



UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE
FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA

Corso di Laurea in Medicina e Chirurgia

**FINGOLIMOD NELLA SCLEROSI MULTIPLA:
IMPATTO SUI DISTURBI DEL SONNO**

Relatore: Chiar.mo

**PROF. MAURO
SILVESTRINI**

Tesi di Laurea di:

MARIANNA NICOLI

Correlatore: Chiar.ma

**DOTT.SSA LAURA
BURATTI**

A.A. 2020/2021

INDICE

1. INTRODUZIONE	1
1.1 SCLEROSI MULTIPLA	1
1.1.1 Cenni storici	1
1.1.2 Epidemiologia	2
1.1.3 Eziologia e fattori di rischio	6
1.1.4 Patogenesi	11
1.1.5 Elementi di anatomia patologica	14
1.1.6 Dalla patologia alla clinica	15
1.1.7 Decorsi clinici	16
1.1.8 Clinica	20
1.1.9 Indagini di laboratorio e strumentali	26
1.1.10 Diagnosi	28
1.1.11 Valutazione della disabilità	32
1.1.12 Terapia	34
1.2 SONNO E SCLEROSI MULTIPLA	43
1.2.1 Il sonno	43
1.2.2 Impatto del sonno sull'andamento di malattia	44
1.2.3 I disturbi del sonno nella sclerosi multipla	46
1.3 FARMACI, SONNO E SCLEROSI MULTIPLA	54
1.4 SCOPO DELLO STUDIO	57
2. MATERIALI E METODI	58
2.1 CAMPIONE	58
2.2 VALUTAZIONE DELLA QUALITA' DEL SONNO: PSQI	59
2.3 ESAME ACTIGRAFICO	68
2.4 ANALISI STATISTICA	71
3. RISULTATI	72
4. DISCUSSIONE	74
5. CONCLUSIONI	77
6. BIBLIOGRAFIA	78

1. INTRODUZIONE

1.1 SCLEROSI MULTIPLA

La *sclerosi multipla* (SM) è una patologia infiammatoria cronica a patogenesi autoimmunitaria, che colpisce la mielina del sistema nervoso centrale. Nell'ambito delle malattie demielinizzanti rappresenta la patologia più frequente. (1)

Le conseguenze di questa malattia sono una progressiva diminuzione delle funzioni motorie e la disabilità. Più di due milioni di persone in tutto il mondo risultano affette da questa patologia, che colpisce preferenzialmente soggetti giovani: la SM è considerata infatti la principale causa di invalidità nei giovani adulti. Da ciò si evince la grande importanza che ha sul piano socio-sanitario. (1) (2)

1.1.1 Cenni storici

Le prime documentazioni della patologia risalgono alla prima metà del XIX secolo: si ricorda in particolare il lavoro di Jean Cruveilhier, che nel 1835 descrisse un caso di SM in una giovane donna. Successivamente Robert Carswell nel 1838 ne fece una descrizione anatomico-patologica. Singolare è la vicenda di Augusto d'Esté, figlio illegittimo di Giorgio III d'Inghilterra, affetto da SM, che descrisse minuziosamente nei suoi diari personali l'evolversi della patologia, che in lui esordì nel 1822. (1) (3)

Ma è del 1868 la prima chiara descrizione scientifica, compiuta da *Jean Martin Charcot* nel corso di una serie di lezioni tenute alla Salpêtrière di Parigi. A lui si deve l'individuazione di una triade clinica, la cosiddetta "triade di Charcot" (nistagmo, parola scandita, tremore essenziale), che secondo lui poteva essere considerata patognomica della malattia. In seguito a tale lavoro la SM iniziò ad essere considerata e studiata come una patologia distinta e complessa. (1) (2)

All'inizio del XX secolo fu messo a punto l'utilizzo dei mezzi di contrasto in ambito anatomico-patologico e ciò permise a Dawson nel 1916 di descrivere le placche di degenerazione mielinica, lesioni tipiche della malattia. A metà degli anni '30 si iniziò a comprendere che la patologia non dipendeva da tossine o agenti infettivi estrinseci, ma che aveva caratteristiche autoimmunitarie. Dopo la Seconda Guerra Mondiale venne abbandonata del tutto l'ipotesi di una tossina estrinseca e gli studi immunologici sulla SM presero piede definitivamente.

Negli anni '70 e '80 si svilupparono le tecniche di risonanza magnetica: ciò permise per la prima volta di ottenere una mappatura delle lesioni su pazienti viventi e diede un importante contributo all'approccio diagnostico alla patologia. (2)

1.1.2 Epidemiologia

Si stima che la prevalenza globale della malattia sia di 36 persone ogni 100.000 abitanti, dunque 2,8 milioni di persone nel mondo sarebbero affette da sclerosi multipla. Tuttavia, questi dati sono probabilmente sottostimati, a causa della mancanza di dati aggiornati provenienti da alcuni Paesi e alle differenti possibilità di accesso all'assistenza sanitaria nelle varie aree del mondo. (3)

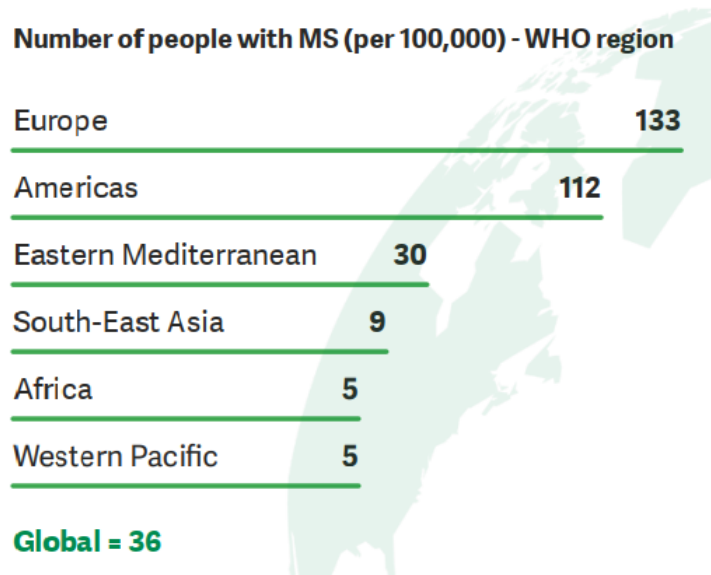


Figura 1.1 Prevalenza MS nelle regioni OMS. Fonte: Atlas of MS 3rd edition 2020, MS International Federation

Numerosi studi hanno dimostrato che la prevalenza della malattia non è uniforme, ma varia con la *latitudine*: coloro che vivono in Paesi vicini all'equatore presentano un rischio più basso di sviluppare la malattia; al contrario, il rischio aumenta man mano che ci si allontana dall'equatore e si procede verso latitudini maggiori, sia nell'emisfero Nord che nell'emisfero Sud. La prevalenza di malattia è maggiore nel Nord America, nel Nord Europa, in Nuova Zelanda e in Australia del Sud; invece, è inferiore nelle regioni tropicali e sub-tropicali. (3)

Si è ipotizzato che questa relazione tra latitudine e epidemiologia dipenda da una differente esposizione alla luce solare nelle varie regioni del mondo: le popolazioni che vivono a latitudini maggiori sono meno esposte alla luce del sole e dunque presentano livelli più bassi di vitamina D.

Un'ulteriore spiegazione potrebbe emergere dagli studi riguardanti la differente distribuzione degli aplotipi del DNA mitocondriale, tramite cui sono state ricostruite le migrazioni dell'homo sapiens fuori dal continente africano. Si è visto che l'aplotipo prevalentemente associato alla sclerosi multipla nel Nord Europa è l'aplotipo J/T, che originerebbe dalle popolazioni che 30.000 anni fa sono migrate dall'Africa al medio Oriente (Anatolia e Persia sono regioni ad alta prevalenza di SM), per poi diffondersi in Europa, Asia, Siberia e America. Con le glaciazioni queste popolazioni sono state quasi del tutto distrutte e le poche superstiti si sono rifugiate in aree più calde, in particolare in Arabia. Successivamente (3-4000 anni fa) sarebbero avvenute le migrazioni definitive nelle aree del Nord Europa, tornate fresche e temperate: ciò spiegherebbe l'alta prevalenza della malattia in queste regioni. (1)

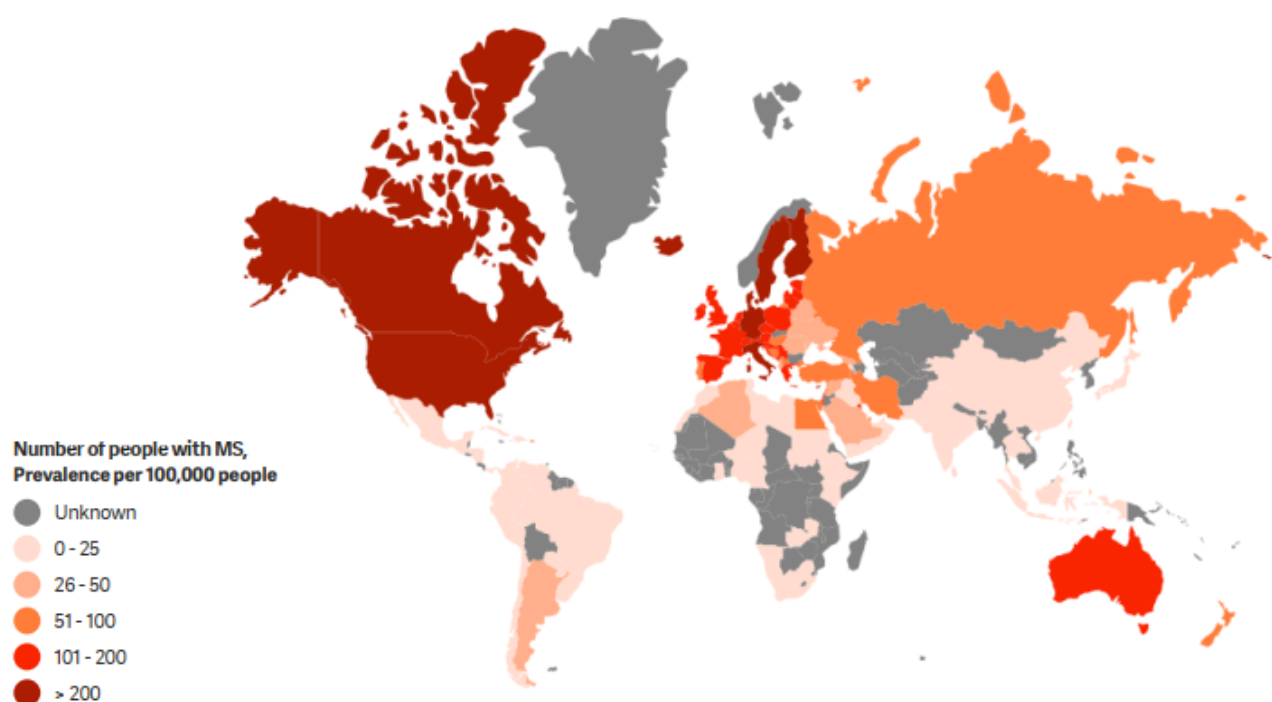


Figura 1.2 Prevalenza globale della SM. Fonte: Atlas of MS 3rd edition 2020, MS International Federation.

Per quanto riguarda l'Europa, il *Barometro europeo* pubblicato dalla “European MS Platform” (EMSP) nel 2020 stima che vi siano più di 1,2 milioni di persone affette da SM in Europa, considerando i dati provenienti da 35 Paesi, inclusa la Federazione Russa. (4)



Figura 1.3 Persone con SM in Europa (x 1000). Fonte: Barometro della Sclerosi Multipla 2021, AIMS

Secondo quanto riportato da AIMS sul “Barometro della sclerosi multipla 2021”, in Italia dovrebbero esserci circa 130.000 persone con SM, con un’incidenza di 6 nuovi casi all’anno ogni 100.000 abitanti. La prevalenza media di malattia è stimata intorno ai 210 casi per 100.000 abitanti. All’interno del Paese vi sono delle eccezioni: in particolare la Sardegna presenta un’incidenza di 12 casi/anno/100.000 persone e un dato di prevalenza di oltre 390 casi per 100.000 abitanti. Complessivamente l’Italia si configura come una Paese a prevalenza medio-alta per questa patologia. (5)

Regione	Popolazione residente al 1 gennaio 2021 (fonte ISTAT)*	Prevalenza della SM (numero totale di casi) stimata al 1 gennaio 2021	Incidenza della SM (numero nuovi casi) stimata nel 2021
Piemonte	4.273.210	9.110	260
Valle D'Aosta	123.895	260	8
Liguria	1.509.805	3.240	90
Lombardia	9.966.992	21.150	600
Trentino	1.078.460	2.270	65
Veneto	4.852.453	10.290	290
Friuli	1.198.753	2.530	75
Emilia Romagna	4.445.549	9.370	270
Marche	1.501.406	3.190	90
Toscana	3.668.333	7.820	220
Umbria	865.013	1.860	55
Lazio	5.720.796	12.300	345
Campania	5.679.759	12.090	340
Abruzzo	1.285.256	2.730	80
Molise	296.547	620	20
Puglia	3.926.931	8.390	235
Basilicata	547.579	1.190	35
Calabria	1.877.728	4.020	115
Sicilia	4.840.876	10.390	290
Sardegna	1.598.225	6.400	200
Totale	59.257.566	129.220	3.683

Figura 1.4 Le persone con SM in Italia nel 2021. Fonte: ISTAT www.istat.it

L'incidenza della SM è maggiore nel *sex* femminile, con un rapporto di 2-3/1 a seconda delle casistiche dei vari paesi. (1) Le ragioni di questa differenza di rischio tra uomini e donne sono perlopiù sconosciute. Potrebbero essere coinvolti molti fattori diversi, ad esempio di tipo ormonale e genetico, ma anche differenti esposizioni ambientali, fattori sociali e stili di vita. (3)

L'età media di diagnosi della SM è compresa tra i 30 e i 33 anni. Ciò significa che le persone che ricevono una diagnosi di SM convivranno per decenni con una patologia che può determinare una

disabilità progressiva. Questo differenzia la SM da altre condizioni neurologiche come la demenza o lo stroke, che colpiscono prevalentemente persone in età più avanzata. La SM è infatti considerata la più comune causa neurologica di disabilità per i giovani adulti. (3) Tuttavia la patologia può insorgere a tutte le età, anche se sono rari i casi diagnosticati sotto i 10 anni o dopo i 65 anni. (1)

Si stima che il 2-10% delle persone con SM sviluppi la malattia prima dei 18 anni: questi casi vengono classificati come SM pediatriche. Il *Barometro europeo 2020* della EMSP riporta più di 30.000 casi di MS pediatrica sulla base dei dati forniti da 22 Paesi. I dati al riguardo sono probabilmente sottostimati. (4) La diagnosi di SM nei bambini è più complessa che negli adulti, a causa della frequenza di altre patologie pediatriche che presentano sintomi e caratteristiche simili. Inoltre i pediatri non hanno molta familiarità con questa malattia, in quanto non la attendono nei bambini. (3)

1.1.3 Eziologia e fattori di rischio

La sclerosi multipla è una patologia complessa: ha una probabile patogenesi autoimmunitaria (1) e numerosi fattori ambientali ed epigenetici sembrerebbero giocare un ruolo importante nello sviluppo della malattia, andando ad agire sul terreno di un particolare background genetico individuale. (6)

L'importante contributo dei *fattori genetici* è testimoniato da diversi elementi: si è visto che coloro che hanno un familiare affetto da tale patologia hanno un rischio del 2-4% di sviluppare la sclerosi multipla a loro volta, cioè 10-30 volte maggiore rispetto a quello della popolazione generale, che è circa dello 0,1% (7); una storia familiare di SM viene riportata nel 15-20% dei pazienti; la concordanza tra gemelli monozigoti è del 25-30%, mentre quella tra gemelli dizigoti è del 3-7%. (8)

La suscettibilità a sviluppare la malattia probabilmente deriva dall'interazione tra più geni diversi e molti di questi codificano per molecole coinvolte nella risposta immunitaria. In particolare sono coinvolti i geni del complesso maggiore di istocompatibilità (MHC), che si trovano sul braccio corto del cromosoma 6. Questo gruppo di geni codifica per il sistema degli antigeni leucocitari umani (HLA), che presentano gli antigeni ai linfociti T. La regione HLA del cromosoma 6 è implicata nello sviluppo di centinaia di patologie umane, in particolare molte patologie autoimmuni. (9)

Nel caso della sclerosi multipla, come in altre malattie multifattoriali, non si parla di mutazioni genetiche bensì di *variazioni geniche*, che si riscontrano anche nella popolazione normale. Quando un allele di un gene ha una variazione ed è presente più spesso nei pazienti con sclerosi multipla rispetto a soggetti sani, si dice che l'allele variato è associato alla malattia. Le cause genetiche della sclerosi multipla sono quindi dovute alla presenza di associazioni statistiche tra alleli che presentano delle variazioni. Questo complesso processo genetico composto da calcoli di probabilità statistica è detto *linkage disequilibrium*. (10)

Da più di quarant'anni è nota l'associazione tra la SM e HLA-DR15/HLA-DR16. (11) L'associazione più significativa riguarda l'aplotipo HLA-DRB1*1501: i portatori di questo allele sono tre volte più a rischio di sviluppare la malattia rispetto ai non portatori. (12) Tale aplotipo si riscontra nel 25-30% della popolazione del Nord Europa e degli Stati Uniti. (13)

Sono stati individuati anche altri alleli HLA e non-HLA associati al rischio di malattia o con valenza protettiva. (12) Negli ultimi vent'anni l'introduzione di studi di associazione *genome-wide*¹ ha permesso di identificare numerose varianti geniche associate alla SM. (14) Il primo di questi è stato condotto nel 2007 e ha portato all'identificazione di varianti geniche di minor significato, poste al di fuori della regione MHC, quali gli alleli per IL2RA e IL7RA. (15) Successivi studi GWAS e la metanalisi di Sawcer et al. (16) pubblicata su "Lancet" nel 2014 hanno identificato una dozzina di associazioni, tra cui le regioni geniche di CD58, TYK2, STAT3 e TNFRSF1A. Più di recente un'analisi di 47.429 casi di SM e 68.374 casi controllo ha consentito di completare una dettagliata mappa di riferimento dell'architettura genica della sclerosi multipla. Questa mappa descrive 32 associazioni indipendenti all'interno del complesso maggiore di istocompatibilità, 200 varianti geniche autosomiche non-MHC e un polimorfismo a carico del cromosoma X. (17) Lo studio evidenzia la complessità del contributo genetico alla suscettibilità alla SM, identificando diverse regioni del genoma con molteplici varianti genetiche che svolgono un piccolo ruolo. Inoltre, individua la prima associazione in assoluto di variante genetica nel cromosoma X con la SM, patologia che colpisce principalmente le giovani donne. Gli autori dello studio ritengono di aver incrementato la conoscenza della genetica della SM, affermando che la

¹ Gli *studi di associazione genome-wide* (GWAS – Genome Wide Associated Studies) sono utilizzati per l'individuazione dei geni coinvolti in patologie frequenti. Mirano a studiare l'intero genoma, in relazione alle varianti comuni che possono determinare malattie genetiche. Vengono confrontati i genotipi di grandi gruppi di pazienti non imparentati tra loro con i genotipi dei controlli. Questa tipologia di studi viene applicata sempre più a diverse patologie neurologiche e mira a una comprensione sempre maggiore delle basi genetiche di malattie complesse, in cui diversi fattori genetici e ambientali si combinano per conferire lo stato di malattia. (Fonte: Mullen SA et al. "A neurologist's guide to genome-wide association studies." *Neurology* vol. 72, n.6, pagg. 558-565, Feb 2009)

mappa genomica messa a punto spiegherebbe circa la metà dell'ereditarietà legata alla malattia. I risultati aprono la strada a nuovi livelli di comprensione della suscettibilità genetica alla SM.

Per quanto concerne i *fattori di rischio ambientali*, sono stati individuati diversi argomenti a supporto di un loro importante ruolo patogenetico. Studi di popolazione sulle *migrazioni* supportano l'idea che la SM sia secondaria a esposizioni ambientali. Alcuni di questi studi hanno dimostrato che il rischio di malattia dipende dall'età alla quale avviene la migrazione: soggetti adulti che migrano da regioni a basso rischio verso aree ad alta prevalenza di malattia mantengono invariato il rischio di sviluppare la SM; invece, se il trasferimento avviene durante l'infanzia o l'adolescenza, questi acquisiscono il rischio di malattia di quest'area. Questo cambiamento del rischio suggerisce l'importanza dei fattori ambientali (18) (19). Alcuni studi hanno messo in evidenza vere e proprie epidemie di SM, come quella avvenuta nelle Isole Faroe: qui la malattia ebbe un picco epidemico tra gli anni '40 e '50 del secolo scorso, in coincidenza con l'occupazione di questo territorio da parte delle truppe britanniche, popolazione ad alta prevalenza di malattia. Per spiegare questo fenomeno è stata avanzata l'ipotesi di un ruolo di possibili agenti infettivi. (20)

Sono stati identificati nel tempo numerosi fattori ambientali associati a SM, molti dei quali sembrano interagire con loci genici a rischio, come i geni HLA, incrementando così il rischio di sviluppare la malattia. (13) Tra questi vanno citati in particolare l'infezione da virus di Epstein-Barr (EBV), il deficit di vitamina D, il fumo di sigaretta, l'obesità infantile e la dieta.

Diversamente dai fattori di rischio genetici, alcuni fattori di rischio ambientali possono essere modificati: potrebbero dunque essere considerati in un'ottica di prevenzione primaria, in particolare modo in persone ad alto rischio, come i familiari di persone affette da SM. (21)

Sono numerosi gli *agenti infettivi* per i quali nel corso degli anni è stato ipotizzato un ruolo nella sclerosi multipla: EBV, altri Herpes virus come HHV6, il virus della Parotite, il virus del Morbillo, i Coronavirus e i virus parainfluenzali. (1) Tra questi quello che ha suscitato maggior interesse e per il quale si è prodotta un'estesa letteratura è il virus di Epstein-Barr. (22) Uno studio pubblicato a gennaio 2022 sulla rivista "Science", condotto da un gruppo di ricercatori della Harvard T.H. Chan School of Public Health di Boston, coordinato dal Prof. Alberto Ascherio, ha confermato l'esistenza di un ruolo causale di EBV per la SM. (23) I ricercatori hanno cercato di capire se il virus possa essere considerato un fattore scatenante per la sclerosi multipla. Con questa ricerca viene affermato che avere l'infezione aumenta significativamente il rischio di sviluppare la sclerosi multipla in soggetti suscettibili, nei quali siano presenti altri fattori di rischio già noti. Si tratta del

più ampio studio prodotto sinora sull'argomento: i ricercatori hanno osservato nel tempo 10 milioni di giovani-adulti in servizio nelle forze armate statunitensi. Tra questi, 955 hanno sviluppato la sclerosi multipla durante il periodo di servizio. Andando ad analizzare la storia clinica è emerso che il rischio di malattia è risultato 32 volte superiore nelle persone che avevano contratto EBV; al contrario il rischio non aumentava in seguito ad altre infezioni virali, come quella da Citomegalovirus. Inoltre, a confermare il legame tra infezione da EBV e malattia c'è un altro dato importante: andando a valutare i livelli di danno assonale attraverso un apposito marcatore, la *catena leggera dei neurofilamenti* (NfL) - una sostanza rilasciata nel liquido spinale e nel sangue quando gli assoni sono danneggiati - questi aumentavano solo quando erano rilevabili gli anticorpi anti-EBV. Infatti, sono stati rilevati livelli elevati di NfL dopo la positività a EBV e prima della diagnosi di SM. Invece, nelle persone con SM risultate EBV negative all'inizio dello studio, non si sono trovati livelli di NfL elevati fino a quando sono state infettate da EBV. Chiaramente un'infezione da EBV non significa sviluppo certo di SM, anche perché si tratta di un virus molto comune: si stima che il 95% della popolazione adulta lo abbia contratto. Ciò che aumenta in seguito all'infezione è la probabilità di sviluppare la malattia.

Per spiegare la correlazione tra infezioni virali e rischio di malattia sono stati chiamati in causa diversi meccanismi, ad esempio il *mimetismo molecolare*, secondo il quale parti del virus eliciterebbero una risposta autoimmunitaria reattiva contro componenti del SNC, oppure vi sarebbe anche un danno collaterale al SNC provocato dall'attacco immunitario diretto contro il virus. (22) Nel fenomeno del mimetismo molecolare cloni di linfociti T hanno la capacità di reagire contemporaneamente con i determinanti antigenici sia del virus che della mielina. Linfociti T autoreattivi per proteine specifiche della mielina degli oligodendrociti non vengono del tutto eliminati durante la maturazione timica e dunque possono essere attivati da antigeni estranei cross-reagenti, attraversare la barriera emato-encefalica e provocare danno tissutale. (1)

Di recente, da un punto di vista epidemiologico, si è osservato un aumento dei casi di patologie autoimmuni nei paesi sviluppati. Tale incremento potrebbe essere l'effetto di quello che alcuni studiosi hanno definito *ipotesi igienica*: tale teoria potrebbe riguardare anche la sclerosi multipla, contribuendo a spiegare il ruolo delle infezioni nel favorire la malattia. In particolare, si ipotizza che l'aumento in epoca moderna delle condizioni allergiche e autoimmuni possa essere secondario alla prevenzione o al ritardo di acquisizione di infezioni comunemente contratte nella prima infanzia. (24)

Diversi studi hanno provato ad analizzare il possibile rapporto esistente tra *vitamina D* e probabilità di sviluppo della sclerosi multipla, ma ad oggi questa relazione rimane ancora poco chiara. (25) Sono stati compiuti numerosi studi osservazionali sia nei bambini che negli adulti, che hanno documentato un'associazione tra bassi livelli di vitamina D e un aumentato rischio di sclerosi multipla. (26) È stato osservato un rischio quasi doppio di sviluppare la SM nella prole di madri che presentano bassi valori di vitamina D durante la gravidanza. (27) Tuttavia anche questo risultato è contestato da altri studi, secondo i quali non vi sarebbero evidenze di un'associazione tra livelli di vitamina D neonatale e rischio di malattia. (28) Un lavoro pubblicato nel 2021 da un gruppo di ricercatori italiani dell'Università di Palermo suggerisce che la relazione fra i livelli di vitamina D e il rischio di sviluppare la SM passi attraverso alcune varianti di geni coinvolti nel metabolismo di questa vitamina. Tali varianti conferirebbero dunque una predisposizione genetica sia per un deficit di vitamina D sia per la SM. (29) Negli ultimi anni è stato indagato il possibile effetto benefico di una supplementazione di vitamina D nei pazienti con sclerosi multipla. (30) I risultati sono stati contraddittori: alcuni studi hanno effettivamente confermato una riduzione dell'attività e della gravità della malattia, mentre altri non hanno riportato risultati favorevoli. Al momento non si possono dunque trarre conclusioni definitive sull'argomento.

Un ampio studio caso-controllo ha confermato che il *fumo di sigaretta* è un fattore di rischio per la SM e che vi è una relazione di tipo dose-dipendente: il rischio cresce con l'aumentare dell'intensità e della durata dell'abitudine tabagica. (31) Va aggiunto inoltre che il fumo di sigaretta sembrerebbe incrementare il rischio di sviluppare anticorpi rivolti contro alcuni farmaci impiegati nel trattamento della patologia, inclusi il natalizumab e l'interferon-β. (32) (33)

L'*obesità* durante l'adolescenza e nella prima età adulta è associata a un rischio doppio di sviluppare la SM e questo vale sia per gli uomini sia per le donne. (34) I meccanismi tramite i quali l'obesità sarebbe coinvolta nella patogenesi della SM non sono stati ancora completamente chiariti. Vi sono tre ipotesi, che non si escludono tra loro e parzialmente sovrapponibili: la prima riguarda lo stato di infiammazione cronica di basso grado che ritroviamo negli individui obesi, che comporta aumentati livelli di mediatori dell'infiammazione (35); in secondo luogo l'obesità si associa ad aumentati livelli di leptina, un mediatore connesso con i processi pro-infiammatori (36) (37); infine l'obesità comporta una ridotta biodisponibilità di vitamina D e ciò promuove ulteriormente i processi infiammatori. (38)

Negli ultimi anni è stato studiato il contributo del *microbiota intestinale* allo sviluppo di alcune malattie autoimmuni come la sclerosi multipla. L'ipotesi è che il processo autoimmune possa

sviluparsi nella periferia e sia innescato da fattori ambientali in individui geneticamente predisposti. Nei pazienti con SM è stata osservata una variazione della composizione del microbiota, ovvero una *disbiosi*. Uno studio suggerisce che la caratterizzazione della composizione del microbiota potrebbe essere un valido strumento per la diagnosi di sclerosi multipla. (39) L'ipotesi dei ricercatori è che queste disbiosi potrebbero avere un effetto pro-infiammatorio e disregolatorio sui linfociti umani. I cambiamenti qualitativi e quantitativi del microbiota porterebbero a variazioni nello sviluppo e nella funzione del sistema immunitario. In uno studio giapponese del 2020 sono stati confrontati i microbiomi intestinali nelle diverse fasi della SM, suggerendo che vi potrebbero essere differenze di composizione batterica intestinale in base alla fase di malattia. (40) Uno studio del 2021 condotto su persone con una forma progressiva di malattia mostra come alcune specifiche specie batteriche intestinali siano associate a un peggior andamento clinico. (41)

Nei prossimi anni gli studi di *epigenetica* avranno un ruolo importante per la comprensione del legame tra genetica e esposizioni ambientali. Con il termine epigenetica si intende l'insieme delle modificazioni ereditabili che variano l'espressione genica, senza però alterare la sequenza del DNA. Dunque, si definiscono epigenetici quei cambiamenti che influenzano il fenotipo senza alterare il genotipo. (42) Modificazioni epigenetiche - come la metilazione del DNA e la modificazione post-traduzionale degli istoni - sono state riportate in molti tipi cellulari, incluse cellule del sistema immunitario (come linfociti T CD4+) e del SNC. (43) (44) Non si sa molto di come questi cambiamenti influenzino la suscettibilità alla SM o la sua prognosi. Queste modificazioni epigenetiche sono in parte spiegate dalla genetica e in parte riconducibili a fattori ambientali. I meccanismi epigenetici potrebbero dunque mediare l'effetto delle variazioni geniche e delle esposizioni ambientali, che conducono a un alterato fenotipo cellulare in malattie come la SM. I primi studi al riguardo hanno mostrato alcune differenze tra i pazienti con SM e i controlli in termini di modificazioni epigenetiche. (44) (45) Altri studi hanno messo in evidenza che l'espressione di alcuni micro-RNA (miRNA) sembra essere aumentata in vari tessuti nelle persone con SM e che ciò potrebbe alterare la risposta immunitaria e in definitiva contribuire all'esordio della malattia. (46)

1.1.4 Patogenesi

Il danno tissutale presente nella sclerosi multipla deriva da un'interazione complessa e dinamica tra il sistema immunitario, le cellule della glia (oligodendrociti, astrociti e microglia) e i neuroni. (7)

Un ruolo chiave nella patogenesi è svolto dall'*immunità adattativa*, che comprende i linfociti T e B. (6) L'inflammatione nella SM coinvolge solo il SNC, suggerendo dunque che le cellule T e B vengano reclutate selettivamente da target antigenici specifici (probabilmente autoantigeni) espressi solo nel SNC. Sebbene molti antigeni siano stati proposti come possibili candidati, nessuno di essi ha trovato conferma. (47) (48)

Esiste un dibattito circa il fatto che le risposte immunitarie patogenetiche contro gli autoantigeni del SNC siano *intrinseche* o *estrinseche* al SNC stesso. Secondo il primo modello, l'evento iniziale avrebbe luogo all'interno del SNC e condurrebbe a un rilascio di antigeni verso la periferia; nell'ambito di un ambiente pro-infiammatorio, si genererebbe una reazione autoimmunitaria diretta contro il SNC. Invece, la seconda ipotesi propone che l'evento iniziale avvenga al di fuori del SNC - appunto in maniera estrinseca – ad esempio nel contesto di un'inflammatione sistemica. Ciò porterebbe ad un'aberrante risposta immunitaria diretta contro il SNC. Sono numerosi i meccanismi che potrebbero spiegare l'avvio di questa reazione immunitaria: la reattività tra antigeni microbici e autoantigeni oppure risposte autoimmuni causate da un forte stimolo infiammatorio. Entrambi gli scenari comunque conducono ad un circolo vizioso di eventi: il danno tissutale determina un rilascio di antigeni in periferia, che porta a nuove risposte immunitarie nel tessuto linfoide ed infine si ha l'invasione dei linfociti nel SNC. (6)

Per quanto riguarda il ruolo delle *cellule T*, sia i linfociti T helper CD4+ sia i linfociti T citotossici CD8+ sono stati rinvenuti all'interno delle lesioni della sclerosi multipla: i CD4+ sono più concentrati a livello perivascolare, invece i CD8+ sono ampiamente distribuiti nel parenchima. (49)

Si è visto che in alcune lesioni della SM è molto importante la funzione di produzione degli anticorpi delle cellule della linea B. Però altre funzioni dei linfociti B sembrano essere maggiormente rilevanti in questa patologia, ad esempio il ruolo di presentazione dell'antigene ai linfociti T helper e la produzione di citochine. (7)

Anche le cellule dell'*immunità innata*, cioè le cellule fagocitiche, hanno un ruolo molto importante nella patogenesi della SM. I *macrofagi* promuovono la risposta infiammatoria delle cellule T e B, causando il danno dei tessuti. (6) Anche la *microglia* sembra svolgere un'azione cruciale nella progressione della malattia. Con il termine microglia si indica l'insieme dei macrofagi residenti del SNC, che svolgono un ruolo di supporto nel cervello: essi sorvegliano costantemente il microambiente attraverso processi dinamici, monitorando la corretta funzionalità dei neuroni, assoni e dendriti e fagocitando le cellule morte e i detriti cellulari, allo scopo di mantenere un

ambiente sano. (50) Tuttavia, una loro attivazione può anche contribuire a danneggiare il cervello. Infatti, questa tipologia di cellule è in grado di modulare le proprie risposte sulla base delle esigenze del microambiente, andando a modulare la propria espressione genica. Nel contesto infiammatorio creato dalla SM, la microglia secerne citochine pro-infiammatorie, chemochine, promuove lo stress ossidativo e recluta cellule immunitarie che penetrano nel SNC, attraversando una barriera emato-encefalica compromessa. (51) In sostanza la microglia gioca un ruolo molto complesso nella SM: contribuisce alla demielinizzazione, all'insulto neuronale e sinaptico, ma è anche coinvolta nella risoluzione dell'infiammazione, nel rimodellamento sinaptico, nella neuroprotezione e nella rigenerazione. (52) Uno studio pubblicato sulla rivista "Nature" nel 2021 ha identificato nella proteina C1q (componente 1q del complemento) un mediatore fondamentale dell'attivazione della microglia. (53) Nei modelli sperimentali, quando questa proteina veniva inibita la malattia sembrava rallentare e l'infiammazione ridursi, indicandone un possibile ruolo terapeutico. La speranza è che l'inibizione di C1q possa rappresentare un approccio terapeutico nuovo per ridurre le lesioni croniche attive e fermare la progressione della malattia.

Durante la fase progressiva della SM decresce via via il contributo del sistema immunitario sistemico e la reazione immunitaria si concentra all'interno del SNC. Il danno alla sostanza bianca da focale diventa diffuso, con attivazione della microglia e con infiltrati linfocitari e monocitici. Si riscontra anche un sempre maggiore coinvolgimento della corticale.

Le caratteristiche salienti della patologia della sclerosi multipla sono la perdita neuronale e assonale, la demielinizzazione e la gliosi astrocitaria. In particolare la neurodegenerazione è rilevante, poiché è il principale meccanismo responsabile della disabilità clinica permanente. La perdita assonale si ha acutamente nelle nuove lesioni infiammatorie, ma si verifica anche più lentamente nel tempo nell'ambito delle lesioni da demielinizzazione cronica. I meccanismi che conducono alla perdita assonale potrebbero includere una perdita energetica neuronale connessa a una disfunzione mitocondriale, oppure consistere nella perdita del supporto trofico dato dalla mielina, che conduce a progressivo rigonfiamento e disorganizzazione del citoscheletro. Alcuni di questi meccanismi potrebbero avvenire sia nella fase acuta di malattia che in quella cronica; altri potrebbero interessare solo una delle fasi. (6) Da sottolineare il fatto che l'immunità adattativa, che gioca un ruolo cruciale nella formazione di nuove lesioni della sostanza bianca, risulta invece essere meno importante nei meccanismi di neurodegenerazione che troviamo nella SM progressiva. Questo evidenzia ancora una volta il ruolo patogenetico di primo piano svolto dall'attivazione della microglia. (7)

Oggi tutti questi eventi patogenetici (infiammazione, demielinizzazione, perdita assonale e gliosi) possono essere studiati in vivo tramite tecniche convenzionali e tecniche di imaging più avanzate, ad esempio con valutazioni volumetriche eseguite tramite risonanza magnetica nucleare (RMN) è possibile valutare in vivo la riduzione del volume cerebrale, che riflette la perdita assonale e neuronale. Vengono utilizzati biomarker per RMN in vivo, che riflettono le anomalie patologiche sottostanti in correlazione con l'evoluzione clinica: tutto ciò può essere impiegato nei trial clinici per monitorare l'efficacia dei trattamenti. (6)

1.1.5 Elementi di anatomia patologica

Le lesioni caratteristiche della sclerosi multipla consistono in *placche di demielinizzazione* presenti a livello della sostanza bianca e della sostanza grigia del SNC. Queste lesioni si verificano sullo sfondo di un quadro infiammatorio; gli infiltrati infiammatori delle placche prevedono la presenza di linfociti T e B, macrofagi e plasmacellule. La reazione infiammatoria inizia in sede perivasale, attorno a venule post-capillari e vene. (54) Sebbene le lesioni abbiano una distribuzione randomica all'interno del SNC, alcune parti dell'encefalo e del midollo spinale sono maggiormente interessate: sostanza bianca sotto-corticale e peri-ventricolare, nervi ottici, sostanza bianca cerebellare, tronco encefalico e midollo spinale. (55)

Il processo di demielinizzazione si associa a *attivazione astrocitaria* durante la fase di danno attivo dei tessuti e formazione di cicatrici di *gliosi* all'interno delle lesioni inattive.

Le lesioni della SM possono in parte essere *rimielinizzate* grazie al reclutamento e alla differenziazione delle cellule progenitrici degli oligodendrociti.

Placche di demielinizzazione - perivascolari e confluenti - possono essere visibili anche nella *sostanza grigia*, a livello della corteccia cerebrale e cerebellare, dei nuclei della base e della sostanza grigia del midollo spinale. Sulla corteccia cerebrale è presente anche ampia demielinizzazione corticale subpiale, in particolare durante la fase progressiva della malattia. La demielinizzazione subpiale attiva prevede la formazione di infiltrati infiammatori nella leptomeninge. (54) Oltre ai fenomeni di demielinizzazione, la sostanza grigia è interessata anche da perdita neuronale e atrofia, in particolar modo a livello della corteccia.

Con la progressione della malattia queste alterazioni si associano ad una sempre maggiore atrofia cerebrale. (55)

Microscopicamente, è possibile distinguere lesioni attive, inattive e “placche ombra”.

Le *placche attive* sono densamente popolate da cellule fagocitiche, che sono macrofagi o cellule della microglia attivate. L'attivazione microgliale è maggiormente pronunciata sui bordi delle lesioni. Al centro delle placche le cellule microgliali sono più scarse, invece sono maggiormente presenti macrofagi, contenenti residui di guaina mielinica distrutta. Gli elementi fagocitici presenti in queste lesioni hanno una forte espressione di NADPH-ossidasi, a dimostrazione di meccanismi di danno ossidativo dei tessuti. L'espressione di NADPH-ossidasi, invece, si riduce o viene addirittura persa negli stadi più tardivi delle lesioni. Questa tipologia di placche è tipica della forma remittente-recidivante di sclerosi multipla (SM-RR).

Per quanto riguarda le *lesioni inattive*, queste appaiono nettamente demarcate, con mielina scarsa o assente e gliosi reattiva. Gli assoni mostrano una grave demielinizzazione e sono ridotti di numero. Una densa cicatrice fibrillare riempie gli spazi tra gli assoni demielinizzati.

Inoltre, è possibile osservare le cosiddette "*placche ombra*", all'interno delle quali il confine tra tessuto sano e patologico non è ben definito. In questa tipologia di lesioni gli assoni presentano una guaina mielinica abnormemente assottigliata. Questo fenomeno viene interpretato come una parziale rimielinizzazione da parte di nuovi oligodendrociti, derivati dal pool di cellule progenitrici. (54)

1.1.6 Dalla patologia alla clinica

Il *danno mielinico* e il *danno assonale* sono responsabili dell'evoluzione clinica della malattia.

Si pensa che la degenerazione assonale non sia la conseguenza di un attacco autoimmune diretto contro l'assone, ma piuttosto un effetto dato dalla demielinizzazione stessa. Infatti, la mielina svolge normalmente un'azione di supporto trofico per l'assone, inviando ad esso specifici segnali, che verrebbero a mancare nella SM. (56) Inoltre, la mielina consente la conduzione saltatoria dell'impulso nervoso e determina la concentrazione dei canali del sodio della membrana assonale a livello dei nodi di Ranvier. L'equilibrio ionico viene mantenuto da pompe sodio/potassio ATP-dipendenti e da pompe del calcio. Quando viene a mancare la mielina, il potenziale d'azione viene trasmesso in modo continuo lungo l'assolemma; i canali del sodio aumentano, sono distribuiti lungo tutto l'assone, con conseguente aumento del fabbisogno energetico. I mitocondri saranno dunque sottoposti a un super lavoro cronico, che condurrà a disfunzione della pompa Na/K ATPasi e conseguente accumulo di sodio nell'assone. Superata una certa soglia, lo scambio della pompa Na/Ca si invertirebbe, il calcio inizierebbe ad accumularsi, determinando danno assonale. L'accumulo di danno assonale determina la disabilità permanente nella fase progressiva della malattia. (1)

Nelle prime fasi della SM si può assistere a un recupero del deficit neurologico. In questi casi vi è risoluzione dell'infiammazione e dell'edema, riorganizzazione funzionale dell'assone e *remielinizzazione*.

Il recupero dei sintomi clinici potrebbe anche essere secondario a fenomeni di *plasticità corticale*, che consistono nella riorganizzazione dell'attivazione funzionale di alcune regioni della corteccia cerebrale, al fine di mantenere la funzione clinica. (57)

Anche il potenziamento a lungo termine della trasmissione sinaptica potrebbe compensare funzionalmente la perdita neuronale. (58)

Invece, nelle fasi più avanzate di malattia si assisterà all'instaurarsi di segni e sintomi clinici irreversibili, determinati dal danno assonale.

1.1.7 Decorsi clinici

La sclerosi multipla è caratterizzata da una grande varietà di sintomi neurologici. È una malattia imprevedibile in quanto a decorso clinico e prognosi. Una sua caratteristica fondamentale è la variabilità focale, temporale e spaziale con cui essa si manifesta.

La maggioranza dei pazienti che sviluppano la SM esordisce con sintomi che si presentano in modo acuto o subacuto, raggiungendo la massima intensità nell'arco di alcune ore o al massimo pochi giorni. Tali sintomi d'esordio possono essere isolati o in associazione e possono coinvolgere il nervo ottico, il tronco encefalico o il midollo spinale e si risolvono nel tempo. Ci si riferisce a questo singolo episodio con il termine di **sindrome clinicamente isolata (CIS)**, qualora gli accertamenti diagnostici effettuati (risonanza magnetica, esame del liquor e esami ematobiologici) orientino verso una patologia demielinizzante. (1) (6) Per definizione i sintomi devono durare almeno 24 ore e presentarsi in assenza di febbre.

La CIS può avere manifestazioni "tipiche", come la neurite ottica unilaterale (deterioramento rapido della funzione visiva, spesso accompagnato da dolore retro- o sovraorbitario), disturbi di sensibilità ad un arto che possono evolvere coinvolgendo l'altro o estendersi al tronco, diplopia, vertigini, deficit di sensibilità al volto. Può presentarsi anche in modo "atipico", con sintomi come una neurite ottica bilaterale, declino cognitivo a rapida progressione, cefalea o fatica isolata. (59)

Le persone con una CIS non svilupperanno necessariamente la SM. Tuttavia, buona parte dei pazienti che hanno manifestato una CIS e che presentano anomalie alla RMN svilupperanno in seguito un secondo episodio, che delimiterà l'inizio della sclerosi multipla clinicamente definita.

(6)

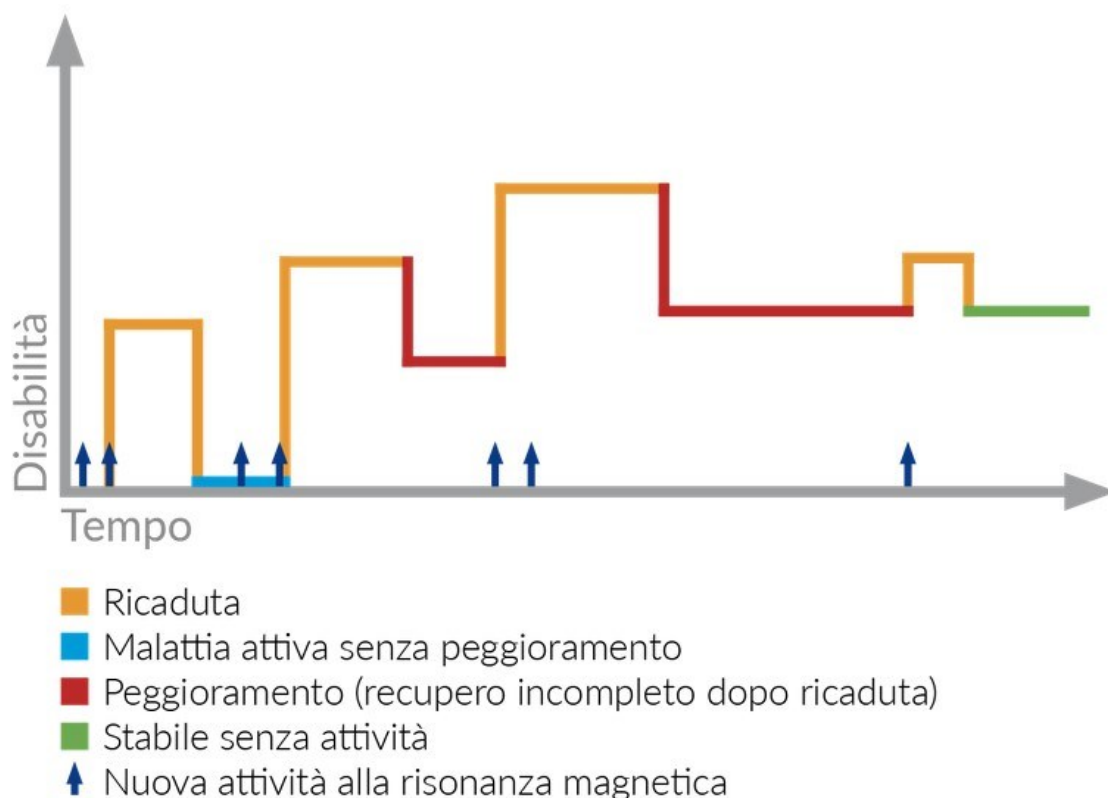


Figura 1.5 SM recidivante-remittente. Fonte: https://www.aism.it/sclerosi_multipla_forme

I pazienti che hanno almeno due ricadute rientrano nel tipo più comune di sclerosi multipla, cioè la forma **recidivante-remittente (SM-RR)**. Si stima che circa l'85% delle persone che ricevono la diagnosi di SM presenti inizialmente questa forma.

La SM-RR è caratterizzata dall'alternarsi di episodi acuti di malattia (*poussè* o *ricadute*) e periodi di completo o parziale benessere (*remissioni*). Gli attacchi acuti di malattia consistono nello sviluppo di nuovi sintomi o nel riacutizzarsi di vecchi segni e sintomi neurologici della durata di almeno 24 ore. (1)

La forma RR può essere distinta in *attiva* (presenza di ricadute e/o evidenza di attività di malattia alla risonanza) o *non attiva*; è possibile distinguere ulteriormente in SM-RR *con peggioramento* (incremento confermato della disabilità per un periodo di tempo determinato dopo una ricaduta) o *senza peggioramento*. (59)

La frequenza media di ricadute è di 0,5 ogni anno e tale frequenza è più elevata nei primi anni di malattia e diminuisce successivamente. (1)

L'evoluzione della forma RR è la sclerosi multipla **secondariamente progressiva (SM-SP)**, che si sviluppa in genere 10-15 anni dopo l'esordio della SM-RR, con una graduale evoluzione dalle ricadute separate a una patologia lentamente progressiva. (60) La SM-SP rappresenta circa il 35% in termini di prevalenza ed è caratterizzata da una progressione continua della malattia: si ha un lento peggioramento dei sintomi clinici e della disabilità, con o senza riacutizzazioni, che segue una fase di malattia ad andamento recidivante-remittente. (1)

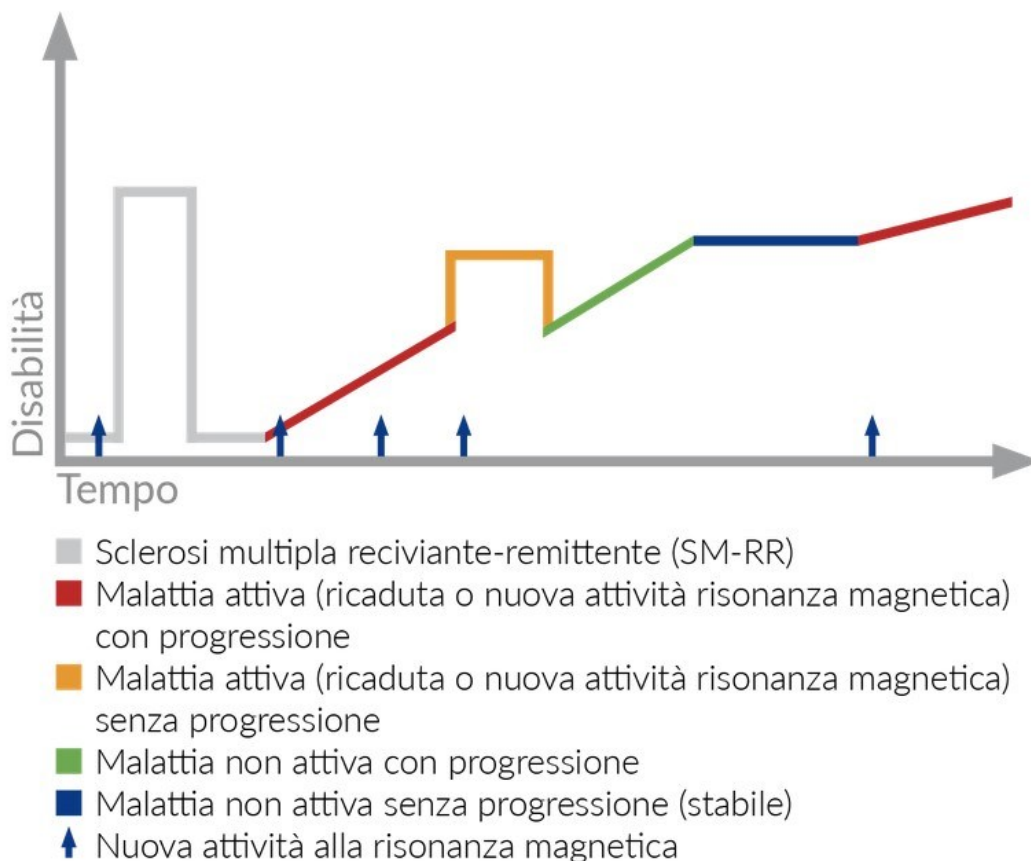


Figura 1.6 SM secondariamente progressiva. Fonte: https://www.aism.it/sclerosi_multipla_forme

Circa il 15% delle persone con SM sviluppa una forma **primariamente progressiva (SM-PP)**. Essa si caratterizza per l'esordio subdolo e il peggioramento delle funzioni neurologiche fin dalla comparsa dei primi sintomi, con esordio progressivo ab initio, in assenza di vere e proprie ricadute o remissioni. (1) (59)

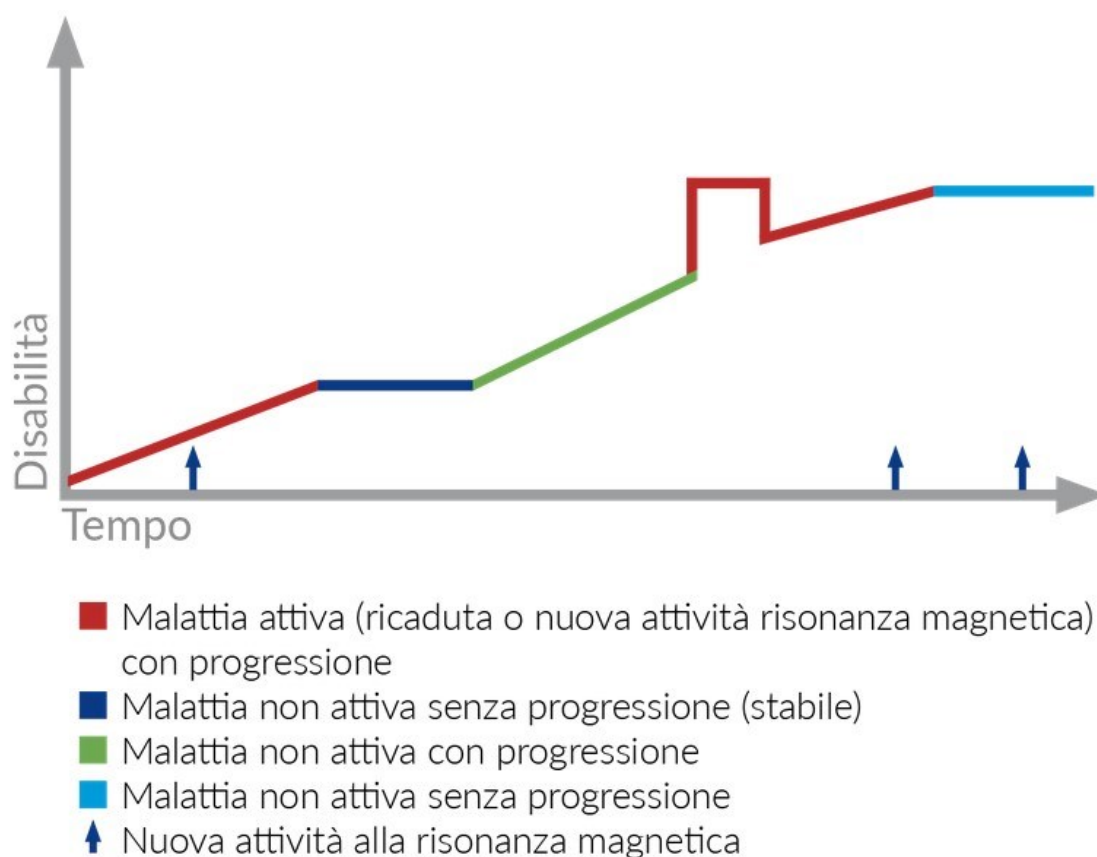


Figura 1.7 SM primariamente progressiva. Fonte: https://www.aism.it/sclerosi_multipla_forme

Sebbene non sia considerata un decorso della sclerosi multipla, un accenno va fatto anche alla **sindrome radiologicamente isolata (RIS)**: questo termine è stato utilizzato per riferirsi a casi che presentano reperti alla risonanza magnetica cerebrale e/o del midollo spinale coerenti con lesioni della SM (non diversamente spiegabili con un'altra diagnosi) o che manifestano anomalie all'esame obiettivo neurologico. Queste persone spesso eseguono una RMN allo scopo di indagare altri sintomi, come il mal di testa; in seguito all'esame però emergono lesioni simili a quelle osservate nella SM.

Uno studio pubblicato nel 2020 sulla rivista "Annals of Neurology" ha rilevato che poco più della metà delle persone con RIS sviluppa la sclerosi multipla entro dieci anni. (61) Ad oggi non esistono linee guida di trattamento specifiche per la RIS e pertanto sono necessarie ulteriori ricerche per definire quali sono i fattori che aumentano il rischio di sviluppare la SM in seguito a RIS. Certamente il monitoraggio dei sintomi e l'esecuzione periodica di una visita neurologica e della RMN sono utili per identificare rapidamente eventuali variazioni nella forma di malattia.

1.1.8 Clinica

Come già ribadito, la sclerosi multipla è caratterizzata da molteplici sintomi neurologici. Quelli più tipici sono dovuti all'interessamento delle lunghe fibre mieliniche del SNC e sono sintomi *visivi*, *piramidali*, *sensitivi* e *cerebellari*. Sono più rari, invece, i sintomi da interessamento corticale, come l'afasia e l'aprassia. I sintomi della SM si presentano in modo differente da persona a persona, in base alla diversa localizzazione delle lesioni nel SNC, che è imprevedibile. La frequenza dei sintomi della SM può aumentare con la gravità e la durata della malattia; tuttavia in molti casi non si riscontrano chiare correlazioni.

I *sintomi visivi* sono assai frequenti e in molti casi costituiscono l'esordio della malattia. Di solito regrediscono completamente. In particolare abbiamo:

- ***Neurite ottica retrobulbare***, legata all'interessamento del nervo ottico (unico nervo il cui rivestimento mielinico è formato interamente da oligodendrociti). Il paziente lamenta calo del visus unilaterale, che si sviluppa nell'arco di pochi giorni, seguito da una fase di stabilità e poi un recupero che può essere completo o meno. La sensazione riferita è di “vedere appannato” e spesso il sintomo visivo è preceduto da dolore. In fase acuta l'esame del fundus oculi non evidenzia particolari alterazioni, a meno che la lesione non interessi la papilla ottica: in questo caso si noterà edema della papilla stessa. All'esame del campo visivo si evidenzierà uno *scotoma centrale* o *centro-cecale*. Anche lo studio dei potenziali evocati visivi può essere utile per indagare una neuropatia ottica.
- ***Diplopia***, cioè sdoppiamento della visione, dovuta a *oftalmoplegia internucleare* tipicamente bilaterale, che si verifica quando vi è una lesione del fascicolo longitudinale mediale, che connette i nuclei del III, IV e VI nervo cranico, per cui i muscoli dell'occhio non lavorano in modo coordinato. Si avranno così due immagini affiancate o un'immagine sopra l'altra.
- ***Nistagmo***, che consiste in un'oscillazione ritmica e involontaria degli occhi che può compromettere la visione. Oscillazioni rapide, di bassa ampiezza dell'occhio in posizione primaria dello sguardo sono caratteristiche della SM.
- ***Quadrantopsie o emianopsie***, legate all'interessamento del chiasma ottico o delle vie ottiche.

Il sistema piramidale rappresenta la componente maggiormente coinvolta in corso di SM. I *sintomi piramidali* comprendono:

- ***Ipostenia***, è la manifestazione più tipica e a seconda della localizzazione della malattia può dare monoparesi, emiparesi (fino all'emiplegia) e paraparesi (fino alla paraplegia). Spesso, anche in assenza di una clinica evidente, possono essere riscontrati segni di interessamento piramidale, quali: iperreflessia con segno di Hoffmann, segno di Babinski, assenza dei riflessi addominali, clono del piede e della rotula.
- ***Spasticità***, che è legata all'aumento del tono muscolare dovuto alla lesione delle vie cortico-spinali. Si manifesta molto frequentemente, con intensità variabile e spesso fluttuante nello stesso paziente. In alcuni casi si verificano accessi di spasmi tonici, notturni e dolorosi. Nel tempo l'aumento persistente del tono muscolare può comportare alterazioni del tessuto muscolare stesso, con accorciamenti e formazione di retrazioni tendinee, che possono rendere molto difficoltosi i movimenti. Inoltre, la spasticità oltre a interferire con il normale movimento degli arti, può andare a ostacolare il mantenimento della posizione seduta e altre manovre della vita quotidiana.
- ***Fatica***: interessa circa l'85% dei pazienti, può comparire già nelle prime fasi della malattia ed è uno dei sintomi più disabilitanti. Può essere definita come un senso opprimente di stanchezza e mancanza di energia, in misura esagerata rispetto al livello di attività effettivamente esercitato. La sua diagnosi non è semplice, in quanto la fatica rappresenta uno stato soggettivo. Interferisce con le attività fisiche e mentali della persona con SM e contribuisce a peggiorare le difficoltà già presenti, influenzando in modo negativo sulla qualità della vita. I meccanismi che promuovono lo sviluppo di questo sintomo sono diversi: una qualità del sonno scadente, legata alla nicturia, al dolore, agli spasmi notturni; l'azione delle citochine pro-infiammatorie; alcuni farmaci, come l'interferon-beta e gli antispastici; la depressione; l'aumento dell'utilizzo di energia, legato a debolezza e spasticità. Inoltre, la fatica sembra essere notevolmente influenzata dalla temperatura corporea: molti pazienti riferiscono un miglioramento della loro condizione clinica con il freddo e, al contrario, un peggioramento in condizioni di febbre o in seguito a un pasto abbondante. Questa sensibilità alla temperatura è probabilmente spiegabile con un blocco reversibile della trasmissione dell'impulso nervoso lungo le vie demielinizzate. È molto importante valutare la fatica, in quanto potrebbe rappresentare l'unico sintomo di riacutizzazione della malattia, che correla con la comparsa di nuove lesioni.

Vanno poi ricordati i sintomi che afferiscono alle *funzioni cerebellari*, dal momento che spesso anche cervelletto e peduncoli cerebellari sono sede di sviluppo di placche demielinizzanti; tra essi ricordiamo:

- ***Atassia statica o dinamica***, che è una condizione in cui è compromesso il controllo dei muscoli durante i movimenti volontari. Può interessare gli arti superiori e determinare quindi una difficoltà nell'eseguire comuni azioni quotidiane, oppure può colpire i muscoli del tronco, influenzando la postura, o gli arti inferiori, compromettendo la deambulazione.
- ***Andatura atasso-spastica***, per contemporaneo coinvolgimento del sistema piramidale e cerebellare. Si riscontra nelle fasi più avanzate di malattia.
- ***Dismetria e adiadococinesia*** agli arti superiori.
- ***Tremore intenzionale***, con ampie oscillazioni, che influenzano la normale gestualità. Può interessare anche capo e tronco, essere presente anche a riposo ed essere particolarmente pronunciato con il movimento (*tremore posturale*).

I sintomi dovuti a lesioni del *tronco encefalico* includono i segni da interessamento delle vie lunghe ascendenti e discendenti e i segni da interessamento dei nervi cranici nella loro porzione intra-assiale, in cui la mielina è formata dall'oligodendrogli. Sintomi tipici sono:

- ***Diplopia***, in quanto si ha interessamento dei nervi oculomotori (soprattutto l'abducente) o del fascicolo longitudinale mediale.
- ***Oftalmoplegia internucleare***, caratterizzata da deficit dell'adduzione nell'occhio omolaterale al fascicolo leso e da nistagmo orizzontale nell'occhio controlaterale addotto.
- ***Nistagmo pendolare***, cioè composto da due fasi di uguale velocità, con assenza di chiara direzionalità. Spesso questi pazienti riferiscono la sensazione di veder muovere l'ambiente circostante (*oscillopsia*).
- ***Paralisi faciale***, che spesso è periferica. Possiamo trovarla all'esordio della malattia e frequentemente si associa ad alterazioni della sensibilità dell'emisfero colpito.
- Nelle forme più gravi di malattia possono essere danneggiati anche i nervi cranici bulbari o i tratti cortico-bulbari; ciò è causa di ***disfonia*** e ***disartria***. In alcuni casi si può avere *paralisi pseudo-bulbare*.

Tipico è anche il coinvolgimento del *sistema vestibolare*, con conseguenti ***alterazioni dell'equilibrio*** alla stazione eretta e alla deambulazione.

Le *anomalie della sensibilità* più frequenti sono dovute al danno alle vie lemniscali: si avranno *parestesie* e alterazione della pallestesia agli arti, soprattutto quelli inferiori, con atassia. Molto frequente è anche l'ipoestesia tattile epicritica con astereognosia; inoltre alcuni pazienti riferiscono senso di costrizione a cintura al tronco, con associate disestesie in loco.

Caratteristico è il ***segno di Lhermitte***: si tratta di una sensazione di scossa elettrica che si propaga lungo la colonna fino agli arti inferiori e superiori ed è scatenata da movimenti di flessione-estensione della colonna cervicale. È indicativa di danno ai cordoni posteriori a livello cervicale.

Un buon 90% delle persone con sclerosi multipla accusano *disfunzioni sfinteriche e sessuali*. Tali problematiche sono legate all'interruzione delle vie discendenti di controllo che collegano i centri encefalici e quelli sacrali del midollo. In seguito a queste lesioni si verifica la perdita dell'inibizione sui centri sacrali. Tra le manifestazioni sfinteriche più tipiche abbiamo:

- ***Instabilità o iperreflessia detrusoriale***, situazione in cui si verifica una contrazione involontaria della vescica, in quanto il riempimento anche a bassi volumi dell'organo provoca una instabilità della parete vescicale. I pazienti riferiscono *urgenza minzionale* e talvolta una vera e propria *incontinenza da urgenza* e spasmi dolorosi.
- ***Dissinergia vescico-sfinterica***: in questo caso vi è una contrazione del detrusore simultanea alla contrazione sfinteriale, con conseguente difficoltà dello svuotamento all'atto della minzione. L'incompleto svuotamento favorisce lo sviluppo di ripetute infezioni vescicali, che possono complicarsi anche con infezioni renali.
- ***Areflessia detrusoriale***, problematica che si riscontra nelle forme più severe e avanzate di malattia. Determina un aumento del volume residuo post-minzionale e difficoltà allo svuotamento: tutto ciò porterà ad un aumento della pressione endovescicale con associato rischio di sviluppo di litiasi e infezioni delle basse e delle alte vie urinarie.

Come accennato sopra, la sclerosi multipla può avere un impatto anche sulle *funzioni sessuali*. Il controllo della risposta sessuale viene esercitato dal sistema nervoso centrale; gli stimoli sessuali coinvolgono diverse aree del cervello e tratti del midollo spinale, che in questa patologia possono essere oggetto di lesioni demielinizzanti. I problemi sessuali sono sintomi molto comuni nella SM: il 65% delle persone sostiene di aver riscontrato un declino nell'attività sessuale, dopo la diagnosi di SM. (59)

Si possono distinguere tre tipologie di disfunzioni sessuali nella SM: *primarie, secondarie e terziarie*. Sono disfunzioni primarie tutte le problematiche legate ai cambiamenti neurologici

causati dalla SM, che influenzano in qualche modo la risposta sessuale e la sensibilità. Includono il calo del desiderio sessuale, una minore sensibilità dell'area genitale, una diminuzione della lubrificazione vaginale o della capacità erettile e l'anorgasmia.

Le disfunzioni secondarie comprendono sintomi e cambiamenti fisici propri della SM, che indirettamente influenzano la risposta sessuale. Ad esempio, i disturbi vescicali o intestinali, la fatica, la spasticità, l'ipostenia, i deficit di attenzione e di concentrazione, il tremore e le alterazioni della sensibilità (anche in aree diverse dai genitali) possono influire negativamente sull'attività sessuale dell'individuo. Anche gli effetti collaterali di alcuni farmaci possono in qualche modo compromettere la funzione sessuale, causando una riduzione del desiderio.

I disturbi sessuali terziari, invece, si riferiscono ad aspetti psicologici e sociali, che potrebbero risultare alterati nei pazienti con SM, in maniera tale da interferire con il desiderio. Questi pazienti possono infatti avere un'alterata percezione di sé e della propria autostima, che porterà ad un calo della libido su base psicogena.

Fino a due terzi delle persone con sclerosi multipla lamenta *disturbi intestinali*; tra questi la stipsi e l'incontinenza fecale sono i più frequenti. La *stipsi* è legata a numerosi fattori, ad esempio: una riduzione del riflesso gastro-colico, una minor efficacia del torchio addominale, una spasticità della muscolatura pelvica, ma anche fattori come un diminuito introito di liquidi e una scarsa attività fisica, che portano ad un rallentamento della motilità intestinale. Anche l'assunzione di alcuni farmaci può contribuire a tale problema. L'*incontinenza fecale*, invece, può essere il risultato di una ridotta sensibilità di riempimento rettale, di una ridotta contrazione dello sfintere anale volontario e di una ridotta compliance rettale.

La sclerosi multipla può andare anche ad alterare le *funzioni mentali* dell'individuo. Un certo livello di *deficit cognitivo* si manifesta in circa il 60% delle persone che hanno ricevuto la diagnosi. (59) Si tratta di disturbi che possono coinvolgere varie funzioni cognitive, tra cui la memoria, l'attenzione, le funzioni esecutive, la percezione visuo-spaziale, mentre il linguaggio è solo raramente compromesso. Nella maggior parte dei casi i cambiamenti nella funzione cognitiva sono lievi e possono coinvolgere una o due aree del funzionamento cognitivo. Invece, nel 20% di questi pazienti si può manifestare una demenza grave, in particolare una *demenza sottocorticale*, che causa perdita di memoria a lungo termine, deficit di attenzione e della fluenza verbale, riduzione delle capacità critiche e di astrazione. In altri casi si sviluppa una *demenza prefrontale* o una *sindrome pseudo-bulbare*. (1)

Per quanto riguarda la *sfera psichica*, la **depressione** è molto comune nei pazienti con sclerosi multipla: tende a manifestarsi con una frequenza maggiore rispetto alla popolazione sana e anche rispetto ad altre malattie croniche. (59) La depressione nel contesto della SM può essere scatenata da molti fattori diversi. Nelle fasi iniziali può essere di tipo *reattivo*, in risposta alla diagnosi di SM stessa. La depressione in alcuni casi potrebbe anche essere il risultato di processi patologici propri della SM, che vanno ad alterare le vie neuronali preposte al controllo emotivo: nelle fasi più avanzate di malattia, dunque, può rappresentare anche il sintomo di un interessamento cerebrale *organico*. Tuttavia, l'insorgenza di depressione non è necessariamente correlata alla gravità della disabilità: è molto comune anche nelle persone giovani con buone condizioni neurologiche. Alcuni studi hanno associato alcune *terapie* per la SM (come la terapia steroidea e gli interferoni) ad una più frequente insorgenza di depressione, ma i dati scientifici al riguardo rimangono contrastanti. È molto importante che la depressione venga diagnosticata ed eventualmente trattata in maniera appropriata, in quanto nelle persone con SM è stato riscontrato un tasso di *ideazione suicidaria* maggiore rispetto a quello della popolazione generale. Inoltre va ricordato che la depressione, se non trattata, riduce la qualità della vita e aumenta la percezione di altri sintomi, come affaticamento, dolore, alterazioni cognitive.

Appartengono alla clinica della sclerosi multipla anche i **disturbi parossistici**: questi sono sintomi che compaiono improvvisamente e si risolvono altrettanto rapidamente (anche in pochi secondi), per poi ripetersi nel tempo con le stesse caratteristiche. Sono presenti in circa il 25% delle persone con SM e si ritiene che siano dovuti ad una erronea trasmissione dell'impulso nervoso. Tra questi ricordiamo:

- la *nevralgia del trigemino* o le *nevralgie facciali atipiche*, che hanno un'incidenza maggiore nei soggetti con SM rispetto ai soggetti sani (circa 400:1) e sono probabilmente legate al fenomeno di "cross-talk" (*efapsi*) tra assoni demielinizzati contigui lungo le vie trigeminali centrali.
- I *disturbi del movimento*, come la progressiva perdita di coordinazione motoria del tronco o degli arti (*atassia*).
- La *disartria*, cioè la difficoltà nell'articolare le parole.
- Il *prurito*.
- Il *segno di Lhermitte*.
- Gli *spasmi*.
- *Parestesie dolorose degli arti*.

- *Episodi di vertigine oggettiva.*
- *Manifestazioni epilettiche*, rappresentate da crisi epilettiche parziali motorie, con o senza secondaria generalizzazione.

La frequenza di tali episodi è estremamente variabile: possono presentarsi da una o due volte al giorno, fino a contare anche un centinaio di episodi nell'arco di una giornata. Per le loro caratteristiche di imprevedibilità e di frequenza possono influenzare negativamente la qualità di vita della persona, causando ansia e sentimenti di paura.

Da ultimo, va menzionato il ***dolore***, componente molto importante del corredo sintomatologico della sclerosi multipla. Si tratta essenzialmente di un dolore cronico della colonna spinale, che si localizza soprattutto a livello dorso-lombare. Il dolore è presente in oltre il 50% dei pazienti e ha un notevole impatto sulla qualità di vita.

Alcuni tipi di dolore sono un risultato diretto della malattia e sono causati da danni ai nervi del SNC. Altre tipologie di dolore sono secondarie a problematiche che caratterizzano la SM: ad esempio, se una persona presenta un deficit motorio ad un arto inferiore con conseguente compromissione della corretta deambulazione, svilupperà delle ripercussioni a livello della colonna vertebrale e dell'articolazione dell'anca.

Il dolore della SM può essere *parossistico*, tuttavia nella maggior parte dei casi si tratta di *dolore cronico*.

Il dolore può essere *neuropatico*, conseguenza di una lesione diretta di componenti del SNC o periferico, oppure può essere di origine *muscolo-scheletrica* o anche *psicogena*.

1.1.9 Indagini di laboratorio e strumentali

Alcune indagini paracliniche possono essere utili ai fini della diagnosi di sclerosi multipla e per andare ad escludere alcune situazioni simili.

Risonanza magnetica nucleare (RMN)

La RMN è l'unica tecnica che consente lo studio del SNC per intero in vivo ed è l'esame di imaging più utilizzato sia per confermare la *diagnosi* di SM sia per la *diagnosi differenziale* con altre patologie. Consente infatti di dimostrare la disseminazione spaziale e temporale delle lesioni, criteri fondamentali per fare diagnosi di malattia.

Con la RMN è possibile osservare alterazioni di segnale della sostanza bianca, che appaiono iperintense in T2 e iso- ipointense nelle sequenze T1 pesate. Inoltre, con l'impiego di gadolinio (mezzo di contrasto paramagnetico) si possono mettere in evidenza in T1 le lesioni acute, visibili come aree di impregnazione contrastografica e caratterizzate da alterazione della BEE e flogosi intensa.

La RMN ha anche un ruolo da un punto di vista prognostico e nella valutazione della risposta ai trattamenti.

La neurodegenerazione presente nella SM è messa in luce con la RMN andando a fare delle misurazioni del cervello e del midollo spinale.

Ad ogni modo, le aree di alterato segnale, pur indicative di SM, non sono patognomoniche della malattia, in quanto possono essere riscontrate in altre patologie demielinizzanti, vascolari o infiammatorie.

TC dell'encefalo

Questa tecnica, ormai soppiantata dalla risonanza magnetica, può avere un ruolo di fronte all'insorgenza di un nuovo sintomo, per andare ad escludere altre patologie (neoplastiche, vascolari).

Esame del liquor

Esaminando il liquor cefalo-rachidiano (LCR) è possibile evidenziare alterazioni che confermano la natura infiammatoria e immunitaria delle lesioni riscontrate. Si rileva una modesta *pleiocitosi linfocitaria* (inferiore a 50 cell/mm³), riscontrabile soprattutto in fase attiva di malattia. Si vede anche un modesto incremento della *proteinorachia* (inferiore a 100 mg/dl): in particolare vi è un rapporto gammaglobuline liquorali/gammaglobuline sieriche aumentato (*IgG index* o *Indice di Link*), aumento che si ha nel 70% dei pazienti.

Comunque, l'elemento più caratteristico è rappresentato dalla presenza di *bande oligoclonali IgG*, presenti in circa il 90% dei pazienti, che è un indice di attività immunitaria all'interno del SNC. (62) Tuttavia, la specificità delle bande oligoclonali è bassa e anche nelle infezioni del SNC possiamo riscontrare lo stesso rilievo.

Potenziali evocati

È un'indagine neurofisiologica, che comprende lo studio dei *potenziali evocati visivi* (PEV), *acustici del tronco* (BAEP) e *somatosensoriali* (SEP). È un esame non invasivo e indolore, che

registra il tempo necessario al SNC per ricevere, registrare e interpretare gli stimoli nervosi provenienti dagli organi sensitivi.

L'alterazione più tipica che si riscontra in caso di SM è l'aumento del tempo di conduzione centrale con *incremento della latenza*, talora associata a *riduzione dell'ampiezza*. Infatti, la presenza di una perdita di mielina causa un rallentamento della trasmissione dei messaggi lungo la via sensitiva (visiva, uditiva o tattile). La registrazione dei potenziali evocati permette di individuare la sede del rallentamento, dalla periferia sino alle regioni cerebrali deputate alla ricezione e all'elaborazione degli impulsi sensoriali.

I PEV risultano alterati nel 90% dei pazienti con neurite ottica manifesta e nel 75% dei pazienti con SM definita. Sono un parametro molto utile per dimostrare la disseminazione spaziale delle lesioni in quei pazienti che non hanno segni di interessamento della funzione visiva.

Tomografia ottica computerizzata

Una tecnica innovativa particolarmente interessante è la *tomografia ottica computerizzata* (OCT) o *tomografia ottica a radiazione coerente*, esame non invasivo che consente di ottenere scansioni della retina, della cornea e del nervo ottico molto precise, nell'ordine dei micron. La degenerazione delle cellule ganglionari retiniche è facilmente rilevabile come un assottigliamento della retina e correla con le alterazioni cerebrali visibili alla RMN (63) e potrebbe essere un fattore predittivo dell'evoluzione della disabilità. (64)

1.1.10 Diagnosi

La diagnosi di sclerosi multipla fino agli anni 2000 si basava principalmente sulla clinica, sugli esami neurofisiologici e sull'esame del liquor. La SM era diagnosticata in presenza di sintomi e di segni di interessamento del SNC in più zone (*disseminazione spaziale*), con comparsa di lesioni in tempi successivi (*disseminazione temporale*). In questo modo la diagnosi definitiva poteva arrivare anche dopo anni dalla comparsa dei sintomi iniziali.

L'introduzione della *risonanza magnetica* ha reso più sensibile la rilevazione delle lesioni legate alla sclerosi multipla e ha modificato i criteri diagnostici. Si è visto che la RMN evidenzia in un anno un numero di nuove lesioni 5-10 volte superiore rispetto agli episodi clinici. Ciò significa che la malattia è in attività continua, anche in assenza di ricadute cliniche. La RMN, oltre ad aver migliorato la diagnosi, ha permesso di anticiparla, in maniera tale da poter iniziare più precocemente la terapia.

Tutti questi elementi hanno portato alla formulazione nel 2001 dei *criteri diagnostici di “McDonald”*, successivamente revisionati nel 2005, nel 2010 e nel 2017. (65)

I criteri di McDonald sono nati anche con l’obiettivo di ridurre il rischio di errore nella diagnosi della Sindrome Clinicamente Isolata (CIS), in quanto si è avuta dimostrazione che, curando la CIS, si può rallentare l’evoluzione in SM clinicamente confermata. Nel preparare la revisione del 2017 sono stati presi in considerazione vari aspetti: si è verificato che la loro efficacia nel formulare la diagnosi permettesse di distinguere la SM da altre malattie (come la neuromielite ottica); che l’analisi del liquor e altri esami contribuissero effettivamente a formulare diagnosi corrette; si è sottolineata l’importanza di rendere la diagnosi il più tempestiva possibile. Inoltre, al momento della diagnosi si raccomanda di fornire una definizione almeno provvisoria della forma della malattia, indicando se si tratta di una SM-RR, SM-SP o SM-PP. Si deve anche precisare se la malattia è attiva o no e se è in una fase di progressione o meno, basandosi sul suo andamento nell’anno precedente. Infine, la forma va ridefinita ad ogni successiva verifica, facendo riferimento alle informazioni raccolte nel frattempo.

Come già accennato, i principi generali ai quali sono ispirati i *criteri di McDonald* sin dalla loro prima versione sono la *disseminazione spaziale e temporale* delle lesioni. Una singola lesione in un’area del SNC non è sufficiente a fare diagnosi, come non lo è un singolo episodio di malattia nel tempo. Al contrario, vi deve essere una disseminazione spaziale dei sintomi neurologici, indicativi dell’interessamento delle fibre mieliniche di almeno due sedi del SNC e una disseminazione temporale nella comparsa dei sintomi, che si manifestano a distanza di almeno tre mesi uno dall’altro.

Le principali novità introdotte dalla revisione del 2017 sono (65):

- L’attribuzione di una sempre maggior rilevanza alla RMN nella definizione della disseminazione spaziale e temporale;
- si valorizza il contributo che l’analisi del liquor può dare alla diagnosi. La positività per le *bande oligoclonali* nel LCR può sostituire la dimostrazione della disseminazione di lesioni nel tempo in alcuni casi.
- Per la conferma della disseminazione nello spazio o nel tempo, si possono tenere in considerazione sia le lesioni sintomatiche che quelle RMN asintomatiche, con l’eccezione delle lesioni al nervo ottico comparse nelle persone con neurite ottica.

- La *disseminazione nello spazio* può essere dimostrata da una o più lesioni visibili in T2 in due o più delle seguenti quattro aree del SNC: area corticale, area iuxta-corticale, area peri-ventricolare e area infra-tentoriale.
- Una modifica sostanziale è l'inserimento delle *lesioni corticali* fra quelle utili a definire la disseminazione nello spazio.
- La *disseminazione nel tempo* può essere dimostrata dalla presenza simultanea di lesioni captanti e non captanti il gadolinio in qualsiasi momento; oppure da una nuova lesione in T2 o da una lesione amplificata con gadolinio rilevata a un controllo successivo confrontato con RMN basale, indipendentemente dal tempo trascorso tra le due risonanze.

La tabella seguente riassume i criteri di McDonald:

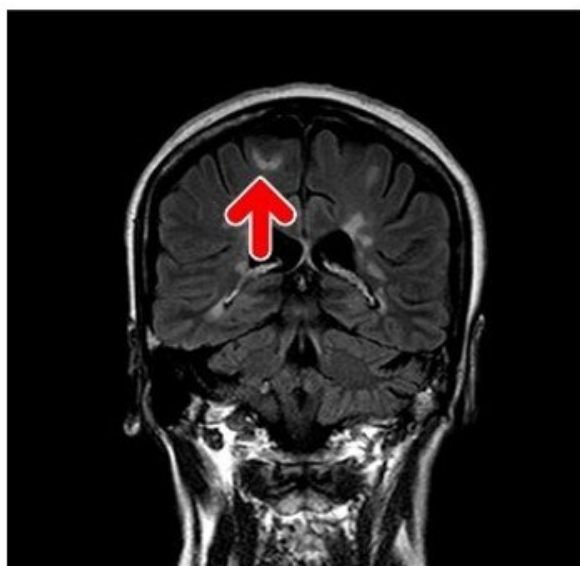
Number of lesions with objective clinical evidence		Additional data needed for a diagnosis of multiple sclerosis
≥2 clinical attacks	≥2	None*
≥2 clinical attacks	1 (as well as clear-cut historical evidence of a previous attack involving a lesion in a distinct anatomical location†)	None*
≥2 clinical attacks	1	Dissemination in space demonstrated by an additional clinical attack implicating a different CNS site or by MRI‡
1 clinical attack	≥2	Dissemination in time demonstrated by an additional clinical attack or by MRI§ OR demonstration of CSF-specific oligoclonal bands¶
1 clinical attack	1	Dissemination in space demonstrated by an additional clinical attack implicating a different CNS site or by MRI‡ AND Dissemination in time demonstrated by an additional clinical attack or by MRI§ OR demonstration of CSF-specific oligoclonal bands¶

If the 2017 McDonald Criteria are fulfilled and there is no better explanation for the clinical presentation, the diagnosis is multiple sclerosis. If multiple sclerosis is suspected by virtue of a clinically isolated syndrome but the 2017 McDonald Criteria are not completely met, the diagnosis is possible multiple sclerosis. If another diagnosis arises during the evaluation that better explains the clinical presentation, the diagnosis is not multiple sclerosis. An attack is defined in panel 1. *No additional tests are required to demonstrate dissemination in space and time. However, unless MRI is not possible, brain MRI should be obtained in all patients in whom the diagnosis of multiple sclerosis is being considered. In addition, spinal cord MRI or CSF examination should be considered in patients with insufficient clinical and MRI evidence supporting multiple sclerosis, with a presentation other than a typical clinically isolated syndrome, or with atypical features. If imaging or other tests (eg, CSF) are undertaken and are negative, caution needs to be taken before making a diagnosis of multiple sclerosis, and alternative diagnoses should be considered. †Clinical diagnosis based on objective clinical findings for two attacks is most secure. Reasonable historical evidence for one past attack, in the absence of documented objective neurological findings, can include historical events with symptoms and evolution characteristic for a previous inflammatory demyelinating attack; at least one attack, however, must be supported by objective findings. In the absence of residual objective evidence, caution is needed. ‡The MRI criteria for dissemination in space are described in panel 5. §The MRI criteria for dissemination in time are described in panel 5. ¶The presence of CSF-specific oligoclonal bands does not demonstrate dissemination in time per se but can substitute for the requirement for demonstration of this measure.

Table: The 2017 McDonald criteria for diagnosis of multiple sclerosis in patients with an attack at onset

Tabella 1.1 Criteri diagnostici di McDonald. Fonte: Thompson AJ, et al. "Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria", *Lancet Neurol*, 2018

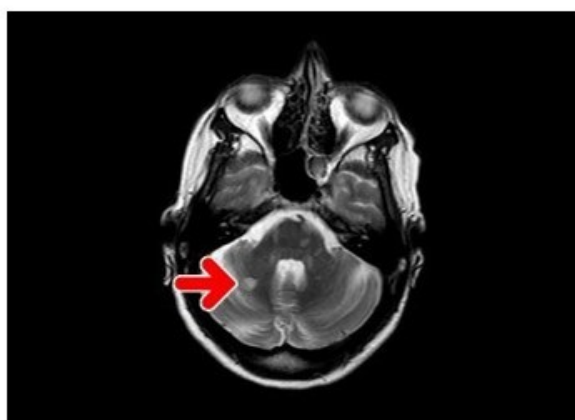
Di seguito sono riportate alcune scansioni di risonanza magnetica che esemplificano la disseminazione spaziale delle lesioni.



1



2



3



4

Figura 1.8 Fonte: <https://www.istituto-besta.it/risonanza-magnetica-criteri-di-mc-donald>

[1] lesione iuxta-corticale

[2] lesione peri-ventricolare

[3] lesione sottotentoriale

[4] lesione nel midollo spinale

1.1.11 Valutazione della disabilità

Lo strumento più utilizzato per valutare i livelli di disabilità delle persone con sclerosi multipla è la scala clinica **EDSS** (*Expanded Disability Status Scale*), sviluppata negli anni cinquanta dal dottor J.F. Kurtzke. (66) L'EDSS è largamente utilizzato in tutti i centri preposti alla cura della SM, dato che consente una più agevole valutazione dell'evoluzione della malattia e permette inoltre di verificare l'efficacia della terapia in atto.

Questa scala è stata messa a punto con l'intento di avere un approccio obiettivo nel quantificare il livello di disabilità. La scala è stata poi modificata più volte per renderla più efficace nel descrivere le caratteristiche cliniche dei pazienti.

Il punteggio EDSS totale viene determinato da due fattori: la capacità di deambulazione e i punteggi relativi ad otto sistemi funzionali. Infatti, viene utilizzata una sotto-scala che valuta lo stato funzionale di alcuni sistemi funzionali che sono variabilmente colpiti dalla malattia. Tali sistemi funzionali sono:

1. Piramidale (funzionale motorio)
2. Cerebellare
3. Tronco encefalico
4. Sensitivo
5. Sfinterico
6. Visivo
7. Cerebrale
8. Altri

Ai primi sette sistemi funzionali viene dato un punteggio di gravità crescente, da 1 a 5. La categoria "Altri", invece, non riceve un punteggio numerico, ma dà indicazioni su un problema particolare (ad esempio la perdita di capacità deambulatoria).

Il punteggio totale ottenuto andrà da 0 (assenza di segni e sintomi, corrispondente a un esame neurologico normale) a 10 (decesso). Nel mezzo vi saranno livelli intermedi e sempre maggiori di invalidità. Un punteggio fino a 5,5-6 indica una deambulazione ancora possibile, sia pure con necessità di ausili.

Punteggio EDSS	Caratteristiche cliniche
1-3,5	Paziente deambulante, ma sono presenti deficit neurologici evidenti in diversi sistemi funzionali (motorio, sensitivo, cerebellare, visivo, sfinterico) di grado lieve-moderato, con un impatto parziale sull'autonomia.
4	Paziente autonomo, deambulante senza aiuto e senza riposo, per circa 500 metri.
4,5	Paziente autonomo, con minime limitazioni dell'attività quotidiana. Deambulazione possibile, senza soste e senza riposo, per circa 300 metri.
5	Paziente non del tutto autonomo, con modeste limitazioni dell'attività completa quotidiana. Deambulazione possibile, senza soste e senza riposo, per circa 200 metri.
5,5	Paziente non del tutto autonomo, con evidenti limitazioni dell'attività quotidiana. Deambulazione possibile, senza soste e senza riposo, per circa 100 metri.
6	Paziente che necessita di assistenza saltuaria o costante da un lato per percorrere 100 metri senza fermarsi.
6,5	Paziente che necessita di assistenza bilaterale costante, per camminare 20 metri senza fermarsi.
7	Paziente non in grado di camminare per più di 5 metri, anche con aiuto, e necessita di sedia a rotelle, riuscendo però a spostarsi dalla sedia da solo.
7,5	Paziente che può muovere solo qualche passo. È obbligato all'uso della carrozzella, e può aver bisogno di aiuto per trasferirsi dalla sedia.
8	Paziente che è obbligato a letto non per tutta la giornata o sulla carrozzella. In genere, usa bene una o entrambe le braccia.
8,5	Paziente essenzialmente obbligato a letto. Mantiene alcune funzioni di autoassistenza, con l'uso abbastanza buono di una o entrambe le braccia.
9	Paziente obbligato a letto e dipendente. Può solo comunicare e viene alimentato.
9,5	Paziente obbligato a letto, totalmente dipendente.
10	Morte dovuta alla malattia.

Tabella 1.2 Scala EDSS (Expanded Disability Status Scale)

1.1.12 Terapia

Quando si parla della terapia della sclerosi multipla è necessario fare una distinzione tra il trattamento dell'attacco acuto (ricadute), la terapia sintomatica e i farmaci che modificano il decorso della malattia.

Terapia delle ricadute

Questa consiste essenzialmente nella somministrazione di **steroidi** ad alto dosaggio con l'obiettivo di ridurre la durata dell'attacco acuto e la gravità dello stesso. L'efficacia degli steroidi si basa sulla loro attività anti-edemigena e anti-infiammatoria, oltre che sulla loro potente azione immunosoppressiva. Lo schema terapeutico utilizzato consiste nella somministrazione per via endovenosa di *metilprednisolone* alla dose di 1000 mg/die per 3-5 giorni, a cui spesso fa seguito un breve periodo di trattamento con steroide assunto per os.

Un ampio studio multicentrico a doppio cieco del 2015 ha dimostrato che il metilprednisolone assunto per via orale al dosaggio di 500 mg/die per 5 giorni non è inferiore allo stesso farmaco somministrato per via endovenosa al dosaggio precedentemente indicato. (67) La comprensione di tali risultati può consentire a un più ampio numero di pazienti l'accesso alla terapia steroidea e in una maniera più agevole. Inoltre, porta alla riduzione dei costi legati alla gestione delle ricadute.

Gli steroidi utilizzati per tempi così brevi sono solitamente ben tollerati; gli effetti collaterali più frequenti sono ansia, insonnia, disturbi del comportamento, iperglicemia, epigastralgia. Per controllare i disturbi gastrici è pratica comune associare alla terapia steroidea un farmaco gastroprotettore. La presenza di diabete, ipertensione o patologia ulcerosa può comportare particolari cautele nell'utilizzo di cortisone.

Nei pazienti con ricaduta di SM che si dimostrano resistenti alla terapia steroidea c'è indicazione a fare un secondo ciclo di metilprednisolone a dosaggi crescenti; se ciò non dovesse essere sufficiente, si può intervenire con la **plasmaferesi** (*plasma exchange* – *PLEX*). La plasmaferesi può essere utile anche in caso di allergia al metilprednisolone. (6)

Disease-modifying treatments

I farmaci che modificano il decorso della malattia (**Disease-Modifying therapies** – **DMT**) hanno come target elementi del processo infiammatorio della sclerosi multipla, sono in grado di rallentare la progressione della malattia, di ridurre il numero, la frequenza e la severità delle ricadute e riducono l'accumulo delle lesioni nel cervello e nel midollo spinale. Il trattamento precoce con DMT può cambiare il corso della malattia e ridurre la disabilità. Di questa categoria fanno parte farmaci diversi tra loro in quanto a tipologia e modalità d'azione (farmaci immuno-modulanti,

immunosoppressori e anticorpi monoclonali) e con differenti frequenze di assunzione e modalità di somministrazione (orale, iniettiva, infusione). I primi ad essere introdotti sono stati gli *interferoni*, approvati nei primi anni novanta; da allora molte altre molecole si sono affiancate nel trattamento della SM.

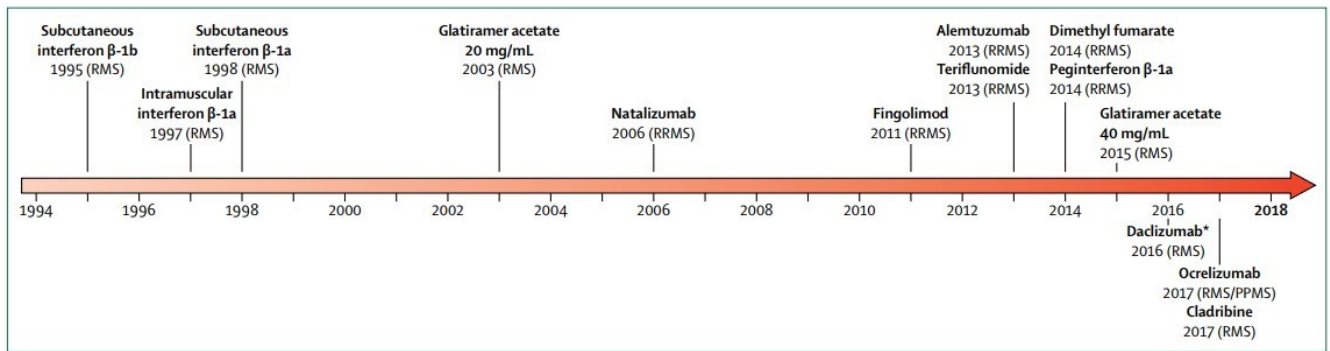


Figura 1.9 Cronologia dell'introduzione dei "Disease modifying treatments" nel tempo. Fonte: Thompson AJ, et al. "Multiple sclerosis", *Lancet*, 2018

L'aumento nel numero dei trattamenti disponibili ha reso più complessa la gestione clinica dei pazienti. Il tentativo oggi è quello di personalizzare la cura e i due principali tipi di approccio terapeutico sono:

- la **terapia incrementale**, in inglese "*escalation therapy*", che è l'approccio più tradizionale. Si inizia con un farmaco di prima linea e si verifica periodicamente come risponde la malattia. In base alla risposta, si decide se continuare con la prima cura somministrata o passare a un farmaco più potente, in caso di continue ricadute.
- La **terapia di induzione** ("*induction therapy*") è stata proposta più di recente, dopo essere stata impiegata in altre malattie autoimmunitarie. Si inizia con il farmaco di potenza massima utilizzabile, anche se ciò comporta maggiori rischi in termini di effetti collaterali. L'obiettivo di questo approccio è contrastare la malattia in maniera più decisa per ridurne marcatamente o annullarne l'attività. Alla fase di induzione, può seguire una fase di mantenimento dell'effetto terapeutico ottenuto, con formulazioni meno potenti.

Di seguito verranno illustrate alcune opzioni di trattamento impiegate nella *SM recidivante-remittente*.

Come appena introdotto, l'**interferone beta (IFN-β)** ha rappresentato una vera e propria rivoluzione nella gestione della malattia e rimane il più comune trattamento prescritto per la SM. È una molecola glicoproteica ad azione immunomodulatoria, che può essere iniettata intramuscolo o nel sottocute. I suoi meccanismi d'azione, che in parte sono ancora sconosciuti, comprendono: una minor espressione delle molecole MHC sulle cellule presentanti l'antigene, una riduzione delle citochine infiammatorie, l'inibizione della proliferazione dei linfociti T e il blocco del passaggio delle cellule infiammatorie verso il SNC. (68) L'IFN-β riduce modestamente il rischio di ricadute, l'accumulo di lesioni attive alla RMN e la progressione della disabilità.

Esistono diverse preparazioni di IFN-β in commercio, che differiscono per dosaggio e modalità di somministrazione:

- *Avonex* (IFN-β-1a), somministrazione di 30 µg intramuscolo una volta alla settimana.
- *Rebif* (IFN-β-1a), si somministrano 22 o 44 µg sottocute, tre volte alla settimana.
- *Betaferon* (IFN-β-1b), 250 µg sottocute a giorni alterni.
- *Extavia* (IFN-β-1b), 250 µg sottocute a giorni alterni.

Gli interferoni-β sono approvati per il trattamento della SM-RR. Le formulazioni di IFN-β-1b, invece, hanno indicazione anche per la SM-SP e per le forme CIS, che abbiano presentato un processo infiammatorio attivo abbastanza grave da giustificare il trattamento con corticosteroidi per via endovenosa e che siano ad alto rischio per lo sviluppo di una sclerosi multipla clinicamente definita.

Tra i comuni eventi avversi di questi farmaci si registrano sintomi simil-influenzali, astenia, depressione del tono dell'umore, transitorio rialzo delle transaminasi, leucopenia. Per gestire questi effetti avversi può essere utile suggerire di assumere il farmaco alla sera, accanto all'impiego di paracetamolo per i sintomi simil-influenzali. Possono verificarsi anche reazioni locali cutanee sul sito di iniezione.

Abbiamo poi il **Glatiramer acetato**, chiamato anche *copolimero-1*, che è stato per molti anni l'unica alternativa agli interferoni come terapia di prima linea della sclerosi multipla. Consiste di una miscela di proteine sintetiche, formate da quattro aminoacidi, che assomigliano alle componenti della mielina e viene somministrato per via sottocutanea. Si ritiene che questo farmaco distolga il sistema immunitario dall'attaccare la mielina, in quanto andrebbe ad ingannare i

linfociti, sostituendosi all'epitope mielinico. Tutto ciò porterebbe a un'induzione dei linfociti Th2, che producono citochine immunomodulanti. Il meccanismo d'azione del farmaco è comunque ancora oggetto di studio. Riduce il tasso di ricaduta della malattia e ha dimostrato un'efficacia equivalente all'IFN- β nel trattamento della SM-RR. (1) (69)

Tra i farmaci di prima linea vanno menzionati anche il **dimetilfumarato** e la **teriflunomide**. Il *dimetilfumarato* (*Tecfidera*) è un farmaco ad assunzione orale, che esplica la sua attività anti-infiammatoria e citoprotettiva tramite l'attivazione della via di Nrf2 (fattore di trascrizione nucleare eritroide-2) e di altre vie cellulari, contribuendo alla riduzione dello stress ossidativo. La *teriflunomide* è una molecola che deriva dalla lenflunomide e possiede un'azione immunomodulante che contrasta l'infiammazione. Inibisce in modo selettivo e reversibile la sintesi della pirimidina, riducendo così la riproduzione di cellule che necessitano della sintesi questa molecola. L'esatto meccanismo con il quale teriflunomide esercita il proprio effetto nella SM non è completamente chiarito, ma è verosimilmente mediato da una riduzione del numero dei linfociti.

Il **Fingolimod** (**Gylenia**) ha costituito la prima terapia orale approvata per la SM-RR. È un modulatore del recettore della sfingosina-1P (S1PR), che agisce andando a legare il sottotipo 1 di S1PR presente sui linfociti, causando in questo modo l'internalizzazione del recettore e la perdita della responsività al gradiente di S1P che normalmente porta i linfociti a fuoriuscire dai linfonodi. In questo modo i linfociti rimangono sequestrati all'interno dei linfonodi, si riduce la quota di linfociti circolanti e un minor numero di queste cellule potranno raggiungere il SNC. (70) I linfociti non potranno attaccare la mielina, riducendo così il danno infiammatorio. Nel corso della prima settimana di somministrazione fingolimod riduce la quota di linfociti circolanti del 20-30%, raggiungendo una riduzione del 73% dopo il primo mese. (71) (72)

Il fingolimod è disponibile in capsule e si assume per os una volta al giorno, sia lontano sia durante i pasti. Il suo impiego è stato approvato per la SM recidivante-remittente nei pazienti che presentano un'elevata attività di malattia nonostante la terapia con IFN- β , oppure in coloro che hanno una SM-RR grave ad evoluzione rapida.

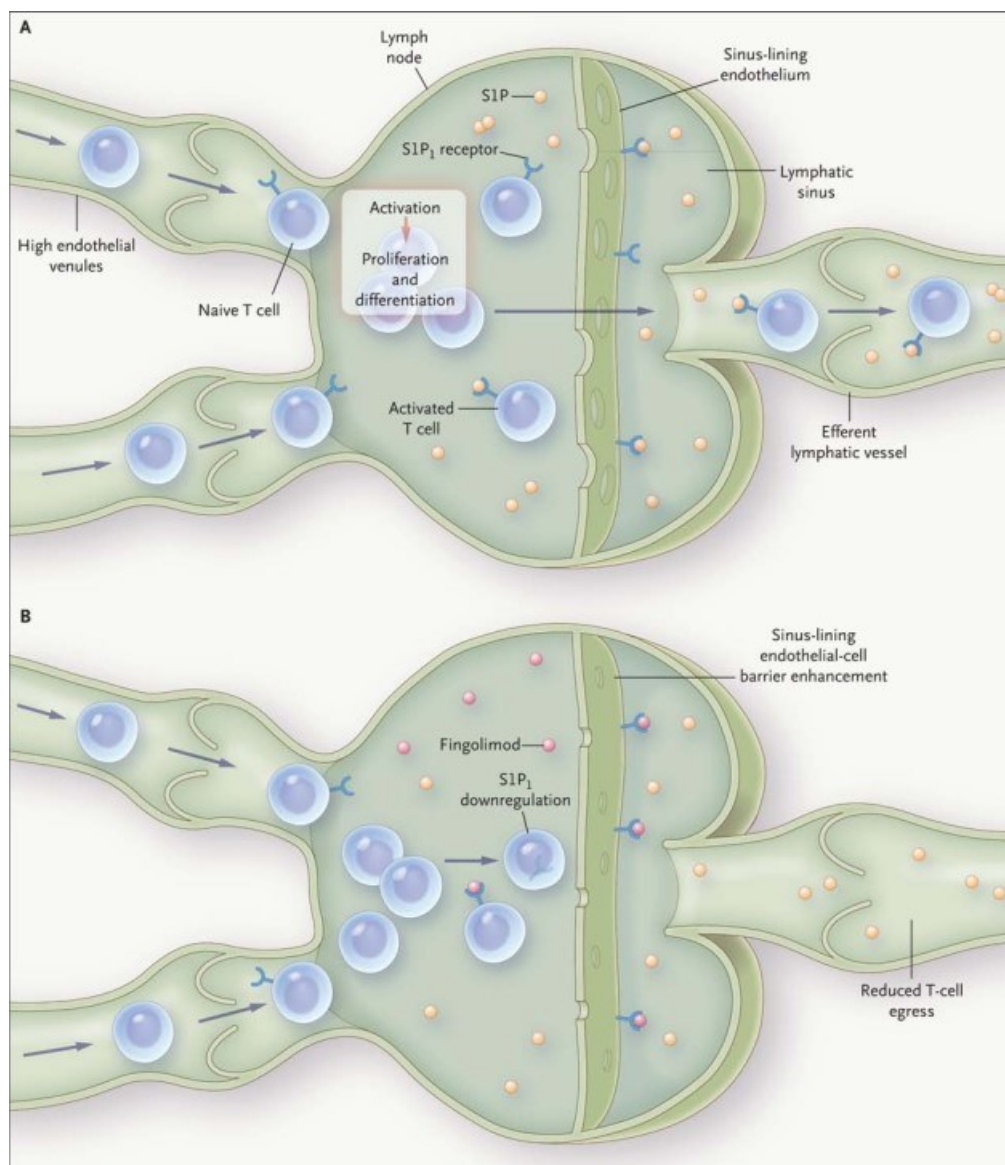


Figura 1.10 Meccanismo d'azione di fingolimod. Fonte: Pelletier D, Hafler DA. "Fingolimod for multiple sclerosis", NEJM 2012

Il farmaco è stato studiato in due importanti studi multicentrici, il FREEDOMS (73) e il TRANSFORMS (74), pubblicati entrambi sul "New England Journal of Medicine" nel 2010, i quali hanno fornito una conoscenza completa riguardo l'efficacia e la tollerabilità di fingolimod. Lo studio FREEDOMS è durato due anni e ha coinvolto 1272 persone con SM-RR; dai risultati di questo studio è emerso che il tasso di ricadute era inferiore in chi assumeva fingolimod rispetto al placebo, che la progressione della disabilità risultava ridotta, che fingolimod era in grado di ridurre l'attività di malattia misurata alla RMN e la progressione dell'atrofia cerebrale. Invece, lo studio TRANSFORMS ha coinvolto 1292 pazienti affetti da SM-RR e ha messo a confronto fingolimod con Avonex. Anche in questo caso fingolimod è stato in grado di ridurre il tasso di ricaduta e l'attività infiammatoria della malattia misurata con RMN. Inoltre, l'estensione del secondo anno di studio ha dimostrato che nelle persone precedentemente trattate con Avonex il passaggio a

fingolimod ha determinato un'ulteriore riduzione del 29% del tasso di ricaduta e una riduzione dell'attività infiammatoria di malattia fino all'80%. Anche l'atrofia cerebrale risultava ulteriormente ridotta in seguito al passaggio di farmaco. (75)

Il fingolimod è generalmente ben tollerato, tuttavia sono registrati alcuni eventi avversi: tra i più comuni vi sono la cefalea e la rinofaringite. La sua assunzione può anche determinare una transitoria bradicardia, di solito asintomatica e dose-dipendente, raramente blocco di conduzione atrio-ventricolare, lieve aumento della pressione arteriosa, edema maculare, reversibile dopo interruzione del trattamento, anomalie agli esami di laboratorio, come lieve rialzo degli enzimi epatici. Altri effetti collaterali includono forme di infezione da virus varicella-zoster e infezioni delle basse vie respiratorie. Prima di iniziare la terapia potrebbe essere utile effettuare la vaccinazione per VZV nei pazienti che risultano sieronegativi ed effettuare una visita cardiologica e una oftalmologica. Dopo l'assunzione della prima dose del farmaco è indicato un monitoraggio cardiovascolare di 6 ore e durante la terapia è bene sottoporre il paziente a un controllo regolare degli enzimi epatici. Il farmaco è controindicato nelle persone che hanno avuto un infarto del miocardio, che hanno gravi aritmie, che presentano un blocco atrio-ventricolare di II grado e nei pazienti con intervallo QTc basale ≥ 500 ms.

Nell'agosto del 2015 la Food and Drug Administration Americana ha reso noto di aver iniziato una valutazione su un caso di leucoencefalopatia multifocale progressiva (LMP) che si era verificato in una persona che assumeva fingolimod. Sono stati segnalati in seguito altri casi. La LMP è un'infezione opportunistica del cervello, dovuta alla riattivazione del virus JC (Jhon Cunningham virus). Nel dicembre 2015 l'Agenzia Europea del Farmaco ha promosso nuove raccomandazioni per diminuire il rischio di sviluppare LMP, tra cui l'impiego della RMN per individuare precocemente i segni di malattia e provvedere alla conseguente sospensione del farmaco. (76)

Altri modulatori del recettore della S1P impiegati nell'ambito della sclerosi multipla sono **ozanimod** e **siponimod**, recentemente approvati.

Nella terapia della sclerosi multipla hanno trovato impiego negli ultimi anni alcuni **anticorpi monoclonali**, come nel caso di altre patologie autoimmuni. Il **natalizumab** è un anticorpo monoclonale umanizzato che inibisce l'integrina $\alpha 4 \beta 1$, una molecola di adesione espressa sulla superficie dei linfociti e coinvolta nella loro migrazione verso il SNC. Negli studi effettuati il farmaco ha dimostrato di avere una buona efficacia sulle ricadute e sulla progressione della

disabilità nelle persone con SM-RR rispetto al placebo o all'IFN- β -1a. (77) (78) Si somministra una volta al mese per via endovenosa in ambiente ospedaliero. Il trattamento a lungo termine con questo farmaco è gravato dal rischio di sviluppare LMP. La probabilità di sviluppare la malattia può essere stratificata sulla base della durata del trattamento, sul dato anamnestico di precedente assunzione di farmaci immunosoppressori e andando a misurare i livelli di anticorpi anti-JC presenti nel siero; pertanto è stato introdotto nella pratica clinica tale dosaggio anticorpale e si riserva l'impiego di questo farmaco solo in pazienti non rispondenti a IFN- β o con malattia rapidamente evolutiva. (79) (80)

Altri anticorpi monoclonali disponibili sono **alemtuzumab** e **ocrelizumab**. In particolare *ocrelizumab* è il primo DMT approvato per il trattamento della SM *primariamente progressiva*. (81) È un anticorpo monoclonale ricombinante umanizzato anti-CD20, che si lega selettivamente ai linfociti B. Il verosimile meccanismo di funzionamento implica la riduzione del numero e della funzione delle cellule B.

La **cladibrina** è un farmaco a somministrazione orale impiegato in pazienti adulti con SM recidivante ad elevata attività di malattia. Possiede una struttura chimica simile ad una purina e va ad interferire con la sintesi di DNA all'interno dei linfociti B e T, interrompendo la cascata di eventi immunitari alla base della malattia. A gennaio 2022 l'Agenzia Europea del Farmaco (EMA) ha diffuso una nota informativa riguardante la sicurezza di questo farmaco, con particolare riferimento agli eventi avversi di danno epatico associati all'assunzione di cladribina e fornisce nuove raccomandazioni sul monitoraggio della funzionalità epatica. Un altro effetto collaterale già noto è la linfopenia, con associato rischio di riattivazione di infezioni inattive o di manifestazione di infezioni opportunistiche. (82)

Attualmente è aperta la ricerca sulle cellule staminali come potenziale terapia della sclerosi multipla. Ai pazienti affetti da SM-RR con processi infiammatori ad elevata attività, che non rispondono ai DMT comunemente impiegati può essere proposto il ***trapianto autologo di cellule staminali ematopoietiche***. Con tale trattamento si osserva una buona remissione dell'attività di malattia e miglioramenti nella disabilità neurologica. (83) I pazienti che ne beneficiano maggiormente sono giovani (< 50 anni), con una breve durata di malattia (< 5 anni), che siano ancora in grado di camminare e con lesioni attive alla RMN. Ad oggi, il trapianto di staminali non è in grado di riparare le aree del SNC definitivamente alterate dalla malattia.

Il **mitoxantrone** è l'unico *farmaco citostatico* autorizzato in Italia per il trattamento della sclerosi multipla. È indicato nei pazienti con SM-SP, con o senza attacchi intermittenti, che siano in una fase attiva della malattia e non ancora costretti alla sedia a rotelle. Viene somministrato per via endovenosa, in ambiente ospedaliero. Prima di somministrare il farmaco e successivamente ogni 3 mesi è necessario eseguire un elettrocardiogramma e un ecocardiogramma. Il farmaco è generalmente ben tollerato. I più comuni effetti collaterali sono: nausea, cefalea, alopecia, disordini mestruali, infezioni delle vie urinarie, mucositi, diarrea e leucopenia. Effetti collaterali gravi sono la cardi tossicità cumulativa e disordini linfo- e mieloproliferativi. (84)

Terapia sintomatica

Le terapie farmacologiche a disposizione per poter affrontare i sintomi più comuni della sclerosi multipla ed arrivare ad una loro buona gestione sono molte e appartenenti a diverse classi farmacologiche. La terapia sintomatica è fondamentale per garantire una buona qualità di vita al paziente.

La *fatica* è molto frequente e invalidante nei pazienti con SM; è perciò necessario riconoscerne i fattori causali in modo da poterli correggere. Tra i farmaci utilizzati per il suo trattamento vi sono l'amantadina, il modafinil e un antidepressivo come la fluoxetina

Per la *spasticità* vi sono a disposizione numerosi farmaci; tra questi i più utilizzati sono il baclofen, il dantrolene e la tizanidina, che vengono somministrati per os. Nelle forme resistenti di spasticità, se monofocale e invalidante, è indicato il trattamento locale con tossina botulinica. Nelle forme gravi e diffuse è efficace la terapia con baclofen intratecale, mediante pompa di infusione sottocutanea. Fondamentale nella gestione di questo sintomo è la riabilitazione neuromotoria e nei casi più gravi possono essere presi in considerazione anche trattamenti chirurgici, come resezioni tendinee e neurotomie.

Per quanto riguarda il *tremore*, alcuni risultati si hanno con farmaci antiepilettici come il clonazepam e il gabapentin, o anche con β -bloccanti come il primidone. Anche il trattamento dei *fenomeni parossistici* giova dell'impiego di farmaci antiepilettici, in particolare carbamazepina, lamotrigina, clonazepam, gabapentin e topiramato.

Per i *disturbi urologici* il trattamento possibile prevede l'utilizzo di farmaci anti-colinergici (ossibutinina), che determinano un rilassamento del detrusore vescicale e un incremento del tono dello sfintere uretrale, ai quali si può associare cateterismo vescicale, se presente ristagno urinario.

In caso di *disturbi dell'alvo* si può consigliare al paziente una dieta maggiormente ricca di fibre, un aumento dell'apporto idrico, l'uso di clisteri al bisogno ed eventualmente programmi di riabilitazione muscolare.

Se il paziente riferisce *disturbi di ordine sessuale*, può essere utile un approccio psicoterapico e nell'uomo, in caso di disfunzione erettile, si può ricorrere all'uso di sildenafil o altri inibitori della fosfodiesterasi-5. La donna, invece, può trarre giovamento da una riabilitazione del pavimento pelvico o dall'impiego di lubrificanti vaginali.

La gestione del *dolore* è molto importante nella SM, in quanto va a impattare sulla qualità di vita delle persone. Il dolore neuropatico può essere trattato con anticonvulsivanti (topiramato, fenitoina), con antidepressivi (duloxetina, amitriptilina), con benzodiazepine e oppioidi.

Da ultima, ma non meno importante, è l'attenzione che va posta sulle *alterazioni del tono dell'umore*, come ansia e depressione, che sono situazioni di frequente riscontro in persone affette da una patologia cronica. Questi casi vanno prontamente individuati e va proposto ai pazienti un percorso psicologico, associando ansiolitici e antidepressivi, laddove necessario.

Terapia riabilitativa

La riabilitazione rappresenta un importante aspetto del trattamento e della gestione della sclerosi multipla. Non è sinonimo di fisioterapia o rieducazione neuromotoria, ma un vero e proprio *percorso* riabilitativo, in cui l'obiettivo finale è il miglioramento della qualità di vita del soggetto. Riguarda non solo l'ambito fisico, ma anche quello psicologico e sociale. La riabilitazione è ben supportata da studi di efficacia e si è verificato che i diversi interventi sono in grado di migliorare le performance motorie e cognitive, di migliorare i sintomi e di ridurre la disabilità.

Per far fronte in modo ottimale alla varietà di sintomi e problematiche che si presentano durante il decorso della malattia è necessario un approccio *interdisciplinare* che coinvolge varie figure professionali e il ricorso a varie tipologie di interventi riabilitativi: la fisioterapia, la terapia occupazionale, la logopedia, la riabilitazione dei disturbi sfinterici e cognitivi, il reinserimento sociale, il supporto psicologico. Oltre a questo, il progetto riabilitativo deve essere personalizzato sul singolo paziente e circostanziato nel tempo, adeguandolo alle differenti necessità che si possono via via presentare. (85)

1.2 SONNO E SCLEROSI MULTIPLA

1.2.1 Il sonno

Il *sonno* è un fenomeno indispensabile alla sopravvivenza, risultante dall'azione di molteplici processi neurofisiologici e neurobiochimici, solo in parte compresi.

Il sonno si può definire come una riduzione reversibile della soglia di risposta agli stimoli esterni, è caratterizzato da una sospensione della coscienza e della volontà e si associa a una relativa immobilità e ad altre modificazioni funzionali (riduzione della frequenza cardiaca e respiratoria, della pressione arteriosa, etc.).

Da un punto di vista qualitativo è possibile distinguere un *sonno REM*, cioè un sonno associato a movimenti oculari rapidi (*Rapid Eyes Movements*) e il *sonno non-REM* (NREM). Sulla base del tipo di attività elettroencefalografica e della presenza di alcuni grafoelementi (complessi K, fusi del sonno) si distinguono tre stadi di sonno NREM (N1, N2, N3) con profondità progressivamente crescente, cioè con soglia del risveglio sempre più alta. Durante la fase REM, invece, si registra un tracciato EEG in cui prevale un'attività rapida, di basso voltaggio, molto simile a quella della veglia. Al contrario di quest'ultima, però, avremo atonia muscolare, comparsa di movimenti oculari rapidi ed elevata soglia di risveglio. I diversi stadi del sonno si articolano sequenzialmente in cicli di 60 minuti, che si ripetono dalle quattro alle sei volte per notte. Vi è da principio una fase di transizione veglia-sonno, in cui l'attività elettrica cerebrale (che era in prevalenza α e β) si riduce progressivamente in frequenza e ampiezza. Parallelamente aumenta un'attività a frequenza inferiore e a maggiore ampiezza (θ), la quale diviene via via dominante. In fase N1 si possono avere le cosiddette scosse ipniche e la sensazione di cadere nel vuoto. Con la fase N2 vi è la comparsa all'EEG dei complessi K (onda acuta negativa seguita da onda lenta positiva) e fusi del sonno (oscillazioni ad ampiezza crescente e decrescente con una frequenza di dodici/quattordici al secondo). Quando il sonno entra in stadi più profondi, si aggiunge un'attività più lenta e di più basso voltaggio (δ), che diviene predominante: siamo nella fase N3, detta anche fase del sonno profondo, in quanto la soglia del risveglio è più alta rispetto alla fase precedente. Il sonno NREM lascia poi spazio alla prima fase REM. Man mano che si susseguono i cicli, si osserva una riduzione progressiva del tempo trascorso nelle fasi più profonde e un incremento della durata delle fasi REM. Pertanto nella prima parte della notte prevarrà il sonno ad onde lente NREM, mentre il sonno REM sarà più rappresentato nella seconda parte.

L'attività parasimpatica prevale durante la fase NREM e le fasi toniche del sonno REM: la pressione arteriosa e la frequenza cardiaca si riducono, così come anche la frequenza respiratoria.

La resistenza delle alte vie aeree invece aumenta, a causa del rilassamento muscolare, soprattutto in fase REM. Durante il sonno NREM anche la temperatura corporea scende. La secrezione degli ormoni subisce delle modificazioni con l'alternarsi del sonno e della veglia. La melatonina, prodotta dall'epifisi, regola il ciclo sonno-veglia e viene secreta in maggiori quantità durante le ore notturne. La secrezione di GH e di prolattina è influenzata dagli stadi del sonno e questi ormoni, a loro volta, aumentano rispettivamente la durata del sonno NREM e REM. Il TSH non viene secreto durante il sonno e al contrario la sua secrezione è stimolata dalla privazione di sonno. La produzione di ACTH e cortisolo aumenta negli stadi terminali del sonno, contribuendo al risveglio.

Nonostante sia assodato che il sonno giochi un ruolo fondamentale nella vita degli individui, il suo significato biologico rimane ancora incerto: le ipotesi al riguardo si focalizzano su un suo possibile ruolo nel consolidamento della memoria, nel recupero cerebrale e nella plasticità cerebrale. Secondo la teoria del recupero il sonno avrebbe la funzione di ristorare l'organismo, andando a ricostituire le riserve di metaboliti cerebrali consumati durante la veglia, come il glicogeno nelle cellule gliali. Durante il sonno avverrebbe inoltre una pulizia dei prodotti di scarto del metabolismo (beta-amiloide) e tutto ciò contribuirebbe alla sensazione di ristoro provata al risveglio. Si ipotizza che il sonno favorisca la sintesi proteica, l'attività mitocondriale, il ricircolo delle membrane cellulari e delle vescicole sinaptiche. L'azione di recupero sarebbe svolta durante la fase NREM, mentre durante la fase REM sarebbero favoriti i processi di fissazione della memoria. La disconnessione con gli stimoli esterni riduce l'interferenza di questi con le memorie appena acquisite e permette la riattivazione off-line di circuiti nervosi attivati in fase di apprendimento. Infine ultimamente si parla di "omeostasi sinaptica", secondo la quale le sinapsi sono iperattivate durante la veglia e avrebbero dunque necessità di un periodo in cui ritornare a valori basali. In questo modo si tiene sotto controllo il funzionamento delle sinapsi stesse, garantendo l'apprendimento e la memoria. (1) (86)

1.2.2 Impatto del sonno sull'andamento di malattia

Negli ultimi anni si sta ponendo sempre maggiore attenzione alla relazione che sussiste tra sonno e sclerosi multipla. I disturbi del sonno sono estremamente comuni nelle persone che ricevono una diagnosi di SM (87) e un sonno scadente esercita un forte impatto su alcuni sintomi cronici tipici della malattia, come la fatica. (88) Oltre a ciò è stato dimostrato che un sonno di scarsa qualità è in grado di influenzare significativamente le ricadute tipiche della SM. (89)

Per comprendere tale relazione, occorre spiegare il ruolo svolto dal sonno sull'espressione genica della mielina e quindi l'impatto che ha sull'andamento della malattia.

Le cellule responsabili della produzione della mielina all'interno del SNC sono gli oligodendrociti; essi derivano da cellule progenitrici, le OPC (*Oligodendrocyte Precursor Cells*), che costituiscono un'ampia riserva di cellule immature e rappresentano il 5-8% delle cellule della glia del SNC dell'adulto. Queste cellule immature possono essere rapidamente reclutate al fine di impostare i processi di recupero necessari in risposta a un danno. (90) Le OPC sono in grado di formare nuova mielina nel cervello adulto, sia in condizioni di danno sia in condizioni normali. Una volta reclutate a livello delle lesioni, le OPC vanno incontro a ipertrofia e mitosi, si differenziano in cellule mature e attivano una risposta cellulare al danno, mediata da citochine e fattori di crescita, promuovendo in questo modo la rimielinizzazione delle lesioni.

Decenni di studi riguardo la differente espressione genica nelle cellule cerebrali durante gli stati di sonno e di veglia hanno confermato che anche molti geni importanti per la mielina subiscono una diversa regolazione durante il sonno. In generale i geni implicati nella sintesi e mantenimento delle membrane cellulari sono maggiormente trascritti durante il sonno e più in particolare è emerso che molti geni che codificano per proteine strutturali della mielina, per recettori correlati ad essa e per enzimi coinvolti nella sua sintesi vengono anch'essi maggiormente espressi durante le fasi di sonno. (91) Ulteriori studi hanno messo in luce, invece, che la carenza di sonno inibisce la trascrizione delle proteine coinvolte nei processi di mielinizzazione. (92)

Il rilascio di glutammato da parte dei neuroni (tramite sinapsi tra neuroni e OPC) può inibire la proliferazione di OPC e compromettere la loro differenziazione in oligodendrociti produttori di mielina. (90) (93) Dal momento che la trasmissione glutammatergica è maggiore durante la veglia che nel sonno, Bellesi et al. (94) si sono chiesti in che modo il ciclo sonno-veglia possa influenzare gli oligodendrociti e le OPC. Utilizzando la tecnologia TRAP (*Translating ribosome affinity purification technology*) combinata ad analisi microarray nei topi, hanno ottenuto il profilo genomico degli oligodendrociti durante il sonno, la veglia e la deprivazione acuta di sonno. È emerso che centinaia di trascritti sono espressi in maniera differente durante il sonno e la veglia. In particolare geni coinvolti nella sintesi di fosfolipidi, nella mielinizzazione o geni promotori della proliferazione delle OPC sono trascritti preferenzialmente durante il sonno. Al contrario, geni implicati nell'apoptosi, nella risposta cellulare allo stress e nella differenziazione delle OPC sono potenziati durante lo stato di veglia. Dunque, sonno e veglia favoriscono differenti funzioni cellulari negli oligodendrociti, spesso complementari tra loro. Un ulteriore rilievo riguarda il fatto che queste differenti funzioni dipendono variabilmente dallo stadio di sviluppo delle cellule. Negli oligodendrociti maturi il sonno è maggiormente associato a una più alta espressione di geni per la

sintesi dei fosfolipidi e di geni per la mielinizzazione. Negli oligodendrociti immaturi durante il sonno si ha una più ampia espressione di geni per la proliferazione cellulare.

Il sonno svolgerebbe dunque un ruolo favorevole nei confronti del supporto alla mielina e al suo turnover. Uno studio di Simon et al. del 2011 (95) ha dimostrato che la popolazione endogena dei progenitori parenchimali del cervello adulto è sottoposta ad un'ampia modulazione da parte di numerosi stimoli ambientali e da parte dell'esercizio fisico volontario, elementi tipici dello stato di veglia. La veglia promuove la fuoriuscita delle OPC dal ciclo cellulare, a cui fa seguito una maggiore e più rapida differenziazione di queste cellule in oligodendrociti maturi, portando così alla riduzione del bacino di riserva delle cellule staminali.

Tali dimostrazioni a supporto dell'influenza che eserciterebbe il sonno sulle funzioni dell'oligodendroglia portano a ipotizzare che in alcune patologie, caratterizzate da un coinvolgimento degli oligodendrociti, le alterazioni del sonno potrebbero influenzare la prognosi dei pazienti.

Uno studio condotto dalla Clinica Neurologica dell'Università Politecnica delle Marche (89) ha indagato la possibile correlazione esistente tra la qualità del sonno e il decorso della sclerosi multipla. L'intento è stato quello di verificare se la qualità del sonno può essere impiegata quale indicatore prognostico di malattia e di conseguenza suggerire possibili strategie terapeutiche. I risultati dello studio hanno confermato l'esistenza di un legame tra la qualità del sonno e l'evoluzione clinica della patologia. Pazienti affetti da SM-RR e con una scarsa qualità del sonno nell'ultimo mese (documentata da un PSQI ≥ 5) hanno mostrato un più alto rischio di progressione negativa della malattia: manifestavano un aumentato numero di ricadute di durata maggiore. Ciò supporta l'ipotesi che un sonno di scarsa qualità potrebbe ledere la capacità di recupero dalle ricadute, forse a causa di un difetto di rigenerazione della mielina.

Da tali riflessioni si evince l'importanza che dovrebbe essere riservata alla valutazione del profilo del sonno in un paziente con sclerosi multipla.

1.2.3 I disturbi del sonno nella sclerosi multipla

Come già accennato, i disturbi del sonno sono molto frequenti nelle persone con sclerosi multipla, con una prevalenza stimata tra il 42 e il 65% (96), più alta rispetto a quella riscontrata in altre patologie croniche e anche rispetto a quella della popolazione generale. (97)

Alcuni studi *polisonnografici* hanno evidenziato che i pazienti con SM presentano alterazioni sia a livello della macro- che della microstruttura del sonno: presentano un gran numero di risvegli notturni, un tempo elevato di veglia, una ridotta efficienza del sonno. (98) (99)

Gli effetti di un sonno di scarsa qualità sono molto evidenti nella vita quotidiana delle persone: comparsa di eccessiva sonnolenza diurna, difficoltà cognitive, fluttuazioni dell'umore, eccetera. Tutto questo influisce negativamente sulla qualità della vita, tanto più in pazienti affetti da una patologia cronica come la SM, in cui un sonno scadente si associa a una riduzione del funzionamento fisico, del benessere psicologico, delle abilità volte alla cura personale e allo svolgimento delle attività quotidiane. (100) Nelle persone con SM un sonno non ottimale ha un impatto diretto sia sullo stato di benessere fisico che sul benessere mentale. (101)

A dispetto di queste premesse, le problematiche inerenti al sonno spesso non vengono indagate adeguatamente nella pratica clinica e pertanto rimangono misconosciute. (102)

Sono stati identificati numerosi fattori che impattano in maniera negativa sul sonno dei pazienti con SM: la sindrome delle gambe senza riposo (RLS) e il disturbo da movimenti periodici degli arti (PLM) (103), il dolore muscolo-scheletrico, gli spasmi muscolari, le apnee ostruttive, la nicturia, i disturbi del tono dell'umore e l'azione di alcuni farmaci. (104) Anche la durata della malattia sembra rivestire un ruolo nell'influenzare la qualità del sonno: nei pazienti che hanno la SM da meno di cinque anni un sonno scarso si associa ad ansia e scarsa motivazione, invece tra coloro che sono malati da più di cinque anni troviamo un'associazione con dolore e depressione. Invece, l'affaticamento mentale e il rallentamento cognitivo sono stati associati a sonno scadente indipendentemente dalla durata della malattia. (105) La correlazione tra SM e qualità del sonno varia in base al sesso: in uno studio che prevedeva un'equa rappresentazione di maschi e femmine il 78% delle donne ha riferito problematiche relative al sonno contro il 53% degli uomini. (106) Inoltre, da un altro studio del 2016 (107) è emerso che anche i fattori che contribuiscono a influenzare una cattiva qualità del sonno nella SM differiscono in base al genere. In particolare, l'ansia e la depressione giocherebbero un ruolo importante nelle donne, il dolore invece sarebbe importante per gli uomini.

Uno studio canadese di Garland et al. (108), oltre a far emergere una prevalenza di disturbi del sonno quattro volte maggiore rispetto alla popolazione generale, ha sottolineato che sussiste una forte associazione tra il sonno e il numero di *comorbidità* fisiche: più comorbidità coesistono in un paziente, maggiore è la probabilità che quell'individuo abbia un sonno alterato. In coloro che

avevano da tre a sei comorbidità il rischio era doppio rispetto a chi non aveva altre patologie ed era triplicato in chi presentava più di sette comorbidità.

Un'altra importante correlazione, messa in luce anche dal sopracitato studio, è quella tra il sonno e *ansia* e *depressione*, situazioni di frequente riscontro in questa tipologia di pazienti. (109) La SM è una patologia cronica e progressivamente invalidante ed è quindi facilmente comprensibile che le persone che vivono questa condizione di malattia percepiscano un senso di impotenza, di perdita di controllo e di incertezza verso il futuro: questi rappresentano fattori fonti di ansia, che inevitabilmente si ripercuote sulla qualità del sonno. (110)

Tra tutti i fattori che correlano con la qualità del sonno nei pazienti con SM, la *fatica* è considerata come uno di quelli più invalidanti. All'interno dello studio di Lunde et al. (106) è emerso che ben il 92% di coloro che soffrivano di fatica erano classificati come "poor sleepers". La fatica può essere distinta in "fatica primaria" e "fatica secondaria". (111)



Figura 1.11 Determinanti della fatica primaria e secondaria nella sclerosi multipla. Fonte: <https://www.multiplesklerose.ch/it/attualita/dettaglio/in-che-modo-la-sm-causa-affaticamento/>

La fatica primaria potrebbe essere dovuta a processi mediati a livello centrale, come la demielinizzazione nel SNC e l'attività immunitaria, elementi propri della malattia stessa. Invece,

i fattori che influenzano la fatica secondaria sono le problematiche del sonno, il dolore, la depressione, lo stato emotivo e l'impiego di alcuni farmaci.

Uno studio condotto da Veauthier et al. (112) ha indagato i legami che sussistono tra la fatica e i disturbi del sonno nella SM. Sono stati reclutati sessantasei pazienti e sono stati sottoposti a polisonnografia. Inoltre è stato quantificato il grado di severità della fatica tramite la scala modificata dell'impatto della fatica (MFIS). È emerso che tra i pazienti che riferivano fatica il 96% soffriva di un disordine del sonno rilevante, assieme al 60% di coloro che non presentavano fatica. I disturbi respiratori del sonno sono risultati essere più frequenti nei pazienti con fatica (27%) rispetto ai pazienti che non presentavano fatica (2,5%). In tutti i soggetti con problematiche del sonno significative sono stati riscontrati valori più alti nella MFIS rispetto ai pazienti senza tali disordini. Da questi risultati è emerso un chiaro e significativo legame tra i disturbi del sonno e il rischio aumentato di fatica nella sclerosi multipla.

Dunque, la corretta valutazione del sonno di questi pazienti e l'eventuale messa in atto di strategie volte a migliorarne la qualità possono rivelarsi strumenti utili anche per ridurre il senso di fatica.

(113)

Because of my fatigue during the past 4 weeks

	Never	Rarely	Sometimes	Often	Almost Always
1. I have been less alert.	0	1	2	3	4
2. I have had difficulty paying attention for long periods of time.	0	1	2	3	4
3. I have been unable to think clearly.	0	1	2	3	4
4. I have been clumsy and uncoordinated.	0	1	2	3	4
5. I have been forgetful.	0	1	2	3	4
6. I have had to pace myself in my physical activities.	0	1	2	3	4
7. I have been less motivated to do anything that requires physical effort.	0	1	2	3	4
8. I have been less motivated to participate in social activities.	0	1	2	3	4
9. I have been limited in my ability to do things away from home.	0	1	2	3	4
10. I have trouble maintaining physical effort for long periods.	0	1	2	3	4
11. I have had difficulty making decisions.	0	1	2	3	4
12. I have been less motivated to do anything that requires thinking	0	1	2	3	4
13. My muscles have felt weak	0	1	2	3	4
14. I have been physically uncomfortable.	0	1	2	3	4
15. I have had trouble finishing tasks that require thinking.	0	1	2	3	4
16. I have had difficulty organizing my thoughts when doing things at home or at work.	0	1	2	3	4
17. I have been less able to complete tasks that require physical effort.	0	1	2	3	4

	Never	Rarely	Sometimes	Often	Almost Always
18. My thinking has been slowed down.	0	1	2	3	4
19. I have had trouble concentrating.	0	1	2	3	4
20. I have limited my physical activities.	0	1	2	3	4
21. I have needed to rest more often or for longer periods.	0	1	2	3	4

Instructions for Scoring the MFIS

Items on the MFIS can be aggregated into three subscales (physical, cognitive, and psychosocial), as well as into a total MFIS score. All items are scaled so that higher scores indicate a greater impact of fatigue on a person's activities.

Physical Subscale

This scale can range from 0 to 36. It is computed by adding raw scores on the following items: 4+6+7+10+13+14+17+20+21.

0

Cognitive Subscale

This scale can range from 0 to 40. It is computed by adding raw scores on the following items: 1+2+3+5+11+12+15+16+18+19.

0

Psychosocial Subscale

This scale can range from 0 to 8. It is computed by adding raw scores on the following items: 8+9.

0

Total MFIS Score

The total MFIS score can range from 0 to 84. It is computed by adding scores on the physical, cognitive, and psychosocial subscales.

0

Tabella 1.3 Scala modificata dell'impatto della fatica (Modified Fatigue Impact Scale - MFIS)

Nei pazienti affetti da SM possiamo riscontrare potenzialmente l'intero spettro dei disturbi legati al sonno: insonnia, disturbi del ritmo circadiano, disturbi motori nel sonno, disturbi respiratori nel sonno, ipersonnie (narcolessia) e parasonnie (disturbo comportamentale del sonno REM). (101) Quelli che si incontrano più di frequente nella SM sono: l'insonnia, i disturbi motori nel sonno, i disturbi respiratori nel sonno e i disturbi del ritmo circadiano. (96)

L'**insonnia** è un disturbo molto comune nella popolazione generale ed è definito come una difficoltà nell'addormentamento, nel mantenimento, nella durata e nella qualità del sonno, nonostante tempo e disponibilità per il riposo siano adeguati. Per essere considerata un vero e proprio disturbo deve essere presente da almeno tre mesi, deve associarsi a forme di disagio tipiche della carenza di sonno e a una compromissione delle funzioni sociali e lavorative del soggetto. (114) Si stima che l'insonnia riguardi più del 40% delle persone con sclerosi multipla. (102) In uno studio di Stanton et al. (115) è stato evidenziato che il 42% dei pazienti aveva difficoltà ad addormentarsi, il 53% riferiva risvegli infrasonno e il 58% risveglio precoce. Alcuni comuni sintomi esperiti dai pazienti con SM, quali dolore cronico, disturbi vescicali, spasticità, ansia e depressione, potrebbero fungere da trigger per l'insonnia. Anche alcuni farmaci comunemente usati per il trattamento della SM potrebbero contribuire all'insonnia: ad esempio è noto come

l'interferone- β vada a compromettere la continuità del sonno. (116) (117) L'insonnia ha effetti molto negativi sulla qualità di vita e sulla salute delle persone: porta ad avere una eccessiva sonnolenza diurna, difficoltà di concentrazione e memoria, alterazioni dell'umore, scarsa motivazione, performance ridotte, fatica. (1) Quando si valuta l'insonnia è importante tener conto di un'eventuale comorbidità con altri disturbi del sonno: ad esempio, un paziente che si presenta con i sintomi dell'insonnia potrebbe in realtà avere un altro disturbo, come le apnee notturne o la sindrome delle gambe senza riposo, che se trattate portano a una risoluzione del quadro originario di insonnia. (88) I farmaci più utilizzati nel trattamento dell'insonnia sono farmaci benzodiazepinici e gli ipno-inducenti non benzodiazepinici, come zolpidem e zopiclone e agonisti del recettore della melatonina. (1) Può essere valutato anche l'approccio non farmacologico tramite terapia cognitivo-comportamentale, che è molto efficace senza essere gravata dagli effetti collaterali legati all'uso dei farmaci. (118)

Il principale *disturbo motorio del sonno* documentato nella sclerosi multipla è la **sindrome delle gambe senza riposo** (*Restless Leg Syndrome, RLS*). La RLS è caratterizzata da un irresistibile bisogno di muovere le gambe, di solito accompagnato da una spiacevole sensazione di “bruciore” o “formicolio” a carico degli arti inferiori, che inizia o peggiora durante l'inattività, specialmente durante la notte e che migliora o scompare con il movimento. (119) La prevalenza della RLS sembra essere dalle 3 alle 5 volte maggiore nei pazienti con SM rispetto alla popolazione generale. (120) (121) (122) L'eziologia di questa patologia non è del tutto chiara, tuttavia i dati disponibili suggeriscono che dipenda dal malfunzionamento dei circuiti cerebrali dopaminergici (123) e del metabolismo del ferro a livello del sistema nervoso centrale. (124) Uno studio molto interessante ha messo in luce un'associazione tra la RLS e una compromissione della mielina nel midollo spinale cervicale in pazienti con SM. (125) In linea generale la RLS ha un grande impatto sulla qualità del sonno, la depressione, la fatica, le capacità funzionali e, come si è già detto, tutti questi fattori hanno un ruolo fondamentale nel determinare la qualità di vita delle persone affette da SM. (126) Il trattamento prevede innanzitutto la riduzione o sospensione di farmaci che causano o peggiorano la RLS, ad esempio antagonisti della dopamina, litio, SSRI, antistaminici, o di altre sostanze come il tabacco, la caffeina e l'alcool. (127) (128) (129) Inoltre, considerata la forte correlazione con il ferro, è utile andare a dosare la ferritina sierica e dare un supplemento di ferro, laddove necessario. Se la sintomatologia si presenta in maniera frequente e debilitante potrebbe rendersi necessario un vero e proprio trattamento farmacologico, tramite dopamina-agonisti, gabapentin enacarbil e pregabalin. (130)

La **sindrome da apnee ostruttive nel sonno** (*Obstructive Sleep Apnea Syndrome - OSAS*) è una delle patologie del sonno più frequenti nella popolazione generale. È caratterizzata da ripetuti episodi di arresto o netta riduzione del flusso aereo oro-nasale, che può essere completo o parziale durante il sonno. Questa situazione si caratterizza per un collasso delle vie aeree superiori. L'occlusione determina desaturazione emoglobinica e causa una frammentazione della struttura ipnica. La prevalenza di malattia è stimata tra il 10 e il 50% per gli uomini e il 3-20% per le donne, considerando la popolazione adulta di mezza età. (131) Una OSAS non adeguatamente trattata si associa a svariate conseguenze per la salute dell'individuo, tra cui una qualità del sonno scadente, sonnolenza diurna eccessiva, deterioramento cognitivo, aumentato rischio di incidenti e aumento del rischio cardiovascolare. (132) (133) (134)

La prevalenza di questo disturbo nelle persone con SM non è ben definita, gli studi al riguardo mostrano infatti dati conflittuali (135) (136) e ciò può essere dovuto alla differente tipologia degli studi, alle diverse metodiche impiegate alla eterogeneità dei campioni di popolazione in esame. In ogni caso, il rischio di sviluppare OSAS sembra essere maggiore nelle persone affette da SM rispetto alla popolazione generale, probabilmente anche in virtù della loro specifica condizione patologica. Ciononostante, i disturbi respiratori del sonno rimangono spesso sottostimati in questi pazienti. (102) Una spiegazione di ciò può essere legata al fatto che la fatica è generalmente accettata come un sintomo intrinseco alla condizione di SM e non la si correla al contributo di altre potenziali cause, come appunto un sonno interrotto. (137)

Alcuni possibili fattori di rischio implicati nell'insorgenza di questi disturbi nel contesto della SM potrebbero essere legati all'età, al body mass index (BMI) o a differenze di genere. Tuttavia molte delle persone con SM che hanno apnee ostruttive presentano un BMI generalmente più basso rispetto al fenotipo tipico della popolazione affetta da OSAS. Il genere maschile sembra essere associato maggiormente a questi disturbi, come del resto avviene nella popolazione generale. In questo caso però va sottolineato che, a fronte di un rischio di OSAS nella SM paragonabile o addirittura superiore a quello della popolazione sana, la SM è una malattia a predominanza femminile. (136) Da queste considerazioni si evince che i fattori di rischio e le cause fisiopatologiche alla base dei disturbi respiratori del sonno potrebbero essere diversi e peculiari nella sclerosi multipla.

Sussistono verosimilmente delle relazioni bidirezionali tra le due condizioni patologiche, che verrebbero a creare un circolo vizioso tra le due. Le lesioni demielinizzanti tipiche della SM che si localizzano a livello del tronco encefalico e del midollo spinale potrebbero influenzare o evocare

le apnee centrali (CSA). Le lesioni del tronco encefalico potrebbero compromettere i centri di controllo della ventilazione posti a questo livello; le lesioni del midollo spinale determinerebbero un danno ai motoneuroni deputati al controllo dei muscoli respiratori. In accordo con queste supposizioni, uno studio di Braley et al. (138) ha dimostrato che nei pazienti con SM con lesioni del tronco encefalico l'indice di apnea-ipopnea (AHI) e l'indice di apnea centrale (CAI) erano significativamente più alti rispetto ai controlli e rispetto ad altri pazienti con SM senza lesioni di questo tipo. Per quanto concerne le apnee ostruttive (OSA), più frequenti rispetto alle CSA, le lesioni demielinizzanti potrebbero determinare un'insufficiente responsività muscolare a livello delle alte vie aeree e un'instabilità del controllo ventilatorio. Anche l'*infiammazione* gioca un ruolo in tutto questo: la SM è fondamentalmente una patologia autoimmune che si associa a modificazioni dei livelli di citochine; nelle apnee ostruttive sono stati riscontrati livelli aumentati di citochine pro-infiammatorie a livello sistemico, come TNF- α , IL-6, IL-1b, specie reattive dell'ossigeno, molecole di adesione e proteina C reattiva. (139) Dunque l'infiammazione cronica è un elemento comune ad entrambe le condizioni. Lo stato pro-infiammatorio determinato dalle apnee ostruttive potrebbe interagire con i processi infiammatori che hanno luogo nella SM e contribuire alla sua progressione e tale relazione potrebbe valere anche al contrario. (136) Da ultimo va ricordato il contributo dato dall'ipossia intermittente tipica delle OSA alla amplificazione della neurodegenerazione nella SM, per mezzo di un aumento dello stress ossidativo e del danno mitocondriale. (136)

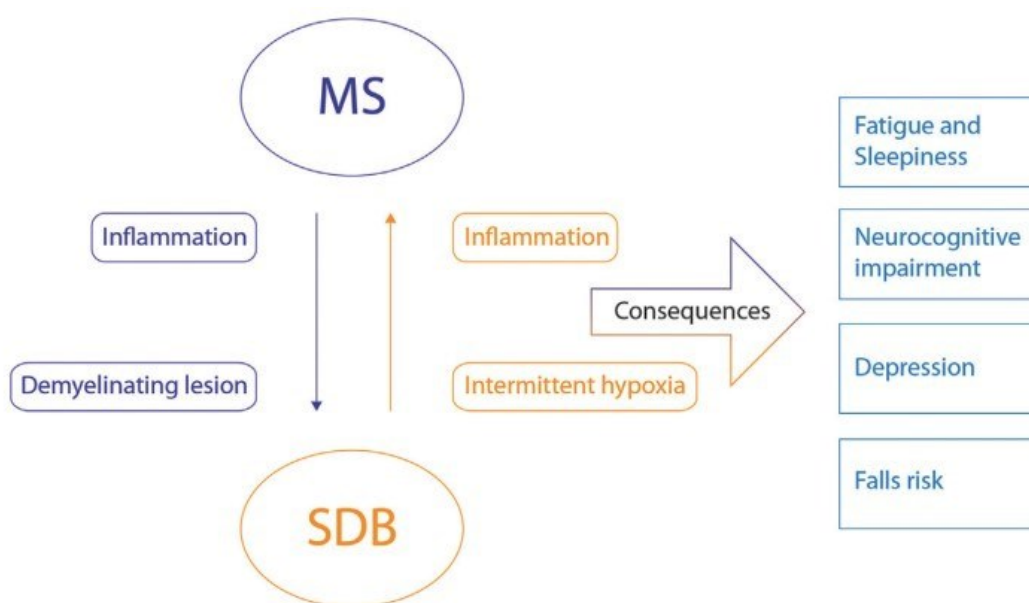


Figura 1.122 Potenziali relazioni bidirezionali tra sclerosi multipla (MS) e disturbi respiratori del sonno (SDB) e loro conseguenze condivise. Fonte: Hensen HA, et al. "Sleep-Disordered Breathing in people with multiple sclerosis: prevalence, pathophysiological mechanisms and disease consequences", *Frontiers in Neurology*, 2018, 8

I disturbi respiratori del sonno e la sclerosi multipla condividono conseguenze comuni. Molteplici studi hanno indagato la relazione tra OSA e *fatica* nei pazienti con sclerosi multipla, dimostrandone l'associazione; uno in particolare ha suggerito che il trattamento delle apnee sia associato a una riduzione della fatica stessa. (113) Inoltre, Braley et al. hanno evidenziato come l'OSA e in generale i disturbi del sonno siano connessi alla diminuzione delle performance cognitive in persone con SM. (140) I *sintomi depressivi* sono molto comuni nella SM e anche in chi soffre di OSAS. È verosimile che i pazienti affetti da SM che fanno esperienza di interruzioni del sonno causate da apnee notturne siano a maggior rischio di sviluppare una depressione del tono dell'umore. (136)

Alla luce di queste considerazioni, si comprende la necessità di inquadrare le OSAS nei pazienti con SM, proponendo loro una visita clinica e l'esecuzione di una *polisonnografia*, un test diagnostico che permette di registrare alcuni parametri respiratori, cardiaci, l'attività cerebrale, i livelli di ossigeno e l'attività muscolare. (88) Una volta fatta la diagnosi, la terapia di scelta consiste nell'utilizzo di un ventilatore a pressione positiva continua (CPAP), in grado di garantire la pervietà delle vie aeree superiori grazie a un flusso d'aria che viene erogato attraverso una maschera nasale. (1)

1.3 FARMACI, SONNO E SCLEROSI MULTIPLA

Come illustrato finora, sono molti i fattori che contribuiscono ad alterare il sonno nelle persone con sclerosi multipla e una loro comprensione è fondamentale per mettere a punto strategie di intervento efficaci, al fine di ridurre l'influenza che i disturbi del sonno hanno sullo stato di benessere complessivo del paziente. Nonostante in letteratura stia emergendo un sempre maggiore interesse nella ricerca che indaga le diverse correlazioni esistenti tra sonno e SM, sono ancora pochi gli studi che pongono l'attenzione sul ruolo che alcuni *farmaci* assunti per la malattia possono esercitare sul profilo del sonno dei pazienti.

Uno studio del 2017 condotto da Lanza et al. (141) ha provato ad approfondire questo ambito di ricerca, sintetizzando le attuali conoscenze riguardo l'impatto dei farmaci sul sonno nella SM e sottolineando l'importanza di considerare il sonno nella gestione dei pazienti e nella messa a punto di trattamenti futuri.

I risultati ottenuti hanno evidenziato che alcuni farmaci modificanti il decorso della malattia (DMT) e alcuni farmaci sintomatici sembrano interferire con il sonno dei pazienti. In particolare, dalla letteratura emergeva che il trattamento con *corticosteroidi* ha come effetti collaterali

l'insonnia e altre alterazioni del sonno (come la diminuzione della fase REM) e che questi emergono anche solo dopo pochi giorni di assunzione. (142) In uno studio randomizzato controllato sono stati osservati pazienti con SM-RR che assumevano metilprednisolone orale ogni quattro settimane in associazione all'IFN- β : questi hanno effettivamente mostrato una riduzione del tasso di recidive, ma un 25% di essi ha manifestato l'insonnia come evento avverso. (143) In antitesi con quanto finora riportato, un altro studio di tipo actigrafico ha valutato la tolleranza a un regime con metilprednisolone intravenoso per cinque giorni: è emersa una buona efficienza del sonno, in discrepanza però con quanto riferito dai pazienti. (144)

È stato preso in considerazione anche l'*interferone- β* , farmaco di prima linea nel trattamento della SM. Come già accennato in precedenza, la sua interferenza sulla continuità del sonno è nota sin dal suo esordio nella terapia della SM-RR. (116) Questo è vero soprattutto nelle prime fasi della terapia, tuttavia mancano evidenze oggettive riguardo il suo uso nel lungo termine. Un'analisi actigrafica condotta da Mendozzi et al. (145) ha dimostrato una ridotta efficienza del sonno in pazienti con SM-RR, in particolare nelle notti successive all'iniezione di IFN- β rispetto alle altre notti. Gli effetti dell'interferone erano riportati soprattutto come un senso di irrequietezza durante la notte e una maggiore difficoltà al risveglio ed erano presenti sia all'inizio della terapia che dopo il suo utilizzo cronico. Dunque, l'adattamento agli effetti del farmaco non sarebbe mai completo, nemmeno dopo anni di terapia continuativa.

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

Tabella 1.4 Effetti sul sonno di alcuni DMT utilizzati per la sclerosi multipla. Fonte: adattato da Brass et al, "Sleep disorders in patients with multiple sclerosis", *Sleep Med Rev* 2010

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

Tabella 1.5 Terapie sintomatiche per la sclerosi multipla e loro effetti sul sonno. Fonte: modificato da Brass et al, "Sleep disorders in patients with multiple sclerosis", *Sleep Med Rev* 2010

I risultati di uno studio actigrafico condotto all'interno della Clinica Neurologica dell'Università politecnica delle Marche (146) ribadiscono la possibilità di un contributo da parte dell'IFN- β all'alterazione dell'architettura del sonno. I pazienti in terapia cronica con interferone mostravano differenze nel pattern actigrafico rispetto ai controlli sani e un sonno significativamente peggiore, come messo in luce anche dai risultati del questionario PSQI al quale erano stati sottoposti. Inoltre, il confronto tra i dati ottenuti la notte seguente al trattamento e le notti non precedute dall'iniezione del farmaco ha documentato un impatto generalmente negativo della somministrazione di interferone sulla qualità del sonno.

Le evidenze raccolte fino ad oggi su questo argomento sono comunque ancora poche e non si contano studi che propongano una oggettiva valutazione dell'impatto sul sonno di altri farmaci modificanti il decorso della SM, come il *fingolimod*.

1.4 SCOPO DELLO STUDIO

Lo scopo che si propone il presente studio è indagare le caratteristiche del sonno in pazienti con sclerosi multipla di tipo recidivante-remittente dopo un periodo di trattamento superiore ai sei mesi con *fingolimod*. Tale valutazione si avvale della somministrazione di un questionario standardizzato e di registrazioni compiute tramite actigrafo.

Il *fingolimod* (nome commerciale Gilenya®) è un farmaco di seconda linea, indicato in monoterapia come farmaco modificante la malattia (DMT) nella sclerosi multipla recidivante-remittente ad elevata attività. È stato il primo trattamento orale approvato per la SM ed è il capostipite di una classe di farmaci che agiscono sul sistema immunitario: i modulatori dei recettori della sfingosina 1-fosfato (S1PR).

Al momento in letteratura non sono presenti dati riguardo una sua correlazione con i disordini del sonno. L'obiettivo di questo studio è valutare il possibile impatto della terapia con *fingolimod* sul profilo del sonno dei pazienti.

2. MATERIALI E METODI

2.1 CAMPIONE

Sono stati arruolati sette pazienti affetti da sclerosi multipla di tipo recidivante-remittente afferenti al centro Sclerosi Multipla della Clinica Neurologica dell'Azienda Ospedaliera Universitaria Ospedali Riuniti di Ancona. I pazienti sono stati reclutati nel corso di 11 mesi (ottobre 2020 – settembre 2021). I *criteri di inclusione* sono stati:

- Età inferiore ai 50 anni;
- Forma recidivante-remittente di SM (SM-RR);
- Durata della malattia superiore a tre anni ma minore di cinque;
- Expanded Disability Status Scale (EDSS) con punteggio inferiore o uguale a 2.5; (147)
- Trattamento con fingolimod da più di sei mesi.

Più nel dettaglio tutti i pazienti assumevano fingolimod in capsule da 0,5 mg per via orale una volta al giorno.

In anamnesi abbiamo indagato in tutti i pazienti la presenza di disturbi del sonno sia prima di iniziare il trattamento con DMT sia al tempo presente: i principali disturbi del sonno come insonnia, apnee notturne, RLS, parasonnie, disturbi comportamentali della fase REM e alterazioni del ritmo circadiano sono stati ragionevolmente esclusi grazie a una dettagliata anamnesi. Con l'ausilio di scale validate è stata ulteriormente esclusa la presenza di disturbi del sonno franchi; in particolare abbiamo proposto ai pazienti un questionario per la valutazione dell'insonnia ("Insomnia Severity Index") (148), il questionario "STOP-BANG" per il rischio di OSA (149) e il "Restless Legs Syndrome-Diagnostic Index" (RLS-DI) (150) per la sindrome delle gambe senza riposo. Sono stati esclusi dallo studio i pazienti che presentavano sintomi in grado di interferire specificatamente con la qualità del sonno, inclusi spasticità, dolore severo, crampi muscolari, disfunzioni vescicali, così come i pazienti con disturbi psichiatrici e deficit cognitivi. Allo stesso modo, sono stati esclusi i pazienti che avevano avuto ricadute recenti, alla luce del possibile impatto esercitato dalla risposta infiammatoria e da un sistema immunitario alterato sul sonno. (151) A causa del possibile effetto confondente della fatica, sono stati esclusi dallo studio i pazienti con score maggiore a 36 nella scala di gravità della fatica (*Fatigue Severity Scale* – FSS). (152) Ulteriori criteri di esclusione sono stati la presenza di altre patologie neurologiche, terapie in atto in grado di inficiare la struttura del sonno, l'assunzione di farmaci o il praticare attività lavorative

che inducano la deprivazione di sonno, oltre a tutte le condizioni mediche potenzialmente in grado di influenzare la qualità e la struttura del sonno (ad esempio disturbi circolatori o respiratori).

2.2 VALUTAZIONE DELLA QUALITA' DEL SONNO: PSQI

La qualità del sonno dei pazienti è stata esaminata tramite l'impiego del *Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI)*, un questionario autosomministrato che valuta la qualità del sonno del mese precedente. (153) La validità del PSQI è stata ampiamente confermata da numerosi studi svolti su differenti popolazioni di pazienti. (154) (155)

In questo studio è stata utilizzata una versione italiana del test, validata nella popolazione generale e anche nei pazienti con sclerosi multipla.

Il PSQI è costituito da diciannove domande di autovalutazione e da cinque domande facoltative di valutazione da parte di chi dorme con il paziente (marito/moglie o compagno di stanza). Le varie voci del questionario sono raggruppate in sette componenti, a ciascuna delle quali viene assegnato un punteggio da 0 a 3. Il punteggio totale si ottiene dalla somma dei diversi punteggi delle sette componenti, con un intervallo che va da 0 a 21, dove 0 indica l'assenza di problemi nell'ambito indagato e quindi una buona qualità del sonno, invece 21 indica la presenza di gravi difficoltà nei vari ambiti indagati e in generale una cattiva qualità del sonno. A mano a mano che aumenta lo score, peggiora parallelamente la qualità del sonno. In particolare il punteggio di 5 segna il confine tra i "good sleepers" (<5), ossia i buoni dormitori e i "bad sleepers" (≥5), ossia i cattivi dormitori.

Nelle pagine seguenti è riportato il testo completo della versione italiana del PSQI che è stata impiegata nel presente studio.

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	1
Una o due volte alla	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	1
Una o due volte alla	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	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

Partner/compagno di stanza in un'altra camera

Partner nella stessa stanza, ma non nello stesso letto Partner nello stesso letto

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

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

- Write the number of hours slept (question #4) here: _____
- Calculate the number of hours spent in bed:
 Getting up time (question #3): _____
 Bedtime (question #1): _____
*Number of hours spent in bed** _____
- Calculate habitual sleep efficiency as follows:
 $(\text{Number of hours slept} / \text{Number of hours spent in bed}) \times 100 = \text{Habitual sleep efficiency (\%)}$
 $(\text{ } / \text{ }) \times 100 = \%$
- Assign component 4 score as follows: ,

Component 4

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

Component 4 score: _____

Component 5: Step disturbances

1. Examine questions #5b-5i, 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	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 PHI Score

Add the seven component scores together:

Global PSOI Score: _____

2.3 ESAME ACTIGRAFICO

Abbiamo fatto uso dell'*actigrafia* come strumento di screening per identificare alterazioni macroscopiche del sonno nei pazienti con SM in terapia con fingolimod. Tutti i partecipanti allo studio hanno indossato un *actigrafo* al polso del braccio non dominante (*Philips Respironics Actiwatch Spectrum* o *Philips Respironics Actiwatch-2*) per sette giorni consecutivi.



Figura 2.1 Philips Respironics Actiwatch-2

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.

Ai pazienti è stato chiesto di indossare regolarmente l'*actigrafo* durante la giornata e di mantenere l'abituale ritmo sonno-veglia; inoltre è stato chiesto loro di non fare riposini, a meno che questi

non fossero già abituali (più di due volte a settimana). Non sono stati inclusi nell'analisi del sonno riposi effettuati durante il giorno o alla sera. A tutti è stato fornito un *diario del sonno*, sul quale segnalare quanto più precisamente possibile gli orari in cui spegnevano la luce e in cui la riaccendevano, nonché i momenti trascorsi fuori dal letto durante la notte.

DIARIO ACTIGRAFO				
NOME:		COGNOME:	DATA DI NASCITA:	
	VADO A DORMIRE (ORARIO)	MI SVEGLIO DURANTE LA NOTTE (ORARIO, PER QUANTO TEMPO STO SVEGLIO, MOTIVO DELLA VEGLIA)	MI ALZO LA MATTINA (ORARIO)	SONNO DURANTE IL GIORNO
1 NOTTE				
2 NOTTE				
3 NOTTE				
4 NOTTE				
5 NOTTE				
6 NOTTE				
7 NOTTE				

Tabella 2.1 Diario actigrafico consegnato ai pazienti in questo studio

Ogni actigrafo è dotato di un pulsante “indicatore di eventi”, che se premuto per due secondi, consente al paziente di segnalare un evento, ossia quando va a letto e quando si sveglia. Il software poi segnala l'evento sull'actogramma per una facile visualizzazione.

Il gruppo di controllo era costituito da sette soggetti sani, selezionati dai database disponibili della Clinica di Neurologia, abbinati per età media con i pazienti SM. Anche per loro sono state eseguite delle registrazioni actigrafiche della durata di una settimana.

Al termine della settimana ciascun paziente ha restituito il dispositivo e si è quindi proceduto al recupero e al salvataggio dei dati raccolti. I dati actigrafici sono stati processati tramite il software *Philips Actiware 6*. Il metodo actigrafico permette di visualizzare i dati in forma di *actogramma*, selezionando la casella “avvia actogramma”.

L'actogramma consiste in una visualizzazione grafica della distribuzione dei periodi di riposo e di attività del soggetto nel corso della giornata.

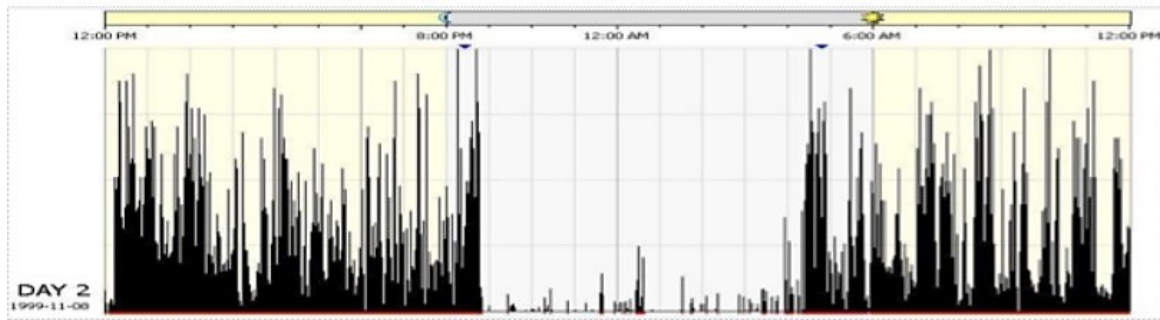
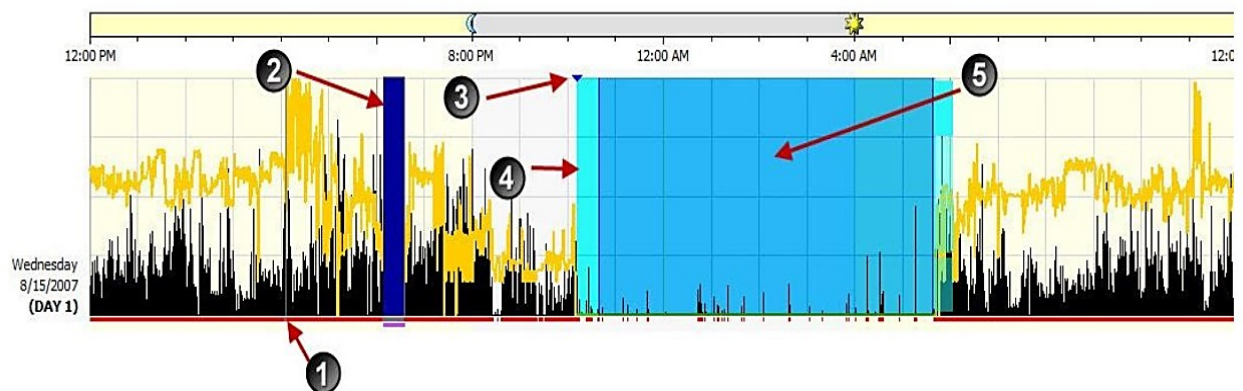


Figura 2.2 Esempio di actogramma

Come esemplificato nella figura seguente, l'attività è rappresentata da bande nere verticali, invece i dati relativi alla luce bianca sono rappresentati dalla linea gialla. Gli intervalli di sonno vengono raffigurati in blu, mentre quelli di semplice riposo in ciano. Gli intervalli esclusi sono indicati con il blu scuro.



Voce	Descrizione
1	Le valutazioni sonno/veglia sono visualizzate sotto l'attività. Rosso indica veglia. Bianco indica sonno.
2	Gli intervalli esclusi sono rappresentati da un'ombreggiatura di colore blu scuro.
3	I marcatori eventi sono visualizzati come cunei di colore blu.
4	Gli intervalli di riposo sono rappresentati da un'ombreggiatura di colore ciano.
5	Gli intervalli di sonno sono rappresentati da un'ombreggiatura di colore blu.

Figura 2.3 Esempio di actogramma con relativa legenda

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

2.4 ANALISI STATISTICA

Abbiamo suddiviso i pazienti in due gruppi: i “casi” (gruppo 1), cioè tutti i pazienti trattati con fingolimod e i “controlli” (gruppo 2). La numerosità dei campioni è rispettivamente 7 per quanto riguarda i “casi” e 7 per i “controlli”. Per ciascun paziente abbiamo selezionato le seguenti variabili: età, sesso, EDSS, PSQI, TIB, TST, SOL, SE, WASO e NA.

Età, EDSS, PSQI, TIB, TST, SOL, SE, WASO e NA sono state ridotte a variabili continue, mentre il sesso è stato indicato come variabile dicotomica.

Le variabili continue sono state testate per la normalità con il test di Kolmogorov-Smirnov. Le variabili continue sono state sintetizzate con minimo, massimo, media e deviazione standard. La variabile dicotomica “sesso” è stata presentata come frequenza e percentuale e rappresentata graficamente tramite grafici a torta (grafico 1: “casi”; grafico 2: “controlli”). I soggetti di sesso femminile rappresentano il 57,1% del campione “casi” (4 soggetti) ed il 71,4% del campione “controlli”.

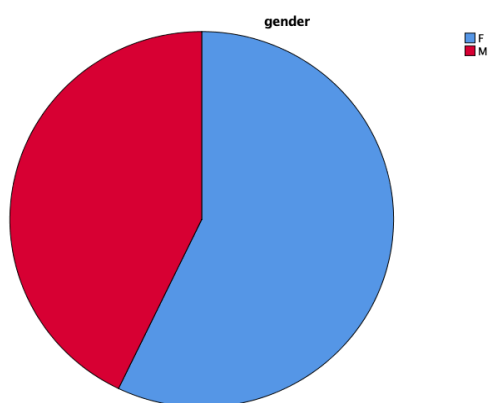


Figura 2.4 Grafico 1: "casi"

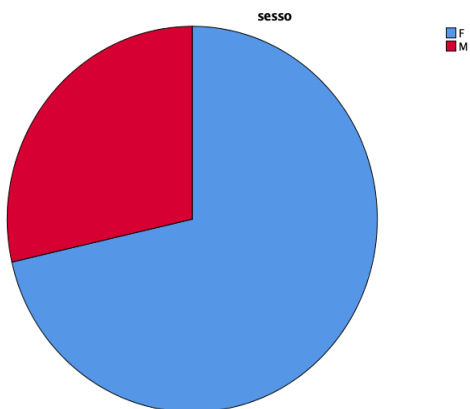


Figura 2.5 Grafico 2: "controlli"

Considerata la distribuzione delle variabili continue e le piccole dimensioni dei campioni, le variabili in esame, valutate nei due gruppi indipendenti (“casi” e “controlli”), sono state analizzate mediante test U di Mann-Whitney per campioni indipendenti. La variabile dicotomica “sesso” nei casi e nei controlli è stata confrontata mediante test chi-quadro.

3. RISULTATI

Dai risultati ottenuti dall’analisi delle variabili continue è emersa una variazione statisticamente significativa nel punteggio ottenuto alla scala PSQI: i “casi” presentavano una media pari a 5.0 ± 2.0 deviazioni standard, i “controlli” una media pari a 2.7 ± 0.76 deviazioni standard ($p=0.038$).

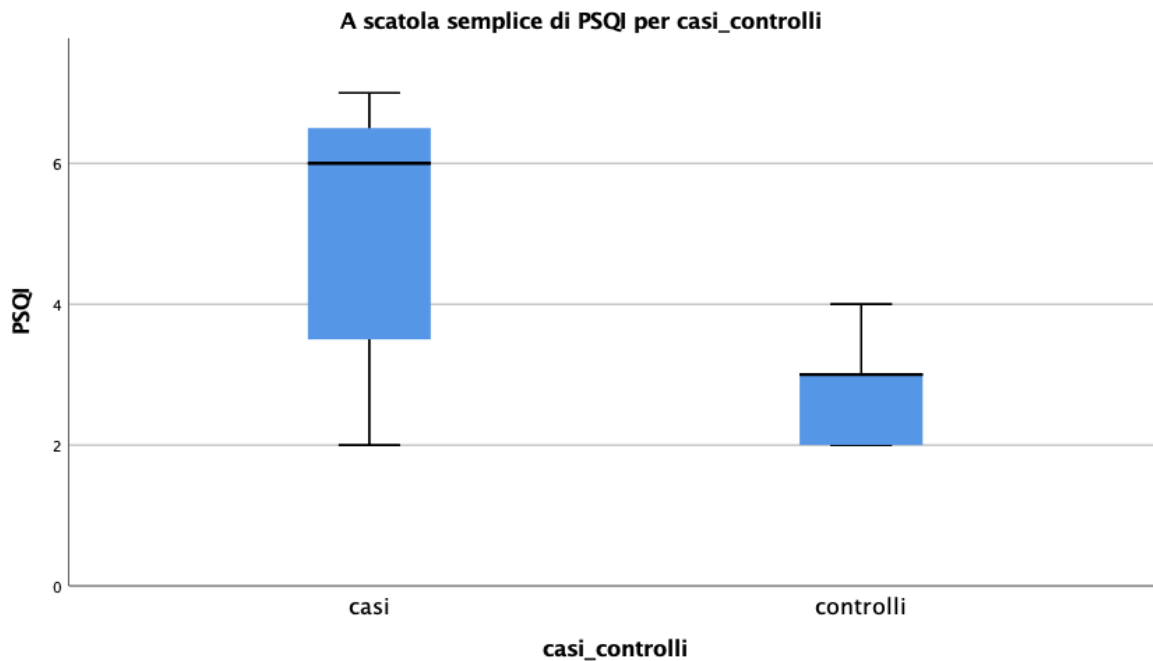


Figura 3.1 Differenza media tra pazienti che assumono fingolimod ("casi") e "controlli" nel PSQI

Per la variabile SE (efficienza del sonno) valutata con actigrafo si è dimostrata una variazione statisticamente non significativa tra media dei “casi” e media dei “controlli” (media efficienza sonno casi±deviazione standard= 87.68 ± 6.48 ; media efficienza sonno controlli±deviazione standard= 93.28 ± 2.52 ; $p=0.073$).

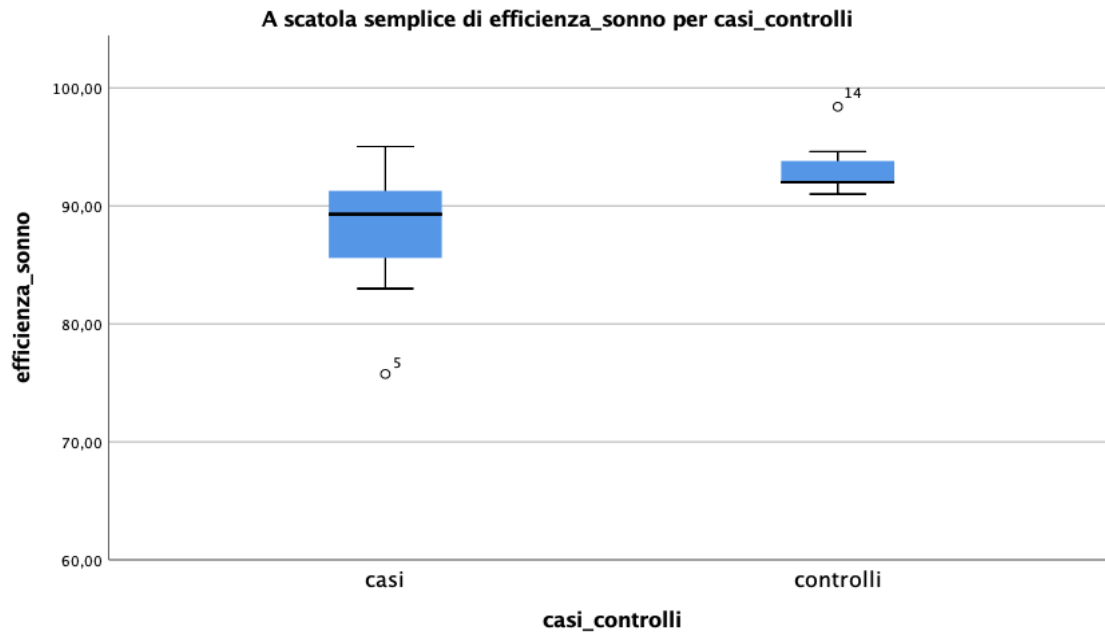


Figura 3.2 Differenza media tra "casi" e "controlli" per efficienza del sonno

È risultata poi una variazione statisticamente significativa nel numero di risvegli (NA) valutati tramite metodica actigrafica: i “casi” presentavano una media pari a 35.16 ± 6.52 d.s., invece i “controlli” una media di 6.14 ± 4.98 d.s. ($p=0.001$).

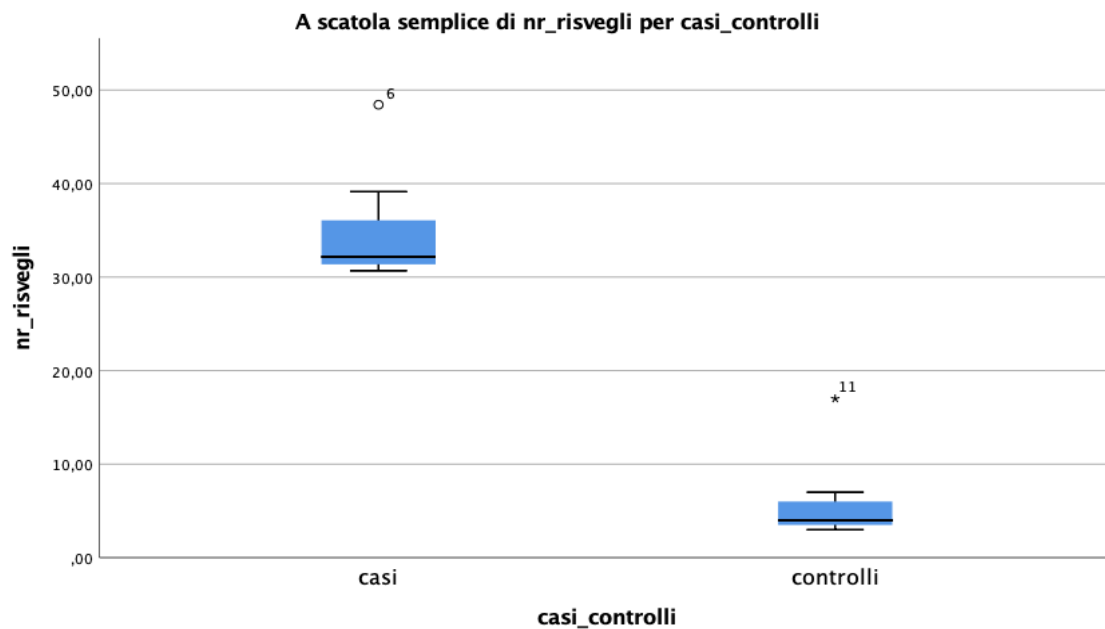


Figura 3.3 Differenza media tra "casi" e "controlli" per numero di risvegli

Per la variabile dicotomica “sesso” non è stata ottenuta una differenza statisticamente significativa ($p=0.32$).

4. DISCUSSIONE

L'intento del nostro studio è stato quello di comparare i parametri del sonno nei pazienti con SM in trattamento con fingolimod con quelli di soggetti sani abbinati per età media.

Abbiamo rilevato una differenza significativa tra i due gruppi nei punteggi di PSQI: infatti, i pazienti con SM avevano ottenuto punteggi più alti rispetto al gruppo di controllo. Come già riportato nei capitoli precedenti, è noto che un sonno di scarsa qualità sia esperienza comune nelle persone con SM, con una prevalenza stimata tra il 42 e il 65% (96), più alta rispetto a quella della popolazione generale. (97) Dal momento che il PSQI rappresenta una misurazione soggettiva della qualità del sonno (153), attendevamo in effetti di registrare punteggi maggiori in questa popolazione.

Lo studio ha poi messo a confronto i pattern actigrafici dei pazienti in trattamento cronico con fingolimod e i controlli sani. I parametri TIB, TST, SOL, SE e WASO non sono risultati significativamente diversi tra i due gruppi. Il parametro TST descrive il totale delle ore di sonno ottenute durante l'intera registrazione. Il tempo totale di sonno potrebbe essere influenzato da qualche disturbo medico, da un disturbo specifico del sonno, dall'assunzione di medicinali e dall'ambiente. Un tempo di sonno totale aumentato potrebbe suggerire anche una sua precedente deprivazione. (156) SOL sta per "Sleep Onset Latency" e indica il tempo necessario a passare dallo stato di veglia al sonno, ovvero il numero di minuti impiegati dal soggetto per addormentarsi. Normalmente un soggetto adulto presenta una SOL inferiore ai 20 minuti. (157) La latenza del sonno derivata da misurazioni actigrafiche può talvolta risultare poco attendibile: uno stato di veglia tranquilla, come il rimanere distesi a letto, potrebbe essere interpretato erroneamente come sonno, conducendo ad una stima meno accurata di SOL, come anche di TST. (158) (159)

L'efficienza del sonno (SE) è risultata inferiore nel gruppo dei pazienti, senza però una variazione statisticamente significativa rispetto ai controlli e ad ogni modo rientrava comunque nel range di normalità per i soggetti adulti, considerando che il limite normale è $\geq 80\%$. (157)

A presentare una variazione statisticamente significativa è stato il parametro NA, indicativo del numero di risvegli occorsi durante la notte. In media una normale valutazione di NA nei soggetti adulti varia da 2 a 6 episodi per notte. (156) (157) Questo parametro riflette la presenza di una frammentazione del sonno. Nei casi il numero di risvegli è risultato essere molto elevato, con un minimo di 30.67 e un massimo di 48.43.

Sarebbe comunque utile a riguardo condurre uno studio su un campione più esteso, per avere così dei riscontri più precisi.

L'interesse della ricerca relativo ai disturbi del sonno nella sclerosi multipla sta aumentando negli ultimi anni. L'alterazione della qualità del sonno nei pazienti affetti da questa patologia è comune e anche più frequente rispetto alla popolazione sana: un sonno alterato rappresenta un problema di salute meritevole di attenzione. (102) (106) (108) I disturbi relativi al sonno più frequentemente riportati sono l'insonnia, i disturbi del movimento relati al sonno, i disturbi respiratori e i disturbi del ritmo circadiano. (96) L'attività di malattia, l'accumulo di lesioni, la durata della malattia stessa e la presenza di patologie associate potrebbero contribuire a determinare un sonno disturbato in questi pazienti. (105) (88) (160) Inoltre, non va dimenticato che questi pazienti soffrono spesso di numerosi sintomi cronici disabilitanti, come fatica, disturbi dell'umore, ansia, dolore cronico, disfunzioni vescicali e sessuali, che potrebbero essi stessi contribuire ad inficiare il sonno. (160)

Il sonno rimane un elemento spesso poco indagato nella pratica clinica (102), tuttavia i disturbi del sonno possono avere un'influenza dannosa sulla salute generale, compromettendo la qualità di vita delle persone e associandosi in modo complesso ad altri sintomi invalidanti specifici della SM. Oltre a ciò, va considerato il ruolo svolto dal sonno nei processi di rimielinizzazione, come dimostrato dai diversi profili di espressione genica riscontrati tra veglia e sonno nel SNC. Una corretta igiene del sonno, darebbe quindi un contributo benefico anche nei processi di recupero strutturale e funzionale. (89)

Considerando le molteplici e bidirezionali relazioni sussistenti tra sonno e sclerosi multipla, si comprende facilmente l'importanza di una valutazione del sonno in questi pazienti. Raccogliere notizie anamnestiche riguardo il sonno del paziente, potrebbe condurre il clinico verso l'esecuzione di studi diagnostici più accurati. Si potrebbe proporre innanzitutto un'indagine actigrafica, per definire i profili del sonno del paziente, per poi eventualmente passare ad una polisonnografia in casi selezionati.

I disturbi del sonno, una volta diagnosticati, andrebbero adeguatamente trattati, al fine di ridurre l'impatto negativo sul decorso della malattia e in generale sulla qualità di vita del paziente.

La scelta dei DMT tiene conto già di per sé di molteplici fattori, quali: attività di malattia, reperti clinici e radiologici, sesso, età, comorbidità. La tendenza degli ultimi anni – favorita anche dall'aumento del numero dei trattamenti resosi disponibile - è quella di arrivare il più possibile a una terapia personalizzata, tagliata sulle caratteristiche e le necessità del singolo paziente. Alla luce dell'evidenza sempre maggiore di un possibile impatto dei farmaci sulla qualità del sonno, la

presenza di alterazioni specifiche del sonno dovrebbe essere tenuta in considerazione nella scelta della terapia.

Lo scopo di questo studio è stato quello di valutare l'influenza del farmaco fingolimod sul sonno dei pazienti con SM. Abbiamo quindi provato a minimizzare l'effetto esercitato da altri fattori. I casi reclutati avevano un basso livello di disabilità (misurato tramite scala EDSS) e non presentavano altri sintomi come spasticità, disfunzioni urinarie, alterazioni del tono dell'umore o una storia nota di disturbi del sonno, sia prima che dopo l'inizio del trattamento con DMT. I pazienti non assumevano in cronico altri farmaci in grado di inficiare il sonno, né farmaci sedativo-ipnotici. Abbiamo indagato la presenza di ricadute recenti e abbiamo selezionato coloro che non ne avevano avute nell'ultimo anno. Quest'ultima scelta trova motivazione nel fatto che l'attività del sistema immunitario sembrerebbe avere effetti sul sonno. (151)

Il nostro studio presenta comunque alcune *limitazioni*. Innanzitutto l'assenza di un gruppo di controllo costituito da persone affette da SM non in terapia con fingolimod. Infatti, i soggetti appartenenti al gruppo "controllo" sono stati reclutati tra soggetti sani. Al fine di valutare in maniera più chiara l'impatto del farmaco, sarebbe molto utile un confronto tra pazienti con SM sottoposti a trattamento con fingolimod e pazienti non sottoposti a tale trattamento. Un altro limite è costituito dalle piccole dimensioni del campione, che non permettono di dare risultati definitivi. Inoltre, nessuno dei pazienti coinvolti era mai stato sottoposto a uno studio poligrafico o polisonnografico con lo scopo di individuare strumentalmente eventuali disturbi del sonno. In effetti noi abbiamo escluso la presenza di tali disturbi solamente sulla base di rilievi anamnestici e di scale validate. Infine va sottolineato il fatto che i pazienti con SM e i controlli sono stati testati in settimane differenti e in diversi periodi dell'anno, non tenendo conto del possibile peggioramento dei sintomi che un soggetto con SM potrebbe sperimentare durante l'estate.

5. CONCLUSIONI

La sclerosi multipla è una patologia ad eziologia multifattoriale e progressivamente invalidante. È una malattia che colpisce preferenzialmente persone in età giovane-adulta, pertanto coloro che ne sono affetti portano con sé gli effetti della patologia per un periodo di vita considerevolmente lungo. Gli sforzi della ricerca sono tesi a cercare di modificarne il decorso. I disturbi del sonno sembrano giocare un ruolo potenziale nell’impattare il decorso clinico della malattia. Pertanto, una valutazione della qualità del sonno e delle sue caratteristiche dovrebbe essere presa in attenta considerazione nella pratica clinica.

Ad oggi non disponiamo di molti dati circa l’influenza che alcuni trattamenti specifici per la SM potrebbero avere sul profilo del sonno. Tuttavia, considerata l’importanza che il sonno riveste nei pazienti con SM, il tener conto dell’impatto che i DMT possono avere su questo potrebbe aiutare a conservarne la buona qualità.

A questo proposito, prima di iniziare un trattamento con DMT, potrebbe essere utile compiere una valutazione del sonno del paziente tramite uno studio actigrafico della durata di sette giorni. Questo darebbe un importante contributo alla scelta del trattamento e alla personalizzazione della terapia anche in base all’impatto della stessa sul sonno. L’actigrafo è uno strumento di semplice utilizzo e dai costi contenuti: potrebbe essere preso in considerazione come utile mezzo di screening dei disturbi del sonno nei pazienti con sclerosi multipla.

I dati emersi da questo studio hanno evidenziato una peggiore qualità del sonno nei pazienti trattati con fingolimod, emersa dai questionari di autosomministrazione (PSQI). Le rilevazioni actigrafiche hanno inoltre messo in evidenza una frammentazione del sonno, testimoniata dall’elevato numero di risvegli. Però sono necessari certamente ulteriori studi riguardo il fingolimod e gli altri DMT e il loro impatto sul sonno. Solo così si potrà giungere ad una personalizzazione ottimale della terapia.

6. BIBLIOGRAFIA

1. Mutani R, Lopiano L, Durelli L, Mauro A, Chiò A. *il Bergamini di NEUROLOGIA* Torino: Libreria Cortina; 2012.
2. Cotsapas C, Mitrovic M, Hafler D. Multiple sclerosis. In *Handbook of Clinical Neurology*.: Elsevier; 2018. p. 723-730.
3. The Multiple Sclerosis International Federation. *Atlas of MS*. 3rd edition. ; 2020.
4. Platform EM. 2020 MS Barometer. ; march 2021.
5. AISM. *Barometro della sclerosi multipla 2021*..
6. Thompson AJ, Baranzini S, Geurts J, Hemmer B, Ciccarelli O. Multiple sclerosis. *Lancet*. 2018 Apr; 391(10130): 1622-1636.
7. Reich DS, Lucchinetti C, Calabresi P. Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2018 Jan; 378(2): 169-180.
8. Patsopoulos NA, De Jager P. Genetic and gene expression signatures in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*. 2020; 26(5): 576-581.
9. Shiina T, Inoko H, Kulski J. An update of the HLA genomic region, locus information and disease associations. *Tissue Antigens*. 2004; 64(6): 631-649.
10. www.fondazioneeserono.org. [Online].; 2021. Available from: <https://www.fondazioneeserono.org/sclerosi-multipla/ultime-notizie-sclerosi-multipla/origini-genetiche-sm/>.
11. Jersild C, Svejgaard A, Fog T. HL-A antigens and multiple sclerosis. *Lancet*. 1972; 1: 1240-41.
12. Patsopoulos NA, et al. Fine-mapping the genetic association of the major histocompatibility complex in multiple sclerosis: HLA and non-HLA effects. *PLoS Genet*. 2013 Nov; 9(11): e1003926.
13. Waubant E, Lucas R, Mowry E, et al. Environmental and genetic risk factors for MS: an integrated review. *Ann Clin Transl Neurol*. 2019; 6(9): 1905-1922.
14. Patsopoulos NA. Genetics of multiple sclerosis: An overview and new directions. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2018; 8: a028951.
15. International Multiple Sclerosis Genetics Consortium, Hafler DA, Compston A, et al. Risk alleles for multiple sclerosis identified by a genome-wide study. *NEJM*. 2007 August; 357(9): 851-862.

16. Sawcer S, Franklin R, Ban M. Multiple sclerosis genetics. *Lancet Neurol.* 2014 Jul; 13(7): 700-709.
17. International Multiple Sclerosis Genetics Consortium. Multiple sclerosis genomic map implicates peripheral immune cells and microglia in susceptibility. *Science.* 2019 Sep; 365(6460).
18. Gale CR, Martyn C. Migrant studies in multiple sclerosis. *Prog Neurobiol.* 1995; 47: 425-448.
19. Berg-Hansen P, Celius E. Socio-economic factors and immigrant population studies of multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand.* 2015; 132(199): 37-41.
20. Kurtzke JF. Epidemiology in multiple sclerosis: a pilgrim's progress. *Brain.* 2013 Sept.
21. Olsson T, Barcellos L, Alfredsson L. Interactions between genetic, lifestyle and environmental risk factors for multiple sclerosis. *Nature Reviews Neurology.* 2017 Jan; 13(1): 25-36.
22. Alfredsson L, Olsson T. Lifestyle and Environmental Factors in Multiple Sclerosis. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2019 Apr; 9(4): a028944.
23. Bjornevik K, et al. Longitudinal analysis reveals high prevalence of Epstein-Barr virus associated with multiple sclerosis. *Science.* 2022 Jan; 375(6578): 296-301.
24. Wasko NJ, Nichols F, Clark R. Multiple sclerosis, the microbiome, TLR2, and the hygiene hypothesis. *Autoimmun Rev.* 2020 Jan; 19(1): 102430.
25. Miclea A, Bagnoud M, Chan A, Hoepner R. A Brief Review of the Effects of Vitamin D on Multiple Sclerosis. *Front Immunol.* 2020 Maggio; 11.
26. Munger KL, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis. *JAMA.* 2006 Dec; 296(23): 2832-2838.
27. Munger KL, et al. Vitamin D Status During Pregnancy and Risk of Multiple Sclerosis in Offspring of Women in the Finnish Maternity Cohort. *JAMA Neurol.* 2016 Maggio; 73(5): 515–519.
28. Ueda P, et al. Neonatal vitamin D status and risk of multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 2014 Set; 76(3): 338-346.
29. Scazzone C, Agnello L, Bivona G, Lo Sasso B, Ciaccio M. Vitamin D and Genetic Susceptibility to Multiple Sclerosis. *Biochem Genet.* 2021 Feb; 59(1): 1-30.
30. Feige J, et al. Vitamin D Supplementation in Multiple Sclerosis: A Critical Analysis of Potentials and Threats. *Nutrients.* 2020 Marzo; 12(3): 783.
31. Hedström AK, Hiller J, Olsson T, Alfredsson L. Smoking and multiple sclerosis susceptibility. *Eur J Epidemiol.* 2013 Nov; 28(11): 867-874.

32. Hedström AK, et al. Smokers run increased risk of developing anti-natalizumab antibodies. *Mult Scler*. Luglio 2014; 20(8): 1081-5.
33. Hedström AK, et al. Smoking and risk of treatment-induced neutralizing antibodies to interferon β -1a. *Mult Scler*. 2014 Apr; 20(4): 445-50.
34. Munger KL, et al. Childhood body mass index and multiple sclerosis risk: a long-term cohort study. *Mult Scler*. 2013 Sep; 19(10): 1323-9.
35. Lumeng CN, Bodzin J, Saltieri A. Obesity induces a phenotypic switch in adipose tissue macrophage polarization. *J Clin Invest*. 2007 Luglio; 117(1): 175-84.
36. Matarese G, Carrieri P, La Cava A, et al. Leptin increase in multiple sclerosis associates with reduced number of CD4(+)CD25+ regulatory T cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005 Apr; 102(14): 5150-5.
37. Matarese G, Carrieri P, Montella S, et al. Leptin as a metabolic link to multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol*. 2010 Agosto; 6(8): 455-61.
38. Wortsman J, et al. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *Am J Clin Nutr*. 2000 Sep; 72(3): 690-3.
39. Hasic Telalovic J, Music A. Using data science for medical decision making case: role of gut microbiome in multiple sclerosis. *BMC Med Inform Decis Mak*. 2020 Ottobre; 20(1): 262.
40. Takewaki D, et al. Alterations of the gut ecological and functional microenvironment in different stages of multiple sclerosis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020 Sep; 117(36): 22402-22412.
41. Cox LM, et al. Gut Microbiome in Progressive Multiple Sclerosis. *Ann Neurol*. 2021 Giugno; 89(6): 1195-1211.
42. Lansberger N, Kilstrup-Nielsen C. [www.treccani.it](https://www.treccani.it/enciclopedia/epigenetica_%28Enciclopedia-della-Scienza-e-della-Tecnica%29/). [Online].; 2008 [cited 2022. Available from: https://www.treccani.it/enciclopedia/epigenetica_%28Enciclopedia-della-Scienza-e-della-Tecnica%29/.
43. Graves MC, et al. Methylation differences at the HLA-DRB1 locus in CD4+ T-Cells are associated with multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2014 Luglio; 20(8): 1033-41.
44. Huynh JL, et al. Epigenome-wide differences in pathology-free regions of multiple sclerosis-affected brains. *Nat Neurosci*. 2014 Gennaio; 17(1): 121-130.
45. Bos SD, Page C, Andreassen B, et al. Genome-wide DNA methylation profiles indicate CD8+ T cell hypermethylation in multiple sclerosis. *PLoS One*. 2015 Marzo; 10(3): e0117403.
46. Küçükali Cİ, et al. Epigenetics of multiple sclerosis: an updated review. *Neuromolecular Med*. 2015 Giugno; 17(2): 83-96.

47. Hohlfeld R, et al. The search for the target antigens of multiple sclerosis, part 1: autoreactive CD4+ T lymphocytes as pathogenic effectors and therapeutic targets. *Lancet Neurol*. 2016 Feb; 15(2): 198-209.
48. Schirmer L, Srivastava R, Hemmer B. To look for a needle in a haystack: the search for autoantibodies in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2014 Marzo; 20(3): 271-9.
49. Lassmann H. Mechanisms of white matter damage in multiple sclerosis. *Glia*. 2014 Nov; 62(11): 1816-30.
50. Nimmerjahn A, et al. Resting microglial cells are highly dynamic surveillants of brain parenchyma in vivo. *Science*. 2005 Maggio; 308(5726): 1314-8.
51. Dendrou CA, Fugger L, Friese M. Immunopathology of multiple sclerosis. *Nat Rev Immunol*. 2015 Sett.; 15(9): 545-58.
52. Tsouki F, Williams A. Multifaceted involvement of microglia in gray matter pathology in multiple sclerosis. *Stem Cells*. 2021 Aug; 39(8): 993-1007.
53. Absinta M, et al. A lymphocyte-microglia-astrocyte axis in chronic active multiple sclerosis. *Nature*. 2021 Sep; 597(7878): 709-714.
54. Lassmann H. Multiple Sclerosis Pathology. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2018 Mar; 8(3): a028936.
55. Kutzelnigg A, Lassmann H. Pathology of multiple sclerosis and related inflammatory demyelinating diseases. *Handbook of clinical neurology*. 2014: p. 15-58.
56. Irvine KA, Blakemore W. Remyelination protects axons from demyelination-associated axon degeneration. *Brain*. 2008 Giugno; 131: 1464-77.
57. Tomassini V, et al. Neuroplasticity and functional recovery in multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol*. 2012 Nov; 8(11): 635-46.
58. Weiss S, Mori F, Rossi S, Centonze D. Disability in multiple sclerosis: when synaptic long-term potentiation fails. *Neurosci Biobehav Rev*. 2014 Giugno; 43: 88-99.
59. www.aism.it. [Online].; 2021. Available from: https://www.aism.it/sclerosi_multipla_forme.
60. Dobson R, Giovannoni G. Multiple sclerosis - a review. *Eur J Neurol*. 2019 Jan.
61. Lebrun-Frenay C, et al. Radiologically Isolated Syndrome: 10-Year Risk Estimate of a Clinical Event. *Ann Neurol*. 2020 Agosto; 88(2): 407-417.
62. Housley WJ, Pitt D, Hafler D. Biomarkers in multiple sclerosis. *Clin Immunol*. 2015 Nov; 161(1): 51-58.
63. Saidha S, et al. Optical coherence tomography reflects brain atrophy in multiple sclerosis: A four-year study. *Ann Neurol*. 2015 Nov; 78(5): 801-13.

64. Martinez-Lapiscina EH, et al. Retinal thickness measured with optical coherence tomography and risk of disability worsening in multiple sclerosis: a cohort study. *Lancet Neurol.* 2016 Maggio; 15(6): 574-84.
65. Thompson AJ, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol.* 2018 Feb; 17(2): 162-173.
66. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology.* 1983 Nov; 33(11): 1444-52.
67. Le Page E, et al. Oral versus intravenous high-dose methylprednisolone for treatment of relapses in patients with multiple sclerosis (COPOUSEP): a randomised, controlled, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet.* 2015 Sep; 386(9997): 974-81.
68. Kieseir BC. The mechanism of action of interferon- β in relapsing multiple sclerosis. *CNS Drugs.* 2011 Giugno; 25(6): 491-502.
69. Sacco T. www.fondazioneeserono.org. [Online]. Available from: <https://www.fondazioneeserono.org/sclerosi-multipla/patologia-sclerosi-multipla/trattamento-sclerosi-multipla/farmaci-di-prima-linea/>.
70. McGinley MP, Cohen J. Sphingosine 1-phosphate receptor modulators in multiple sclerosis and other conditions. *Lancet.* 2021 Sep; 398(10306): 1184-1194.
71. Mehling M, et al. Clinical immunology of the sphingosine 1-phosphate receptor modulator fingolimod (FTY720) in multiple sclerosis. *Neurology.* 2011 Feb; 76(8 Suppl 3): S20-7.
72. David OJ, Kovarik J, Shmouder R. Clinical pharmacokinetics of fingolimod. *Clin Pharmacokinet.* 2012 Jan; 51(1): 15-28.
73. Kappos L, et al. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2010 Feb; 362(5): 387-401.
74. Cohen JA, Barkhof F, Comi G, et al. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2010 Feb; 62(5): 402-15.
75. Cohen JA, Khatri B, Barkhof F, et al. Long-term (up to 4.5 years) treatment with fingolimod in multiple sclerosis: results from the extension of the randomised TRANSFORMS study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2016 May; 87(5): 468-75.
76. www.aism.it. [Online].; 2021. Available from: https://www.aism.it/terapie_sclerosi_multipla_fingolimod_gylenia.
77. Rudick RA, et al. Natalizumab plus interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2006 Mar; 354(9): 911-23.
78. Polman CH, et al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2006 Mar; 54(9): 899-910.

79. Hauser SL, Cree B. Treatment of Multiple Sclerosis: A Review. *Am J Med.* 2020 Dec; 133(12): 1380-1390.e2.
80. www.aism.it. [Online].; 2021. Available from:
https://www.aism.it/terapie_sclerosi_multipla_natalizumab_tysabri.
81. Montalban X, et al. Ocrelizumab versus Placebo in Primary Progressive Multiple Sclerosis. *N Engl J Med.* 2017 Jan; 376(3): 209-220.
82. www.aism.it. [Online].; 2022. Available from:
https://www.aism.it/terapie_sclerosi_multipla_cladribina_mavenclad.
83. Nash RA, et al. High-dose immunosuppressive therapy and autologous HCT for relapsing-remitting MS. *Neurology.* 2017 Feb; 88(9): 842-852.
84. www.aism.it. [Online]. Available from:
https://www.aism.it/terapie_sclerosi_multipla_mitoxantone_novantrone.
85. www.aism.it. [Online].; 2019. Available from:
https://www.aism.it/riabilitazione_sclerosi_multipla.
86. Conti F. *Fisiologia medica*. Vol.1 Milano: Edi Ermes; 2010.
87. Marrie RA RNCJea. A systematic review of the incidence and prevalence of sleep disorders and seizure disorders in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2015 Mar; 21(3): 342-9.
88. Braley TJ, Boudreau E. Sleep Disorders in Multiple Sclerosis. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2016 May; 16(5): 50.
89. Buratti L, Iacobucci D, Viticchi G, Falsetti L, Lattanzi S, Pulcini A, Silvestrini M. Sleep quality can influence the outcome of patients with multiple sclerosis. *Sleep Med.* 2019 Giugno; 58: 56-60.
90. Richardson WD, et al. NG2-glia as multipotent neural stem cells: fact or fantasy? *Neuron.* 2011; 70: 661-73.
91. Cirelli C, Gutierrez C, Tononi G. Extensive and divergent effects of sleep and wakefulness on brain gene expression. *Neuron.* 2004 Jan; 41(1): 35-43.
92. Cirelli C, Faraguna U, Tononi G. Changes in brain gene expression after long-term sleep deprivation. *J Neurochem.* 2006 Sep; 98(5): 1632-45.
93. Nishiyama A, et al. Polydendrocytes (NG2 cells): multifunctional cells with lineage plasticity. *Nat Rev Neurosci.* 2009 Jan; 10(1): 9-22.
94. Bellesi M, et al. Effects of sleep and wake on oligodendrocytes and their precursors. *J Neurosci.* 2013 Sep; 33(36): 14288-300.
95. Simon C, Götz M, Dimou L. Progenitors in the adult cerebral cortex: cell cycle properties and regulation by physiological stimuli and injury. *Glia.* 2011 Jun; 59(6): 869-81.

96. Sakkas GK, Giannaki C, Karatzaferi C, Manconi M. Sleep Abnormalities in Multiple Sclerosis. *Curr Treat Options Neurol*. 2019 Jan; 21(1): 4.
97. Bamer AJ, et al. Prevalence of sleep problems in individuals with multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2008; 14: 1127-1130.
98. Kaynak H, et al. Fatigue and sleep disturbance in multiple sclerosis. *Eur J Neurol*. 2006 Dec; 13(12): 1333-9.
99. Ferini-Strambi L, et al. Nocturnal sleep study in multiple sclerosis: correlations with clinical and brain magnetic resonance imaging findings. 1994; 125(2): 194-7.
100. Lobentanz IS, et al. Factors influencing quality of life in multiple sclerosis patients: disability, depressive mood, fatigue and sleep quality. *Acta Neurol Scand*. 2004 Jul; 110(1): 6-13.
101. Merlino G, et al. Prevalence of 'poor sleep' among patients with multiple sclerosis: an independent predictor of mental and physical status. *Sleep Med*. 2009 Jan; 10(1): 26-34.
102. Brass SD, Li C, Auerbach S. The underdiagnosis of sleep disorders in patients with multiple sclerosis. *J Clin Sleep Med*. 2014 Sep; 10(9): 1025-31.
103. Manconi M, et al. Restless legs syndrome is a common finding in multiple sclerosis and correlates with cervical cord damage. *Mult Scler*. 2008 Jan; 14(1): 86-93.
104. Fleming WE, Pollak C. Sleep disorders in multiple sclerosis. *Semin Neurol*. 2005 Mar; 25(1): 64-8.
105. Vitkova M, et al. Factors associated with poor sleep quality in patients with multiple sclerosis differ by disease duration. *Disabil Health J*. 2014 Oct; 7(4): 466-71.
106. Bøe Lunde HM, et al. Poor sleep in patients with multiple sclerosis. *PLoS One*. 2012; 7(11): e49996.
107. Vitkova M, et al. Poor sleep quality in patients with multiple sclerosis: gender differences. *Brain Behav*. 2016 Sep; 6(11): e00553.
108. Garland SN SSPM, Health LaAwMCC. Factors Associated with Poor Sleep in Older Adults with Multiple Sclerosis. *Int J Behav Med*. 2017 Dec; 24(6): 937-945.
109. Sparaco M, Lavorgna L, Bonavita S. Psychiatric disorders in multiple sclerosis. *J Neurol*. 2021 Jan; 268(1): 45-60.
110. Leblanc MF, Desjardins S, Desgagné A. Sleep problems in anxious and depressive older adults. *Psychol Res Behav Manag*. 2015 Jun; 8: 161-9.
111. Kos D, et al. Origin of fatigue in multiple sclerosis: review of the literature. *Neurorehabil Neural Repair*. 2008 Jan; 22(1): 91-100.

112. Veauthier C, et al. Fatigue in multiple sclerosis is closely related to sleep disorders: a polysomnographic cross-sectional study. *Mult Scler*. 2011 May; 17(5): 613-22.
113. Côté I, et al. Impact of sleep disorder treatment on fatigue in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2013 Apr; 19(4): 480-9.
114. American Academy of Sleep Medicine. International Classification of Sleep Disorders (ICSD-3): Diagnostic and Coding Manual ; 2014.
115. Stanton BR, Barnes F, Silber E. Sleep and fatigue in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2006 Aug; 12(4): 481-6.
116. Kümpfel T, et al. Time of interferon-beta 1a injection and duration of treatment affect clinical side effects and acute changes of plasma hormone and cytokine levels in multiple sclerosis patients. *Mult Scler*. 2008 Nov; 13(9): 1138-45.
117. Hurwitz BJ, et al. Tolerability and safety profile of 12- to 28-week treatment with interferon beta-1b 250 and 500 microg QOD in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a multicenter, randomized, double-blind, parallel-group pilot study. *Clin Ther*. 2008 Jun; 30(6): 1102-12.
118. Edinger JD, et al. Behavioral and psychological treatments for chronic insomnia disorder in adults: an American Academy of Sleep Medicine clinical practice guideline. *J Clin Sleep Med*. 2021 Feb; 17(2): 255-262.
119. Allen RP, et al. Restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease diagnostic criteria: updated International Restless Legs Syndrome Study Group (IRLSSG) consensus criteria--history, rationale, description, and significance. *Sleep Med*. 2014 Aug; 15(8): 860-73.
120. Italian REMS Study Group Manconi M, Ferini-Strambi L, Filippi M, et al. Multicenter case-control study on restless legs syndrome in multiple sclerosis: the REMS study. *Sleep*. 2008 Jul; 31(7): 944-52.
121. Li Y, et al. Association of multiple sclerosis with restless legs syndrome and other sleep disorders in women. *Neurology*. 2012; 78(19): 1500-6.
122. Auger C, Montplaisir J, Duquette P. Increased frequency of restless legs syndrome in a French-Canadian population with multiple sclerosis. *Neurology*. 2005 Nov; 65(10): 1652-3.
123. Cervenka S, et al. Support for dopaminergic hypoactivity in restless legs syndrome: a PET study on D2-receptor binding. *Brain*. 2006 Aug; 129 (pt 8): 2017-28.
124. Earley CJ, et al. Ferritin levels in the cerebrospinal fluid and restless legs syndrome: effects of different clinical phenotypes. *Sleep*. 2005 Sep; 28(9): 1069-75.
125. Manconi M, et al. Restless legs syndrome is a common finding in multiple sclerosis and correlates with cervical cord damage. *Mult Scler*. 2008 Jan; 14(1): 86-93.

126. Giannaki CD, et al. Restless legs syndrome in Multiple Sclerosis patients: a contributing factor for fatigue, impaired functional capacity, and diminished health-related quality of life. *Neurol Res.* 2018 Jul; 40(7): 586-92.
127. Hoque R, Chesson AJr. Pharmacologically induced/exacerbated restless legs syndrome, periodic limb movements of sleep, and REM behavior disorder/REM sleep without atonia: literature review, qualitative scoring, and comparative analysis. *J Clin Sleep Med.* 2010 Feb; 6(1): 79-83.
128. Lutz EG. Restless legs, anxiety and caffeinism. *Clin Psychiatry.* 1978 Sep; 39(9): 693-8.
129. Aldrich MS, Shipley J. Alcohol use and periodic limb movements of sleep. *Alcohol Clin Exp Res.* 1993 Feb; 17(1): 192-6.
130. Wilt TJ, et al. Pharmacologic therapy for primary restless legs syndrome: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med.* 2013 Apr; 173(7): 496-505.
131. Heinzer R, et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in the general population: the HypnoLaus study. *Lancet Respir Med.* 2015 Apr; 3(4): 310-8.
132. Terán-Santos J, et al. The association between sleep apnea and the risk of traffic accidents. Cooperative Group Burgos-Santander. *N Engl J Med.* 1999 Mar; 340(11): 847-51.
133. McNicholas WT, Bonsignore M, Management Committee of EU COST ACTION B26. Sleep apnoea as an independent risk factor for cardiovascular disease: current evidence, basic mechanisms and research priorities. *Eur Respir J.* 2007 Jan; 29(1): 156-78.
134. Aloia MS, et al. Neuropsychological sequelae of obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome: a critical review. *J Int Neuropsychol Soc.* 2004 Sep; 10(5): 772-85.
135. Kaminska M, et al. Obstructive sleep apnea is associated with fatigue in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2012 Aug; 18(8): 1159-69.
136. Hensen HA, Krishnan A, Eckert D. Sleep-Disordered Breathing in People with Multiple Sclerosis: Prevalence, Pathophysiological Mechanisms, and Disease Consequences. *Front Neurol.* 2018 Jan; 8: 740.
137. Braley TJ, Segal B, Chervin R. Obstructive sleep apnea and fatigue in patients with multiple sclerosis. *J Clin Sleep Med.* 2014 Feb; 10(2): 155-62.
138. Braley TJ, Segal B, Chervin R. Sleep-disordered breathing in multiple sclerosis. *Neurology.* 2012 Aug; 79(9): 929-36.
139. Bergeron C, Kimoff J, Hamid Q. Obstructive sleep apnea syndrome and inflammation. *J Allergy Clin Immunol.* 2005 Dec; 116(6): 1393-6.
140. Braley TJ, et al. Sleep and Cognitive Function in Multiple Sclerosis. *Sleep.* 2016; 39(8): 1525-33.

141. Lanza G, Ferri R, Bella R, Ferini-Strambi L. The impact of drugs for multiple sclerosis on sleep. *Mult Scler.* 2017 Jan; 23(1): 5-13.
142. Schweitzer PK. Drugs and disturb sleep and wakefulness. In *Principles and practice of sleep medicine.* Philadelphia: WB Saunders; 2011. p. 542-560.
143. Sorensen PS, et al. NORdic trial of oral Methylprednisolone as add-on therapy to Interferon beta-1a for treatment of relapsing-remitting Multiple Sclerosis (NORMIMS study): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.* 2009 Jun; 8(6): 519-29.
144. Lienert C, et al. Tolerance of intravenous methylprednisolone for relapse treatment in demyelinating CNS disease. *Swiss Med Wkly.* 2013 May; 143: w13783.
145. Mendozzi L TFGMPL. Sleep disturbance and fatigue in mild relapsing remitting multiple sclerosis patients on chronic immunomodulant therapy: an actigraphic study. *Mult Scler.* 2010 Feb; 16(2): 238-47.
146. Rocchi C, Pulcini A, Vesprini C, Totaro V, Viticchi G, Falsetti L, Danni M, Bartolini M, Silvestrini M, Buratti L. Sleep in multiple sclerosis patients treated with interferon beta: an actigraphic study. *Neurol Res.* 2020 Sep; 42(9): 744-748.
147. Meyer-Moock S, et al. Systematic 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.* 2014 Mar; 14: 58.
148. Morin CM, et al. Cognitive behavioral therapy, singly and combined with medication, for persistent insomnia: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2009; 301(2005-15).
149. Chung F, et al. High STOP-Bang score indicates a high probability of obstructive sleep apnoea. *Br J Anaesth.* 2012; 108: 768-75.
150. Benes H, Kohnen R. Validation of an algorithm for the diagnosis of restless legs syndrome: the Restless Legs Syndrome-Diagnostic Index (RLS-DI). *Sleep Med.* 2009; 10: 515-23.
151. Irwin MR. Sleep and inflammation: partners in sickness and in health. *Nat Rev Immunol.* 2019 Nov; 19(11): 702-715.
152. Krupp LB, et al. The fatigue severity scale. Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Arch Neurol.* 1989 Oct; 46(10): 1121-3.
153. Buysse DJ, et al. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res.* 1989 May; 28(2): 193-213.
154. Grandner MA, et al. Criterion validity of the Pittsburgh Sleep Quality Index: Investigation in a non-clinical sample. *Sleep Biol Rhythms.* 2006 Jun; 4(2): 129-139.
155. Backhaus J, et al. Test-retest reliability and validity of the Pittsburgh Sleep Quality Index in primary insomnia. *J Psychosom Res.* 2002 Sep; 53(3): 737-40.

156. Fekedulegn D, et al. Actigraphy-Based Assessment of Sleep Parameters. *Ann Work Expo Health*. 2020 Apr; 64(4): 350-367.
157. Berger AM, et al. Sleep wake disturbances in people with cancer and their caregivers: state of the science. *Oncol Nurs Forum*. 2005 Nov; 32(6): E98-126.
158. Lichstein KL, et al. Actigraphy validation with insomnia. *Sleep*. 2006 Feb; 29(2): 232-9.
159. Van de Water AT, Holmes A, Hurley D. Objective measurements of sleep for non-laboratory settings as alternatives to polysomnography--a systematic review. *Sleep Res*. 2011 Mar; 20(1 Pt 2): 183-200.
160. Braley TJ. Overview: A Framework for the Discussion of Sleep in Multiple Sclerosis. *Curr Sleep Med Rep*. 2017 Dec; 3(4): 263-271.

RINGRAZIAMENTI

Desidero dedicare qualche riga alle persone che con il loro supporto hanno contribuito alla realizzazione di questo elaborato e al compimento del mio percorso di studi.

Ringrazio sentitamente il Prof. Silvestrini, che mi ha dato la possibilità di svolgere questo lavoro di tesi, introducendomi a un ambito di studi estremamente interessante. Dei sinceri ringraziamenti vanno alla mia correlatrice, la Dott.ssa Laura Buratti, che mi ha seguito con estrema disponibilità e pazienza. La ringrazio anche per l'esempio di professionalità e dedizione al lavoro che mi ha mostrato: questo è un tipo di insegnamento che va ben oltre la realizzazione di una tesi. Non posso non ringraziare la Dott.ssa Chiara Rocchi, che ha seguito il mio lavoro in ogni fase, rispondendo tempestivamente alle mie domande: non da ultimo, anche in questi ultimi giorni dall'estero. Ringrazio il Dott. Sergio Salvemini per il prezioso aiuto nell'elaborazione statistica dei dati di questa tesi. Dei ringraziamenti vanno anche a tutte le persone che si sono prestate a questo studio: senza la loro disponibilità nulla di tutto questo sarebbe stato possibile.

Ringrazio infinitamente i miei genitori: senza il loro supporto e il loro amore non sarei arrivata al termine di questo percorso e non avrei nemmeno avuto la possibilità di intraprenderlo. A breve mi affaccerò al mondo del lavoro e all'assunzione di nuove responsabilità e pensando a questo ho davanti agli occhi il modo in cui i miei genitori vivono il lavoro: spero di sviluppare negli anni altrettanta dedizione e abnegazione. Grazie a Pietro, mio fratello, instancabile e appassionato studioso, che mi ha dato parole di fiducia durante le ultime tappe dei miei studi e colui per il quale nutro un affetto incondizionato, difficilmente spiegabile a parole.

Non posso non dedicare un grato pensiero alla Dott.ssa Paola Fuà, con la quale ho intrapreso un vero e proprio viaggio nella conoscenza di me stessa, ormai ben sei anni fa. Ho avuto la fortuna di incontrare una persona preparata e appassionata, che mi ha preso per mano in ogni momento di questi ultimi anni, sia in quelli più bui sia in quelli più felici. Con lei ho riso e ho pianto, ho scoperto (e sto scoprendo) le parti di me più vere e genuine e mi sono accostata ad un ambito del sapere che non conoscevo, ma che mi ha affascinato.

Un ringraziamento affettuoso va alle mie storiche amiche di Rovigo, Lucrezia e Martina, che mi conoscono da tanti anni e che per me ci sono sempre.

Grazie a tutti gli amici conosciuti in questi bellissimi e faticosi anni di università, in particolare: Marco, Chiara, Silvia, Brenda, Ilaria, Mariachiara, Veronica, Lisa ed Elisa, con la quale condivido anche questo giorno della laurea. Il supporto che ci siamo dati in questi anni e l'amicizia che mi avete testimoniato rimarranno nel mio cuore anche negli anni a venire.

Concludo con un grazie a Federico, con il quale ho condiviso l'ultimo tratto di questo percorso: spero di continuare a condividere con te ben altre e ulteriori tappe della nostra vita.

«Io mi sento responsabile non appena un uomo posa il suo sguardo su di me». (F.M. Dostoevskij)

Auguro a me stessa che questa possa essere la cifra di ogni mio futuro operare.