta dei DMTs per attuare una terapia personalizzata. Da qualche anno si sta valutando l'impatto dei DMTs sul sonno, ma sono necessari ulteriori studi e una migliore conoscenza affinché la qualità del sonno possa essere un criterio nella scelta del trattamento.

Ciò che emerge dal nostro studio è che il siponimod non altera la struttura e qualità del sonno, ma ulteriori studi a lungo termine e su un campione di maggiori dimensioni sono necessari per confermare tali risultati. È importante acquisire maggiori conoscenze sugli effetti del siponimod perché è un farmaco che potrebbe rallentare la progressione del deterioramento fisico e cognitivo anche nelle fasi avanzate di malattia.

6. BIBLIOGRAFIA

- [1] Karussis D., *The diagnosis of multiple sclerosis and the various related demyelinating syndromes: A critical review*, Journal of Autoimmunity, Volumes 48–49, Pag. 134, 2014.
- [2] Garg N, Smith TW. *An update on immunopathogenesis, diagnosis, and treatment of multiple sclerosis*. Brain Behav. Set. 2015.
- [3] Ontaneda et al., *Deep grey matter injury in multiple sclerosis: a NAIMS consensus statement*. Brain, ago. 2021.
- [4] Doshi A, Chataway J., *Multiple sclerosis, a treatable disease*. Clin Med (Lond), dic. 2016.
- [5] Zajicek J., *Multiple sclerosis. Diagnosis, Medical Management and Rehabilitation*. Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry vol. 70,3 , 2001.
- [6] Atlas of MS 2020 – Epidemiology report.
- [7] L'epidemiologia per la sanità pubblica. Istituto superiore della sanità, 2018.
- [8] Gourraud PA, Harbo HF, Hauser SL, Baranzini SE., *The genetics of multiple sclerosis: an up-to-date review*. Immunol Rev., lug. 2012.
- [9] Ramagopalan SV, Dobson R, Meier UC, Giovannoni G., *Multiple sclerosis: risk factors, prodromes, and potential causal pathways*. Lancet Neurol., lug. 2010.
- [10] Ebers GC, Daumer M., *Natural history of MS*. Eur J Neurol., set. 2008.
- [11] Hollenbach JA, Oksenberg JR., *The immunogenetics of multiple sclerosis: A comprehensive review*. J Autoimmun., Nov. 2015.
- [12] Sawcer S. et al., *International Multiple Sclerosis Genetics Consortium. A high-density screen for linkage in multiple sclerosis*. Am J Hum Genet., set. 2005.

- [13] International Multiple Sclerosis Genetics Consortium, *Multiple sclerosis genomic map implicates peripheral immune cells and microglia in susceptibility*. Science, Set. 2019 .
- [14] Lundmark F. et al. *Variation in interleukin 7 receptor alpha chain (IL7R) influences risk of multiple sclerosis*. Nat Genet., set. 2007.
- [15] Maier LM. Et al., *IL2RA genetic heterogeneity in multiple sclerosis and type 1 diabetes susceptibility and soluble interleukin-2 receptor production.*, PLoS Genet., gen. 2009 .
- [16] Gregory AP et al., *TNF receptor 1 genetic risk mirrors outcome of anti-TNF therapy in multiple sclerosis*. Nature, ago. 2012.
- [17] Steri M, Orrù V, Idda ML. et al., *Overexpression of the Cytokine BAFF and Autoimmunity Risk*. N Engl J Med., apr. 2017.
- [18] Manousaki D, Dudding T, Haworth S. et al., *Low-Frequency Synonymous Coding Variation in CYP2R1 Has Large Effects on Vitamin D Levels and Risk of Multiple Sclerosis*. Am J Hum Genet., ago. 2017.
- [19] Khankhanian P, Gourraud PA, Lizee A, Goodin DS., *Haplotype-based approach to known MS-associated regions increases the amount of explained risk*. J Med Genet., set. 2015.
- [20] Goodin DS, Khankhanian P, Gourraud PA, Vince N., *The nature of genetic and environmental susceptibility to multiple sclerosis*. PLoS One., mar. 2021.
- [21] Lazaros B. et al., *Environmental risk factors and multiple sclerosis: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses*. The Lancet Neurology, Volume 14, Issue 3, 2015.
- [22] Noseworthy JH. , *Progress in determining the causes and treatment of multiple sclerosis*. Nature, giu. 1999.
- [23] Ascherio A, Munger KL., *Environmental risk factors for multiple sclerosis. Part I: the role of infection*. Ann Neurol., apr. 2007.

- [24] Fujinami RS et al. *Amino acid homology between the encephalitogenic site of myelin basic protein and virus: mechanism for autoimmunity*. Science, 1985.
- [25] Fox, E. J., *Immunopathology of multiple sclerosis*. Neurology, 2004.
- [26] Hammond SR et al., *The age-range of risk of developing multiple sclerosis: evidence from a migrant population in Australia*. Brain, 2000.
- [27] Karadottir R et al., *Neurotransmitter receptors in the life and death of oligodendrocytes*. Neuroscience, 2007.
- [28] Constantinescu CS, Tani M, Ransohoff RM et al., *Astrocytes as antigen-presenting cells: expression of IL-12/IL-23*. J Neurochem., Gen. 2005.
- [29] Bebo BF Jr, Yong T, Orr EL, et al., *Hypothesis: a possible role for mast cells and their inflammatory mediators in the pathogenesis of autoimmune encephalomyelitis*. J Neurosci Res., ago. 1996.
- [30] Aloisi F., *Immune function of microglia*. Glia, nov. 2001.
- [31] Fox J, *Immunopathology of multiple sclerosis*. Neurology, 2004.
- [32] Frohman EM et al. *Multiple Sclerosis-The Plaque and Its Pathogenesis*. N Engl J Med., 2006.
- [33] Smith KJ et al. *The pathophysiology of multiple sclerosis: the mechanisms underlying the production of symptoms and the natural history of the disease*. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci, 1999.
- [34] Reddy H et al. *Evidence for adaptive functional changes in the cerebral cortex with axonal injury from multiple sclerosis*. Brain, 2000.
- [35] Robbins e Contran. *“Le basi patologiche delle malattie”*. IX edizione, Vol.2, 2017.
- [36] A. Seitun, E. Favale, C. Loeb , *“Neurologia di Fazio Loeb”*, V edizione, vol.2, 2019.

- [37] Lucchinetti C. et al., *Heterogeneity of multiple sclerosis lesions: implications for the pathogenesis of demyelination*. Ann Neurol., giu. 2000 .
- [38] Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, et al. *Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions*. Neurology, lug. 2014.
- [39] A. H. Ropper, R. H. Brown, “*Principi di Neurologia*”, VIII edizione, McGraw-Hill, 2005, p.851
- [40] Walsh P et al. *The clinical role of evoked potentials*. J Neurol. Neurosurg. Psychiatry, 2005.
- [41] Gallo, A., Tedeschi, G. *Neuroradiologia e sclerosi multipla*. In: Nocentini, U., Caltagirone, C., Tedeschi, G. (eds) *I disturbi neuropsichiatrici nella sclerosi multipla*, 2011.
- [42] E. Le Page et al., *Oral versus intravenous high-dose methylprednisolone for treatment of relapses in patients with multiple sclerosis (COPOUSEP): a randomised, controlled, doubleblind, non-inferiority trial*. Lancet, set.2015.
- [43] Cortese I et al., *Evidence-based guideline update: Plasmapheresis in neurologic disorders*. Neurology, 2011.
- [44] Yong W et al., *Interferon beta in the treatment of multiple sclerosis Mechanisms of action*. Neurology, 1998.
- [45] Dhib-Jalbut S. *Mechanism of action of interferons and glatiramer acetate in multiple sclerosis*. Neurology, 2002.
- [46] Confavreux, C. et al. *Oral teriflunomide for patients with relapsing multiple sclerosis (TOWER): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial*. The Lancet Neurology, 2015.
- [47] Rudick R et al. *Natalizumab: bench to bedside and beyond*. JAMA neurology, 2014.
- [48] katzung B.G., Trevor A.J., *Farmacologia generale e clinica*. X edizione.

- [49] Graf J. et al., *Ocrelizumab for treatment of multiple sclerosis*. Nervenarzt. 2020.
- [50] Chaudhry BZ, Cohen JA, Conway DS. *Sphingosine 1-phosphate receptor modulators for the treatment of multiple sclerosis*. Neurotherapeutics, 2017.
- [51] Kappos L, Li DK, Stüve O, Hartung HP et al., *Safety and Efficacy of Siponimod (BAF312) in Patients with RelapsingRemitting Multiple Sclerosis: Dose-Blinded, Randomized Extension of the Phase 2 BOLD Study*. JAMA Neurol., set. 2016.
- [52] Selmaj K, Li DK, Hartung HP, Hemmer B, Kappos L et al. *Siponimod for patients with relapsingremitting multiple sclerosis (BOLD): an adaptive, dose-ranging, randomised, phase 2 study*. Lancet Neurol., ago. 2013.
- [53] Kappos L, Bar-Or A. et al., *EXPAND Clinical Investigators. Siponimod versus placebo in secondary progressive multiple sclerosis (EXPAND): a double-blind, randomised, phase 3 study*. Lancet. Mar. 2018.
- [54] www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mayzent-epar-product-information_it.pdf
- [55] <http://www.treccani.it/enciclopedia/sonno.it>
- [56] Fisiologia medica. Vol. 1 - F. Conti – Libro - Edi. Ermes - | IBS.
- [57] Cirelli C, Gutierrez CM, Tononi G *Extensive and divergent effects of sleep and wakefulness on brain gene expression*. Neuron., gen. 2004.
- [58] M. Bellesi, M. Pfister-Genskow, S. Maret, S. Keles, G. Tononi, e C. Cirelli, *Effects of sleep and wake on oligodendrocytes and their precursors*, J. Neurosci., vol. 33, n. 36, pagg. 14288–14300, set. 2013
- [59] Chamberlain KA, Nanesco SE, Psachoulia K, Huang JK., *Oligodendrocyte regeneration: Its significance in myelin replacement*

and neuroprotection in multiple sclerosis. Neuropharmacology. Nov. 2016.

[60] Ryo Ohtomo et al., *Molecular Mechanisms of Oligodendrocyte Regeneration in White Matter-Related Diseases*. Int J Mol Sci., Giu. 2018.

[61] Wilkins A, Majed H, Layfield R, Compston A, Chandran S., *Oligodendrocytes promote neuronal survival and axonal length by distinct intracellular mechanisms: a novel role for oligodendrocyte-derived glial cell line-derived neurotrophic factor*. J Neurosci., giu. 2003.

[62] Moyon, S.; Dubessy, A.L.; Aigrot, M.S. et al. *Demyelination causes adult CNS progenitors to revert to an immature state and express immune cues that support their migration*. J. Neurosci., 2015.

[63] Patrikios, P.; Stadelmann, C.; Kutzelnigg et al., *Remyelination is extensive in a subset of multiple sclerosis patients*. Brain J. Neurol., 2006.

[64] Kuhlmann T., Miron V., Cui Q. et al., *Differentiation block of oligodendroglial progenitor cells as a cause for remyelination failure in chronic multiple sclerosis*. Brain J. Neurol. , 2008.

[65] M. B. Dash, C. L. Douglas, V. V. Vyazovskiy, C. Cirelli, e G. Tononi, *Long-term homeostasis of extracellular glutamate in the rat cerebral cortex across sleep and waking states*. J. Neurosci., vol. 29, n. 3, pagg. 620–629, gen. 2009.

[66] Stevens B, Porta S, Haak LL, Gallo V, Fields RD., *Adenosine: a neuron-glia transmitter promoting myelination in the CNS in response to action potentials*. Neuron., gen.2002.

[67] C. Simon, M. Götz, e L. Dimou, *Progenitors in the Adult Cerebral Cortex: Cell Cycle Properties and Regulation by Physiological Stimuli and Injury*. Glia, vol. 59, pagg. 869–81, giu. 2011.

- [68] Gregg C, Shikar V, Larsen P et al. *White matter plasticity and enhanced remyelination in the maternal CNS*. J Neurosci., 2007.
- [69] Buratti L, Iacobucci DE, Viticchi G, Falsetti L, Lattanzi S, Pulcini A, Silvestrini M. *Sleep quality can influence the outcome of patients with multiple sclerosis*, Sleep Med., vol. 58, pagg. 56–60, giu. 2019
- [70] Braley TJ, Chervin RD. *A practical approach to the diagnosis and management of sleep disorders in patients with multiple sclerosis*. Ther Adv Neurol Disord., nov. 2015.
- [71] A. Federico, C. caltagirone, L. Provinciali, G.tedeschi , “Neurologia pratica”, pagg 313,317,319.
- [72] Veauthier C, Paul F. *Sleep disorders in multiple sclerosis and their relationship to fatigue*. Sleep Med., gen. 2014.
- [73] G. Lanza, R. Ferri, R. Bella, e L. Ferini-Strambi. *The impact of drugs for multiple sclerosis on sleep*. Mult. Scler., vol. 23, n. 1, pagg. 5–13, 2017.
- [74] S. Koyanagi e S. Ohdo. *Alteration of intrinsic biological rhythms during interferon treatment and its possible mechanism*. Mol. Pharmacol., vol. 62, n. 6, pagg. 1393–1399, dic. 2002.
- [75] Rocchi C, Pulcini A, Vesprini C, Totaro V, Viticchi G, Falsetti L, Danni MC, Bartolini M, Silvestrini M, Buratti L. *Sleep in multiple sclerosis patients treated with interferon beta: an actigraphic study*. Neurol Res., set. 2020.
- [76] Rocchi C, Lombardi L, Broggi S, Danni MC, Lattanzi S, Viticchi G, Falsetti L, Bartolini M, Silvestrini M, Buratti L. *Impact of dimethylfumarate on sleep in multiple sclerosis patients: an actigraphic study*. CNS Neurol Disord Drug Targets., Mag. 2022.
- [77] S. Meyer-Moock, Y.-S. Feng, M. Maeurer, F.-W. Dippel, e T. Kohlmann, *Systematic 84 literature review and validity evaluation of the Expanded Disability Status Scale (EDSS) and the Multiple Sclerosis*

Functional Composite (MSFC) in patients with multiple sclerosis. BMC Neurol, vol. 14, pag. 58, mar. 2014.

[78] D. J. Buysse, C. F. Reynolds, T. H. Monk, S. R. Berman, e D. J. Kupfer, *The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research.* Psychiatry Res, vol. 28, n. 2, pagg. 193–213, mag. 1989.

[79] Grandner MA, et al., *Criterion validity of the Pittsburgh Sleep Quality Index: Investigation in a non-clinical sample.* Sleep Biol Rhythms, 2006.

[80] J. Backhaus, K. Junghanns, A. Broocks, D. Riemann, e F. Hohagen, *Test-retest reliability and validity of the Pittsburgh Sleep Quality Index in primary insomnia.* J Psychosom Res, vol. 53, n. 3, pagg. 737–740, set. 2002

[81] Okun M.L., Kravitz H.M., Sowers M.F., Moul D.E., Buysse D.J., Hall M. *Psychometric Evaluation of the Insomnia Symptom Questionnaire: A Self-report Measure to Identify Chronic Insomnia.* J. Clin. Sleep Med., 2009.

[82] De Chiara, L., Mazza, C., Ricci et al., *The Relevance of Insomnia in the Diagnosis of Perinatal Depression: Validation of the Italian Version of the Insomnia Symptom Questionnaire.* International journal of environmental research and public health, 2021.

[83] Johns MW. *A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale.* Sleep. Dic. 1991.

[84] Allen RP, Picchiatti D, Hening WA, Trenkwalder C, Walters AS, Montplaisi J; *Restless Legs Syndrome Diagnosis and Epidemiology workshop at the National Institutes of Health; International Restless Legs Syndrome Study Group.* Restless legs syndrome: diagnostic criteria, special considerations, and epidemiology. A report from the

restless legs syndrome diagnosis and epidemiology workshop at the National Institutes of Health. Sleep Med., mar. 2003.

[85] Littner M, Kushida CA, Anderson WM et al. *Standards of Practice Committee of the American Academy of Sleep Medicine. Practice parameters for the role of actigraphy in the study of sleep and circadian rhythms: an update for 2002*. Sleep. Mag. 2003.

[86] H. M. Bøe Lunde et al., *Poor Sleep in Patients with Multiple Sclerosis*, PLoS One, vol. 7, n. 11, nov. 2012.

[87] Kaynak H, Altıntaş A, Kaynak D, et al. *Fatigue and sleep disturbance in multiple sclerosis*. Eur J Neurol., dic.2006.

[88] Ferini-Strambi L, Filippi M, Martinelli V, et al. *Nocturnal sleep study in multiple sclerosis: correlations with clinical and brain magnetic resonance imaging findings*. J Neurol Sci, set. 1994.

[89] Merlino G, Fratticci L, Lenchig C, et al. *Prevalence of 'poor sleep' among patients with multiple sclerosis: an independent predictor of mental and physical status*. Sleep Med., gen. 2009.

[90] Benedict RHB, Tomic D, Cree BA, Fox R, Giovannoni G. et al. *Siponimod and cognition in secondary progressive multiple sclerosis: EXPAND secondary analyses*. Neurology, dic. 2020.

RINGRAZIAMENTI

Vorrei dedicare questo spazio a tutte le persone che mi hanno accompagnata in questo percorso.

Ringrazio il Prof.re Silvestrini per i preziosi insegnamenti e per avermi dato la possibilità di concludere questo percorso.

Un ringraziamento sentito va alla Dott.ssa Buratti che mi ha accolto facendomi sentire subito parte del suo team e mi ha guidata nella realizzazione di questo lavoro con competenza, entusiasmo e grande umanità.

Ringrazio la Dott.ssa Rocchi, la Dott.ssa Broggi e il Dott. Tiberi per avermi aiutato in questo lavoro, per la costante disponibilità e i consigli dati.

Non ci sono le parole giuste per ringraziare la mia mamma, il mio papà e mio fratello Luigi, ma questo traguardo è un po' anche il loro. Grazie per esserci e averci creduto sempre.

Ringrazio tutti i miei nonni per l'infinito amore che mi hanno donato e ringrazio nonna Domenica anche per essersi assicurata sempre che portassi un po' di casa con me infilando una lasagna o un cuscino all'uncinetto in valigia.

Ringrazio tutta la mia grande famiglia. Tutti i miei zii per avermi sempre sostenuta, i miei cugini per essere un modello da seguire e per tutti i consigli e l'incoraggiamento nei momenti di sconforto. Grazie per tutte le feste passate insieme, sono state la ricarica più grande.

Grazie a Cinzia e Giuseppe che mi hanno fatto sentire a casa e anche un po' in vacanza dal primo momento in cui ci siamo conosciuti.

Un ringraziamento speciale va a tutti i compagni di università che sono diventati gli amici più cari: Camilla, Irene, Elena, Giorgia e Letizia avete reso tutti questi anni più divertenti e più semplici.

Carla meriterebbe una sezione a parte. Grazie per essere stata la migliore compagna di studio in assoluto, compagna di avventure e di follie, per essere la mia persona. Grazie per non aver infranto la promessa di arrivare qui insieme.

Grazie a Miriana e Giorgia per essere state le migliori coinquiline, per avermi regalato momenti indimenticabili nella nostra quotidianità e un'amicizia oltre le mura della nostra casa.

Grazie agli amici di sempre, soprattutto a Lucia e Schasa per esserci sempre state nonostante la distanza.

Grazie a Linda, la prima persona che ho conosciuto qui e che mi sembra di conoscere da sempre. Grazie per il tempo che mi hai sempre dedicato nonostante tutto e per aver sempre fatto il tifo per me.

Dulcis in fundo, ringrazio Nicolò che ha detto “ma perché ci devi mettere pure a me tra i ringraziamenti?”. Grazie a te per essermi accanto anche nei momenti difficili e per aver condiviso con me tutto questo.

Grazie a tutti!