

**UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI NAPOLI
FEDERICO II**



Dipartimento Scienze Biomorfologiche e Chirurgiche
XXXVI CICLO

TESI DI DOTTORATO

***Cognitive impairment e disabilità
motoria nella Sclerosi Multipla***

Relatrice:
Ch.ma Prof.ssa
Roberta Assante

Candidato:
Dott. Aniello Iovino

INDICE

CAPITOLO I

LA VISIONE EMERGENTE DELLA SCLEROSI MULTIPLA

1. Epidemiologia ed ipotesi etiologiche.....	2
2. Elementi di anatomo-fisiopatologia.....	3
3. Quadri e fenotipi clinici.....	5
4. Revisione ed interpretazione dei criteri diagnostici.....	7
5. Fattori prognostici e traiettorie evolutive.....	9
6. La progressione attraverso le fasi di malattia.....	12
7. Strategie ed obiettivi terapeutici.....	14

CAPITOLO II

IL DECLINO COGNITIVO NELLA SCLEROSI MULTIPLA

1. I sintomi dimenticati della SM.....	18
2. Le reali dimensioni del fenomeno.....	19
3. <i>Assessment</i> neuropsicologico della SM.....	22
4. I correlati neuroradiologici tradizionali.....	24
5. Nuovi <i>marker</i> neuroradiologici.....	27
6. Principi di <i>management</i> terapeutico.....	29

CAPITOLO III

CORRELATI NEUROPSICOLOGICI

DELLA DISABILITÀ FISICA NELLA SCLEROSI MULTIPLA

1. Obiettivi dello studio.....	34
2. Materiali e metodi.....	34
2.1 <i>Popolazione di studio</i>	34
2.2 <i>Valutazione neuroradiologica</i>	35
2.3 <i>Valutazione neuropsicologica</i>	36
2.4 <i>Analisi statistiche</i>	38
3. Risultati.....	39
 DISCUSSIONE	 48
CONCLUSIONI	51
BIBLIOGRAFIA E SITOGRAFIA	53

INTRODUZIONE

La Sclerosi Multipla è una patologia autoimmune del Sistema Nervoso Centrale, molto frequente e con predilezione epidemiologica per i soggetti di giovane età, di cui rappresenta appunto la prima causa di disabilità permanente dopo i traumi cranici. La presentazione clinica della malattia è notoriamente eterogenea, articolandosi attraverso deficit sia focali acuto-subacuti che multisistemici ad andamento insidiosamente progressivo, responsabili insieme di un *burden* crescente di disabilità fisica. Il declino cognitivo è proprio una delle possibili declinazioni di questa disabilità. Inizialmente sottostimato, via via si è fatto strada prepotentemente nell'esperienza della pratica clinica della Sclerosi Multipla, gettando una lunga ombra su quella inattività di malattia promessa dai Neurologi ai pazienti affetti, giovani ed altrimenti autonomi e socialmente attivi. Come per altre malattie neurologiche, il deterioramento cognitivo esercita infatti un impatto severo sul grado di funzionamento globale del paziente indipendentemente dall'impegno somatico della malattia. Esso può inoltre manifestarsi in qualsiasi momento della storia naturale (spesso precocemente) ed è molto più rappresentato di quanto in passato si immaginasse.

Già questi dati preliminari basterebbero a dare motivo della scelta della tematica del presente elaborato. Esso si articola in tre capitoli. Nella prima delle tre parti vengono trattate per grandi linee proprio le principali particolarità della Sclerosi Multipla, a partire da elementi clinico-epidemiologici per arrivare ad approfondirne criteri diagnostici ed obiettivi terapeutici; il tutto alla luce della rivoluzione concettuale cui sta andando incontro l'interpretazione fisiopatologica della malattia (aspetto che ha ulteriormente contribuito ad alimentare l'interesse di chi scrive per la tematica).

Interesse per la tematica, in tutto ciò, dimostratosi florido già nella letteratura scientifica più recente: su quest'ultimo aspetto è il secondo capitolo a porre maggiormente l'accento. Benché moltissimi quesiti in merito restino inevasi, rispetto al passato si è collezionato ormai un novero più che solido di evidenze sull'*impairment* cognitivo nella Sclerosi Multipla: sui diversi profili neuropsicologici con cui si manifesti, sui circuiti neurali alterati e di compenso che li sottendano, come sui loro correlati

neuroradiologici. Inoltre, si è ritenuto opportuno approfondire le strategie terapeutiche vecchie e nuove destinate al *management* terapeutico delle alterazioni di questo dominio funzionale così insidioso e complesso.

La terza e ultima sezione, infine, racchiude in sé lo scopo dell'elaborato: partire dal panorama delle conoscenze ad oggi già disponibili sul disturbo cognitivo nella Sclerosi Multipla, per cercare di ampliarlo ulteriormente, calando le declinazioni neuropsicologiche dei deficit cognitivi nello studio a più ampio respiro della progressione della disabilità fisica globalmente intesa. Nel terzo capitolo, dunque, sono riportate evidenze che si propongono di offrire un'impostazione di studio ad impronta neuropsicologica alla cui luce rianalizzare la disabilità, acquisite proprio in seno all'Azienda Ospedaliera Universitaria "Federico II". Il presente studio perciò mira, sì, a distinguersi, ma anche ad unirsi a quei dati e a quelle conoscenze, raccolti fino ad oggi, volti ad aggiornare e arricchire l'armamentario che il Neurologo abbia a propria disposizione, per guidare i pazienti affetti da Sclerosi Multipla già dalle fasi più precoci della malattia, assicurando loro, così, di perseguire il benessere fisico e certamente anche mentale e psichico.

CAPITOLO I

LA VISIONE EMERGENTE DELLA SCLEROSI MULTIPLA

SOMMARIO: 1.1 Epidemiologia e ipotesi etiologiche – 1.2 Elementi di anatomo-fisiopatologia – 1.3 Quadri e fenotipi clinici – 1.4 Revisione ed interpretazione dei criteri diagnostici – 1.5 Fattori prognostici e traiettorie evolutive – 1.6 La progressione attraverso le fasi di malattia – 1.7 Strategie ed obiettivi terapeutici

La visione emergente della Sclerosi Multipla

1.1 Epidemiologia ed ipotesi etiologiche

La Sclerosi Multipla (SM) è una patologia cronica autoimmune del Sistema Nervoso Centrale (SNC), in cui coesistono fenomeni infiammatori demielinizzanti e neurodegenerativi, oltre ad essere la prima causa atraumatica di disabilità neurologica nei giovani [1]. La SM è comunemente considerata la malattia demielinizzante per antonomasia. Si tratta di una patologia proteiforme, da decorso e prognosi notevolmente variabili a seconda di numero, sede e progressione delle lesioni encefalo-midollari; lo spettro delle manifestazioni cliniche è quindi altrettanto variegato [2].

Nel 2017 si è arrivati ad una prevalenza di circa 340 pazienti affetti su 100.000 individui in Occidente. Verosimilmente, tale dato è riferibile al netto incremento di sensibilità dei criteri diagnostici di McDonald dato dalla revisione del 2017 [3]. La SM ha predilezione epidemiologica per soggetti giovani-adulti (picco d'incidenza intorno ai 30 anni), genere femminile ($F : M = 2-2.5 : 1$) [4] e popolazioni delle regioni ad elevata latitudine. La minore esposizione ai raggi UVB e la minore disponibilità foto-indotta di vitamina D è infatti tra i fattori di rischio per la patogenesi della SM. Sono d'altronde ben note le proprietà immunomodulanti della vitamina D (in quanto capace di promuovere la differenziazione delle cellule *T-reg* e calmierare la sintesi di citochine proinfiammatorie) [5], oltre che neurotrofiche sulle popolazioni gliali oligodendrocitarie [6]. Tra gli altri fattori ambientali associati al rischio di SM vanno considerati l'abitudine tabagica [7] e l'obesità in età infantile-adolescenziale [8], la cui azione si assommerebbe alla predisposizione individuale determinata dalla composizione del microbiota intestinale [9] e dal variabile *background* genetico [10] (per cui, ad esempio, l'espressione di alleli come *HLA-DR*2* o *HLA-DRB1*15:01*, soprattutto se in assenza di *HLA-A*02*, sembrerebbe contribuire all'incremento del rischio di sviluppare la SM [11]).

Tuttavia, tra i fattori su cui recentemente si è riaperto maggiormente il dibattito in letteratura è il potenziale ruolo patogenetico dell'EBV, herpesvirus dal noto immunotropismo. Non solo la sieropositività per EBV e la mononucleosi infettiva sembrerebbero saldamente correlate al rischio di sviluppare la malattia [12], ma Bjornevik e colleghi sarebbero arrivati a dimostrare come la quasi totalità dei casi di SM sia stata

sistematicamente anticipata da un contatto immunologico con l'EBV stesso [13]. Di qui la pioneristica teoria di ascrivere la SM al novero delle patologie disimmuni EBV-*related*, sostenuta da evidenze come il mimetismo molecolare tra antigeni virali (EBNA-1, BRFR2, etc) e mielinici [14] o l'alta espressione di proteine EBV-correlate nelle lesioni infiammatorie cerebrali [15]. È sulla scia di queste promettenti evidenze che si procede nella direzione di comprendere l'etiopatogenesi non ancora del tutto delucidata di quella che è, probabilmente, la malattia neurologica più studiata del secolo corrente.

1.2 Elementi di anatomo-fisiopatologia

Proprio la complessa interrelazione di fattori ereditari ed ambientali condurrebbe al fallimento dei meccanismi di immunotolleranza centrale e periferica, che normalmente eliminerebbero le cellule autoreattive contro gli antigeni della mielina. La lesione primaria della SM è rappresentata dalla placca di demielinizzazione. In genere, il processo flogistico origina concentricamente ad una venula, a partire dalla disregolazione della barriera emato-encefalica (di qui la captazione del mezzo di contrasto gadolinico al *neuroimaging* delle lesioni in fase acuta). Ne segue la diapedesi di un ricco infiltrato angiocentrico di origine periferica, costituito da macrofagi, plasmacellule, linfociti B e T, sostenuto dall'attivazione della microglia residente (*placca attiva*) [16]. La degradazione autoimmune della guaina mielinica inficia la trasmissione saltatoria dei potenziali d'azione lungo le fibre neurali, con rallentamento ed infine completo blocco di conduzione degli impulsi bio-elettrici stessi. Ciò si correla clinicamente ai deficit focali neurologici ad esordio acuto-subacuto della malattia [2]. Col tempo, mano a mano che il processo flogistico della placca si estingue in modo centrifugo, la microglia inizialmente attivata contro la mielina promuove paradossalmente processi di remielinizzazione e ripopolazione oligodendrocitaria di vario grado (*placca ombra*), cui consegue clinicamente la regressione dei sintomi, totale o parziale. Infine, spentasi l'infiammazione, la placca diventa *inattiva* (sostituzione gliotico-cicatriziale) [17].

I primi dati sulla fisiopatologia della SM imputavano la responsabilità infiammatoria anti-mielinica alle cellule T-CD8+, T-CD4+ Th1 e Th17 [18] ed alle loro citochine IFN- γ , IL-2, IL-17 e GCSF (*Granulocyte Colony Stimulating Factor*) [19]. Le evidenze più recenti, però, amplierebbero il ventaglio degli agenti responsabili anche, se non

soprattutto, alla popolazione linfocitaria B. A supporto di ciò, sono state avanzate evidenze come: la sintesi intratecale delle bande IgG oligoclonali (da tempo inclusa nei criteri diagnostici di malattia) [20], l'aumentata sintesi siero-liquorale di citochine proinfiammatorie *B-related* (Linfotossina- α , IL-6, TNF- α , etc), oltre all'alta espressione di linfociti B nei follicoli linfoidi meningei degli individui affetti [21]. Il dato più eclatante resta indubbiamente la consolidata efficacia terapeutica dei farmaci B-depletori (ieri Rituximab, oggi Ocrelizumab ed Ofatumumab) [20].

Infine, un'altra popolazione cellulare su cui ci si sta ultimamente soffermando è quella microgliale. Come già accennato, la microglia residente nel SNC avrebbe un'azione ambivalente [22]. Sarebbe infatti l'attivazione a monte di microglia e linfociti T-CD8+ a determinare il danno della barriera emato-encefalica ed il reclutamento cerebrale di cellule immunitarie [23]. Lo studio della microglia ha inoltre ricanalizzato l'attenzione sulle cosiddette *placche cronico-attive* (*smoldering plaques* o *slowly-expanding plaques*), ovvero quelle lesioni demielinizzanti che, superata l'acuzie, anziché inattivarsi serberebbero ai loro margini una latente ma indefessa attività citochinico-cellulare (prevalentemente microgliale, appunto), che sosterrrebbe i processi cronico-progressivi di degenerazione della sostanza circostante [22]. La microglia è quindi uno dei principali protagonisti dei processi neurodegenerativi della SM, innescati dal suo rilascio locale di mediatori infiammatori [24]. Di qui, il crescente interesse della ricerca scientifica per farmaci capaci di targettare l'azione pro-infiammatoria proprio di questo particolare sottotipo cellulare (si pensi a Ozanimod, Siponimod, Ponesimod o ai *trial* ancora in corso relativi dei farmaci inibitori della BTK, *Bruton Tyrosine Kinase*) [1].

In principio, la SM era sostanzialmente considerata una patologia primariamente infiammatoria della sostanza bianca cerebrale, in cui s'interpretava la rarefazione neuronale come espressione di processi collaterali (degenerazione fibrale walleriana e oligodendropatia retrograda), secondari alla perdita del supporto trofico altrimenti garantito dalla guaina mielinica. Oggi è ben chiaro, invece, che i processi infiammatori che sottendono la SM esercitano parallelamente esiti e demielinizzanti e neurodegenerativi *ab initio*, con impegno tanto della sostanza bianca che di quella grigia cerebrali [16].

1.3 Quadri e fenotipi clinici

Come già detto, il decorso clinico e radiologico della SM è per definizione eterogeneo, derivando dalla continua evoluzione dell'intreccio di due realtà, rappresentate dalle *relapse* e dalla progressione.

La definizione di *relapse* clinica è quella di un deficit neurologico monofocale (raramente multifocale) di origine centrale, ad esordio acuto-subacuto (*nadir* nel giro di poche ore o al massimo qualche giorno), in assenza di febbre, infezioni o encefalopatia e della durata di almeno 24h consecutive. Il correlato neuroradiologico della *relapse* clinica è appunto la *placca demielinizzante*, che alla RM si presenta ovaloide, di diametro > 3 mm, margini ben demarcati ed iperintensa alle sequenze T2w, DP, FLAIR e STIR. [25]. Le placche di demielinizzazione presentano spiccato tropismo per determinate sedi del neurasse: tratto retrobulbare del nervo ottico, sostanza bianca periventricolare e dei centri semiovali, strutture grigie profonde, tetto pontino, peduncolo cerebellare medio, primi mielomeri cervicali, etc. Ne consegue che la semeiologia clinica di più comune osservazione (*sindromi tipiche*) sia data dai rispettivi correlati neurologici: neurite ottica retrobulbare, mielite parziale trasversa, sindrome cerebellare, oftalmoplegia internucleare, emisindrome sensori-motoria, ma non solo [26]. La *relapse* sintomatica è monofasica e nel più dei casi seguita da risoluzione totale (più raramente parziale) del deficit, nel giro di 3 mesi circa [27], cui al *follow-up* neuroradiologico corrisponde la scomparsa del rinforzo contrastografico della lesione *culprit* ed il suo possibile restringimento, fino ad evoluzione nel 15-30% dei casi in un'area ipointensa alle sequenze T1w da rarefazione tissutale (*black hole*), in circa 3-6 mesi [25]. Ovviamente, in assenza di una terapia mirata, le *relapse* cliniche tendono a recidivare. Comunque, qualsiasi nuovo evento clinicamente significativo nella SM può tanto essere di per sé evidente (*relapse* sintomatica) quanto silente. In tal caso, si assiste solo a livello neuroradiologico ad una progressione clinicamente occulta delle lesioni demielinizzanti, in numero e/o dimensione (*relapse* asintomatica) [27].

Parallelamente alle *relapse*, col passare degli anni, nella stragrande maggioranza dei pazienti si assiste ad un *burden* insidiosamente crescente di disabilità, che può esprimersi in vari gradi coinvolgendo ogni possibile funzione neurologica, benché si assista soprattutto al deterioramento delle funzioni motorie [28]. Tale fenomeno è appunto la progressione, un dominio clinico molto articolato che nasce dall'embricarsi a sua volta

di tre diversi subfenomeni: la RAW (*Relapse Associated Worsening*, cioè il deterioramento *relapse*-correlato), la PIRA (*Progression Independent of Relapse Activity*, ovvero la progressione indipendente dall'attività di *relapse*) e la pseudo-progressione. Come può facilmente intuirsi, mentre la RAW dipende dalla disabilità accumulata dai deficit solo parzialmente regrediti dalle *relapse*, la PIRA procede indipendentemente e parallelamente ad esse. È sottesa piuttosto da processi di degenerazione assonale e rarefazione cellulare che accompagnano precocemente i fenomeni infiammatori demielinizzanti e che col tempo si traducono in atrofia cerebrale e midollare [29]. Con il termine pseudo-progressione, infine, si intende l'accumulo di disabilità correlata ad altri fattori concomitanti (artrosi, degenerazione rachidea, neuropatie periferiche, altre malattie neurodegenerative, policomorbidità, etc) [30].

Un fenomeno sfuggente come quello della progressione necessita di un *tool* clinico, mirato per quantificarlo in modo semplice e riproducibile. L'EDSS (*Expanded Disability Status Score*) è appunto una scala ordinale con *range* 0-10 che combina in modo standardizzato i domini esplorati dall'esame obiettivo neurologico (piramidale – sensitivo – tronco-encefalico – cerebellare – visivo – sfinterico – cognitivo), con l'analisi quantitativa delle *performance* deambulatorie e la percezione di disabilità riferita dal paziente stesso [31]. Secondo l'EDSS, i *milestones* della progressione clinica della SM sono rappresentati dai seguenti punteggi: 4 (deambulazione autonoma per oltre 500 m, nonostante la disabilità), 5 (deambulazione autonoma per non oltre 200 m), 6 (appoggio unilaterale necessario per camminare per 100 m), 6.5 (appoggio bilaterale necessario per deambulare per 20 m), 7.5 (restrizione definitiva alla sedia), 8.5 (allettamento cronico) [32].

Gli studi preliminari sulla SM distinguevano sostanzialmente tre principali fenotipi: recidivante-remittente (RRMS, *Relapsing-Relmitting Multiple Sclerosis*), secondariamente progressiva (SPMS, *Secondary Progressive Multiple Sclerosis*) e primariamente progressiva (PPMS, *Primary Progressive Multiple Sclerosis*). Nella variante RRMS ricadrebbe l'80% dei pazienti affetti, dominati clinicamente dal fenomeno recidivante delle *relapse* cliniche e neuroradiologiche, seguite da recupero spesso completo e più raramente parziale [2]. Tuttavia, nel giro di 10-20 anni, più del 50% dei pazienti con RRMS scivolerebbe nel quadro di SPMS: da un lato le *relapse* andrebbero via via esaurendosi, al fronte invece di un'emergente progressione di disabilità

sovrascrittasi in modo insidioso [33]. Infine, la PPMS presenterebbe un andamento privo di *relapse*, linearmente lento e subdolo *ab initio* (10% dei pazienti). La PPMS non avrebbe predilezione epidemiologica di genere ed occorrerebbe ad un'età d'esordio tardiva, generalmente dopo i 40 anni [34]. La PPMS coinvolge inoltre in modo pressoché sistematico il dominio motorio (paraparesi atasso-spastica e *fatigue*) [35], presentando quindi anche un profilo prognostico peggiore [36].

Tra i fenotipi di malattia, progressivi e remittenti, sussistono chiare differenze anche neuroradiologiche. La natura delle lesioni demielinizzanti cerebrali di per sé è indistinguibile, per quanto la PPMS tenda a presentare in assoluto un carico lesionale cerebrale (*T2w burden*) ed un numero di placche captanti minori che nella SPMS (che ne ha certamente accumulato un maggior numero nella iniziale fase remittente-recidivante). La SPMS quindi vanta tendenzialmente il volume lesionale assoluto nettamente superiore [37]. In termini infine di sedi lesionali, i fenotipi progressivi tendono ad esprimere le placche di demielinizzazione molto più spesso a livello corticale [38] e nel midollo, ove coesiste frequentemente anche marcata atrofia (soprattutto nella PPMS) [39].

Comunque, nonostante le chiare differenze che emergono dallo studio dei fenotipi clinici, è bene tener presente come si stia iniziando da tempo considerare questa percezione “a compartimenti stagni” della SM quasi obsoleta. Come si vedrà a seguire, sempre maggiori sono le evidenze su come infatti i cosiddetti fenotipi siano in realtà varianti cliniche di un unico spettro, di un *continuum* che evolve continuamente attraverso diverse fasi, su cui forse sarebbe l'età del paziente ad esercitare l'impatto più significativo [40].

1.4 Revisione ed interpretazione dei criteri diagnostici

I primi criteri diagnostici formali della SM, proposti da Poser e colleghi, si fondavano sostanzialmente soltanto su segni e sintomi clinici [41]. Con i criteri di McDonald del 2001 prendevano forma i concetti di disseminazioni spaziale e temporale delle lesioni demielinizzanti. Dopo le revisioni del 2005 e del 2010 [42], si è finalmente giunti alla versione attualmente corrente (2017), con la quale sono state fornite molteplici strategie con cui caratterizzare disseminazioni spaziale e temporale, allo scopo di conferire maggiore sensibilità diagnostica ai criteri stessi. I criteri di McDonald di fatto si

declinano duttilmente a diverse situazioni, ma la loro maggiore applicabilità è destinata sostanzialmente ad anticipare la diagnosi di SM in due possibili quadri: pazienti già con storia di più di un evento clinico suggestivo per SM e pazienti, invece, colpiti dalla prima manifestazione di malattia. Quest'ultimo scenario è definito sindrome clinicamente isolata (CIS, *Clinically Isolated Syndrome*), per la quale il disegno dei criteri di McDonald 2017 è proprio quello di anticiparne quanto possibile la diagnosi formale di RRMS, a prima di una eventuale seconda *relapse* e della possibile disabilità che potrebbe conseguirne.

Nello specifico, secondo i criteri di McDonald del 2017, la disseminazione spaziale è dimostrata dal riscontro di almeno una lesione in T2w in non meno di due sedi neuroanatomiche tipicamente SM-relate tra sostanza bianca periventricolare, regioni cortico-iuxtacorticali (incluse le puramente corticali), aree infratentoriali e midollo. La disseminazione nel tempo, invece, può essere soddisfatta dalla comparsa di una nuova *relapse* ad almeno 3 mesi dalla precedente valutazione clinica, dalla rilevazione al *follow-up* neuroradiologico di almeno una nuova lesione a distanza di non meno di 3 mesi dalla precedente RM, dalla compresenza di lesioni captanti e non il mezzo di contrasto o dal riscontro liquorale delle bande oligoclonali [43]. L'introduzione dell'analisi delle bande oligoclonali tra i criteri dal 2017 è merito dell'alta sensibilità diagnostica di tale reperto laboratoristico, in quanto presente nell'85% dei pazienti affetti da SM [44] (tanto che la sua assenza debba suscitare un lecito dubbio sulle legittimità diagnostica della SM stessa [45]). Ciò nonostante, ne è consigliato l'impiego soltanto in pazienti in cui sia stata già accertata la disseminazione spaziale e con tipico quadro clinico. Infine, un'altra novità introdotta dalla revisione del 2017 rispetto ai precedenti criteri del 2010 è che le lesioni impiegabili per accertare la disseminazione spaziale e temporale in ambito di *neuroimaging* possano essere sia sintomatiche che asintomatiche.

Il limite principale dei criteri di McDonald 2017 è l'alto rischio di misdiagnosi (10-15%), frutto della ridotta specificità diagnostica delle loro strategie interpretative neuroradiologiche [46]. Proprio per ciò, i criteri sono stati concepiti per essere impiegati in pazienti che, almeno dal punto di vista clinico abbiano già alte probabilità di essere affetti da SM [43]. Per la stessa ragione, maggiore accortezza va prestata ai pazienti associati a determinate *red flag* cliniche (neurite ottica bilaterale senza recupero, multineuropatia craniale, *onset* iperacuto della mielopatia, meningismo, encefalopatia, etc)

[47], neuroradiologiche (marginii sfumati delle placche, *enhancement* leptomeningeo, *microbleeds*, lesioni spinali estese a più di 3 mielomeri, etc) [48] e laboratoristiche (assenza delle bande oligoclonali, pleocitosi > 50 cellule/mm³, protidorrachia > 100 mg/dL, riscontro di neutrofili, eosinofili o cellule atipiche, etc). Sempre per la bassa specificità diagnostica dei criteri, per la diagnosi di SM vige ancora il principio diagnostico differenziale della *not better explanation* [43].

Altro limite è che molti *biomarker* di malattia, soprattutto neuroradiologici, seppur di specificità diagnostica ampiamente validata dalla letteratura, non siano stati ancora inclusi nei criteri diagnostici. Tra questi, spicca il segno della vena centrale (CVS, *Central Vein Sign*). D'altronde, il processo infiammatorio autoimmune della SM ha tipicamente sede attorno alle venule post-capillari, che appunto possono rendersi visibili in mirate sequenze SWI al centro delle placche iperintense in T2w [49]. Un altro *biomarker* molto promettente è dato dalle PRLs (*Paramagnetic Rim Lesions*), rappresentate da un alone ipointenso visibile nelle sequenze di suscettibilità ai margini delle placche cronico-attive, dovuto al deposito siderinico periferico frutto dell'attività microgliale locale [50].

Infine, un ulteriore limite è rappresentato dal poco spazio concesso a tutta quella miriade di fenomeni clinici appellati come “non tipici” della SM, ma che in realtà ne costellano la pratica clinica quotidiana in modo significativo. Ad esempio, è ben noto che *fatigue*, deficit cognitivi o alterazione del tono dell'umore sono di comunissima osservazione non solo nella fase cronica della MS, ma anche in occasione proprio delle *relapse* [47]. Per quanto non sia insolito che simili disturbi dominino la scena clinica in occasione delle ricadute di malattia, di fatto non possono essere classificati di per sé come *relapse* vere e proprie, né come CIS nel caso di presentazione clinica primitiva. Ne è un esempio il concetto di *cognitive relapse*, su cui sempre maggiori sono le speculazioni nella letteratura più recente [51].

1.5 Fattori prognostici e traiettorie evolutive

Definire univocamente la storia naturale della SM è molto complesso, in quanto l'evoluzione della patologia è di per sé estremamente variabile. La necessità di prevedere già all'inquadramento diagnostico la più verosimile traiettoria evolutiva della malattia nasce dall'esponenziale disponibilità di farmaci ad alta efficacia e, pertanto,

potenzialmente capaci di intervenire con successo su quei casi altrimenti destinati ad un più gravoso *burden* di disabilità futuro. I fattori prognostici sfavorevoli nella SM sono sostanzialmente epidemiologici, clinici e neuroradiologici [52].

A parità di altre peculiarità, gli uomini con SM raggiungono lo stesso grado di disabilità delle donne in due terzi del tempo, così come i pazienti ad esordio tardivo (> 40 anni) progrediscono nella metà del tempo rispetto a quelli con *onset* giovanile [43]. Simili valutazioni valgono per la razza non caucasica [53] e per l'abitudine tabagica attiva [54]. Dal punto di vista meramente clinico, va certamente considerata la frequenza delle *relapse*: recidive acute nel primo anno di malattia incrementano notevolmente il rischio di futuro fallimento terapeutico oltre che di progressione più spedita della disabilità complessiva [55]. La prognosi, inoltre, è peggiore per i pazienti ad esordio clinico da impegno piramidale, tronco-encefalico, cerebellare, midollare o perfino multifocale, contrariamente ai casi con debutto sensitivo o visivo [47].

In ogni caso, l'analisi delle proprietà neuroradiologiche di malattia è probabilmente lo strumento più utile ed informativo nel puntualizzare il profilo prognostico del singolo paziente. Non conta solo la localizzazione delle placche (per cui la sede infratentoriale e midollare si assocerebbe notoriamente a decorso più sfavorevole di malattia [56]). Secondo il modello multivariato di Swanton e colleghi, infatti, in ordine decrescente, la maggiore efficacia di predittività di disabilità spetterebbe alla variazione quantitativa nel tempo delle lesioni iperintense in T2w, seguita poi da: comparsa al *follow-up* di nuove lesioni captanti il contrasto, numero di lesioni captanti al *baseline*, numero di placche al momento della diagnosi ed infine volume basale delle stesse. Per quanto inoltre il grado di predittività diagnostica sia considerato meno affidabile, anche il T1w *burden* andrebbe considerato nel novero [57].

La stratificazione prognostica fornita da tutto questi elementi consente di immaginare il destino evolutivo dei diversi pazienti, ad esempio distinguendo facilmente le forme cosiddette "benigne" di SM (con basso *rate* di recidiva e EDSS ≤ 3 a 15 anni dall'esordio), da quelle invece altamente aggressive (HAMS, *Highly Aggressive Multiple Sclerosis*), caratterizzate da intensa attività del quadro neuroradiologico, alto e precoce *rate* di *relapse*, recupero parziale, scarsa risposta a plurimi regimi terapeutici e più rapido accumulo di disabilità (EDSS ≥ 4 già entro 5 anni dall'*onset*) [52].

Comunque, è interessante notare come quanto finora esposto non sia utile soltanto a stratificare le sorti prognostiche dei pazienti una volta ricevuta la diagnosi di SM, ma anche prima della stessa. Ad esempio, molti dei fattori succitati sono gli stessi che determinano un maggior rischio di fenocconversione delle cosiddette sindromi radiologicamente (RIS, *Radiologically Isolated Syndrome*) o clinicamente isolate in SM vera e propria.

Con RIS ci si riferisce a tutti quei casi in cui incidentalmente si riscontri un quadro neuroradiologico indistinguibile da quello della SM, tuttavia, senza apparentemente alcuna manifestazione clinica associata. La reale incidenza della RIS è ignota, considerando che al momento si tratta ancora di una diagnosi accidentale. Diversi studi retrospettivi hanno mostrato che mediamente a 10 anni il 50% dei casi etichettati come RIS evolvano effettivamente in SM [57]; il dato è ancora più eclatante nei casi pediatrici, ove il 60% fenocconverte in MS già ad un anno dalla diagnosi [58]. Il sesso maschile, le bande oligoclonali, l'alto T2w *burden* al *baseline*, la maggiore espressione lesionale infratentoriale e midollare come l'incremento al *follow-up* neuroradiologico del numero di lesioni (in assoluto e captanti il contrasto), sono appunto i fattori associati a maggior rischio di fenocconversione in SM [57]. Tali dati preliminari hanno aperto le porte sostanzialmente a due nuovi concetti. Il primo è che si potrebbero pre-selezionare dei pazienti con RIS ad alto rischio di fenocconversione, per trattarli con i farmaci al momento disponibili, ridimensionando il più possibile il *burden* di disabilità futura [59]. Il secondo dato emergente, tanto semplice quanto rivoluzionario, è che i meccanismi fisiopatologici che sottendono la SM abbiano inizio molto prima di quando essi diano segno di sé in modo tipico. Vari studi concorderebbero nell'evidenziare come nei 5-10 anni che mediamente precedano la diagnosi di SM, i pazienti si trovino a gestire una costellazione aspecifica di disturbi orfani (cefalea, *fatigue*, dolore, alterazione del tono dell'umore, riduzione delle *performance* scolastiche o lavorative, etc). Questo insieme di fenomeni ricadrebbe sotto il termine di "SM presintomatica" [60]. Nonostante i criteri diagnostici vigenti per mere ragioni operative rimarchino ancora la differenza tra SM e CIS, come tra fenotipi remittenti e progressivi di malattia, ciò che invece appare sempre più chiaro dalle evidenze emergenti è invece come SM presintomatica, RIS, CIS e progressione non siano affatto fenomeni distinti, quanto piuttosto tutti *step* di un unico *continuum* in costante evoluzione [61].

1.6 La progressione attraverso le fasi della malattia

Secondo la revisione dei criteri diagnostici di McDonald, la diagnosi di PPMS prevede che ad un anno di progressione accertata di disabilità si associno almeno due tra le seguenti condizioni: una o più lesioni demielinizzanti (sintomatiche o meno) in non meno di una sede tipica encefalica di malattia; almeno due lesioni a sede midollare; riscontro liquorale di bande oligoclonali. Questi criteri enfatizzano l'importanza della natura insidiosa della progressione neurologica che caratterizza la PPMS. Il loro limite intrinseco è tuttavia la scarsa applicabilità a *setting* diagnostici precoci, oltre che la dipendenza dalla percezione soggettiva del paziente della progressività dei propri deficit, soprattutto quando questi siano ancora molto sfumati. Ciò porta solitamente ad un inevitabile ritardo diagnostico [43].

Se l'infiammazione cerebrale è l'*hallmark* fisiopatologico delle *relapse*, i processi che sottendono la fenomenologia della progressione sono notevolmente più complessi e purtroppo anche molto meno decodificati [62]. Contrariamente a quanto possa immaginarsi, però, l'infiammazione è molto attiva anche nelle forme progressive di SM (la sintesi intratecale delle bande oligoclonali ne è un forte indizio) [63], seppur in modo diverso. In presenza di una barriera emato-encefalica intatta, infatti, i linfociti B preferirebbero costituire aggregati simil-follicolari subpiali, favorendo così la formazione di placche intracorticali ed alimentando il processo di atrofia corticale più superficiale [64]. Inoltre, le placche di demielinizzazione prevalentemente espresse nelle forme progressive sono di tipo cronico-attivo, piuttosto che meramente attivo [65]. Proprio l'intensa attività microgliale espressa ai margini di queste *smoldering plaques* favorirebbe il rilascio di una complessa *inflammatory soup* che creerebbe un ambiente tossico tanto per l'assone denudato dalla mielina quanto per le sinapsi, favorendone meccanismi di tipo degenerativo [66]. Quindi, la degenerazione assonale non è solo determinata dal danno neuronale anterogrado e retrogrado secondario alla perdita di supporto trofico della mielina. Tra i principali responsabili c'è il sovraccarico energetico cui i mitocondri assoplasmatici sono sottoposti per compensare la perdita di conduzione saltatoria dei potenziali d'azione da parte della fibra, quando non più mielinizzata. Alla fine, la sofferenza mitocondriale e lo squilibrio del Na^+ conducono ad una cascata molecolare che esita con l'eccitotossicità Ca^{2+} -mediata [67].

In letteratura, serpeggia sempre più l'idea che non sussisti tanta differenza tra la progressione primaria o secondaria della SM. Entrambe esordiscono infatti intorno alla quinta decade e procedono in modo inesorabilmente lineare nel tempo, indipendentemente da qualsiasi altro fattore pregresso [68]. È lecito ipotizzare che il fattore che più impatti sul fenomeno della progressione sia quindi l'età (all'aumentare della quale, d'altronde, si riducono le placche attive e le *shadow plaques*, al netto di un lieve ma costante incremento delle placche cronico-attive ed in minor misura inattive). È verosimile che i meccanismi che sottendano la progressione inizino molto prima della quinta decade, dopo la quale tuttavia inizierebbero via via a fallire per senescenza quei fisiologici processi compensativi sostenuti da riserva cognitiva, plasticità sinaptica e capacità di rimielinizzazione. La progressione si concluderebbe clinicamente solo dopo che una certa soglia individuale di *reservoir* assonale sia stata oltrepassata all'avanzare dell'età [69]. Inoltre, la naturale immunosenescenza spiegherebbe anche perché la progressione inizierebbe ad emergere proprio quando la quota infiammatoria della malattia frattanto tenda a recedere spontaneamente. Il *rate* di *relapse* tende sempre a ridursi con l'età (il rischio di recidiva in sesta decade è del 5%, mentre nella settima dell'1% [70]), così come col tempo tende ad affievolirsi parallelamente la possibilità di regressioni complete delle *relapse* stesse [71]. La convinzione che prima l'inefficacia e poi il fallimento della resilienza connettomica portino con l'età a concludere la progressione già subclinica di malattia ha recentemente alimentato la ricerca sulla SM in due direzioni.

Da un lato, come già accennato più volte, ci si è persuasi del fatto che la progressione coesista all'infiammazione sin dall'esordio della SM. Dal punto di vista clinico, la progressione in passato si classificava come primaria (PPMS) o secondaria (SPMS) a seconda se si iscriveva in una fase successiva ad una prima espressività remittente [72]. Oggi invece, secondo la nuova nomenclatura di Lublin e colleghi, qualsiasi di queste fasi di malattia (inclusa la progressione stessa) può sempre definirsi in termini operativi *attiva* o *inattiva*. In generale, la SM sarebbe attiva quando caratterizzata da ricorrenze di *relapse* cliniche e/o recrudescenze neuroradiologiche (slargamento delle placche pre-esistenti, aumento del carico lesionale in T2w, comparsa di nuove placche captanti contrasto) [73]; si parlerebbe invece di decorso inattivo, quando tali fenomeni siano stabilmente quiescenti per un tempo ragionevolmente lungo [70].

Dall'altro lato, si è espansa la ricerca di *biomarker* affidabili di progressione subclinica. L'atrofia della sostanza grigia (corteccia cerebrale, talamo e cervelletto) ne è il più chiaro esempio, essendo stata attestata già nei casi di RIS [54]. L'atrofia midollare è osservabile nei pazienti poi etichettati con SPMS già nella fase clinicamente remittente e non ancora progressiva, più marcata di quanto possa osservarsi nei pazienti di pari età e sesso affetti da RRMS. Le PRLs sono state riportate nei casi di RRMS [74] come anche in quelli di RIS, a dimostrazione del fatto che l'attività microgliale che sotto la cenere sostenga la progressione sia attiva sin dagli albori fisiopatologici della malattia, se non probabilmente già in fase presintomatica [75]. La ricerca di *biomarker* di progressione subclinica è approdata anche nell'ambito laboratoristico, studiando i livelli sierici di molecole neuronali come le catene leggere neurofilamentose (NfLc, *Neuro-filament Light chains*). Benché si siano dimostrate di scarsa specificità, è ormai noto che i loro livelli ematici siano già stabilmente elevati nei pazienti presintomatici, fino a 6 anni prima di ricevere la diagnosi di SM (a riprova che i processi neurodegenerativi che liberino l'accesso di queste molecole neuronali al torrente ematico siano attivi da molto prima ch'essi possano tradursi in fenomeni clinicamente obiettivabili) [76].

1.7 Strategie ed obiettivi terapeutici

A partire dall'approvazione nel 1993 dell'Interferon-beta-1a dalla FDA (*Food and Drug Association*), la realtà della SM è stata la prima in Neurologia in cui siano state identificate molecole realmente capaci di influenzare favorevolmente la storia naturale di una malattia (DMT, *Disease-Modifying Therapies*). A 30 anni di distanza, non può negarsi che il mondo della farmacologia destinata alla SM sia cresciuto vertiginosamente. Da un punto di vista farmacodinamico, al momento sono disponibili farmaci ad azione immunomodulante (Interferon- β 1a, Interferon- β 1b, Glatiramer acetato, Dimetilfumarato), immunosequestrante (Natalizumab, Fingolimod, Ozanimod, Ponesimod, Siponimod), immunosoppressiva (Teriflunomide, Ocrelizumab, Ofatumumab) ed immunoricostituente (Cladribina, Alemtuzumab).

Esistono grosso modo due principali strategie con cui districarsi tra tutti questi farmaci e sono l'*escalation approach* e l'*intensive approach* [77]. Il primo è concepito per i casi di CIS ad alto rischio di fenocconversione ed alle RRMS a basso *rate* di *relapse*,

partendo da farmaci di lieve-moderata entità eventualmente seguiti da *switch* a molecole di più elevata potenza in caso di evoluzione clinico-radiologica di malattia. Al contrario, l'*intensive approach* mira a guadagnare nel minor tempo possibile il più rapido ed efficace controllo dell'infiammazione cerebrale durante la *opportunity window*, cioè proprio quando questa è più attiva, così da sedarne l'evoluzione già al momento della diagnosi, anche se a discapito di un maggior rischio di eventi avversi. La metanalisi elaborata da Weideman e colleghi (2017) confrontando 38 *trial* di diverse DMT, suggerirebbe che più precoce sia l'età in cui sia stata adottata una terapia robusta, tanto migliore sarebbe la sensibilità ad essa [78]. Queste evidenze sembrerebbero propendere tutte a favore dell'*intensive approach* (il cui impiego nella pratica clinica è infatti sempre più comune). A tal proposito, i *trial* TREAT-MS (*TRaditional versus Early Aggressive Therapy for Multiple Sclerosis*) e DELIVER-MS (*Determining the Effectiveness of earLy Intensive Versus Escalation approaches for Relapsing Remitting Multiple Sclerosis*) sono stati concepiti proprio con lo scopo di mettere formalmente a confronto queste due strategie [79].

Ma cosa definisce realmente l'obiettivo del neurologo nel *management* della SM? Inizialmente, il *Rio score* (e poi il *modified Rio score*) incarnava pienamente l'approccio pratico al paziente con SM, il cui *target* era la MEDA (*Minimal Evidence of Disease Activity*), permissivo verso fenomeni parcellari di attività di malattia [80]. Quando si è poi assistito all'espansione esponenziale dei farmaci disponibili (e con essi è cresciuta anche l'aspirazione di mettere concretamente un freno alla malattia), si è fatta strada una strategia molto meno indulgente: perseguire una quiescenza completa di malattia, un vero e proprio stato *activity-free*. Da questa filosofia è nato l'ambizioso concetto del NEDA-3 (*No Evidence of Disease Activity*), dato da: assenza di *relapse* cliniche, assenza di progressione di disabilità ed assenza di evoluzione neuro-radiologica (comparsa di nuove lesioni T2w e/o captanti il contrasto o ingrandimento di quelle pre-esistenti). Ancora una volta, l'*intensive approach* sembrerebbe sicuramente il metodo più efficiente per perseguire il NEDA-3 [81].

Un dato storico da dover necessariamente considerare, però, è che i primi *trial* clinici (con cui si è giunti all'approvazione delle DMT attualmente impiegate), si ponevano come *endpoint* primario sostanzialmente la riduzione del tasso di *relapse*. Ad oggi, però, conclusi gli studi sulla storia naturale della malattia, si è accertato che è la

progressività della malattia la vera sorgente della disabilità (del totale, il 66% dipenderebbe solo dalla PIRA). Su di essa purtroppo il margine di azione terapeutica non è ancora soddisfacente [82]. Di qui, nei modelli degli studi destinati ai farmaci di più recente approvazione (*trial* ORATORIO I-II per l'Ocrelizumab, CLARITY per la Cladribina ed EXPAND per il Siponimod), si nota la maggiore attenzione riservata al loro impatto su tutto il fenomeno della progressione (ed in particolare alla sfera delle funzioni cognitive) [83].

In conclusione, la maggioranza dell'armamentario terapeutico disponibile agisce in sostanza mediante immunomodulazione ed immunosoppressione, che tuttavia non sembrano esercitare un impatto significativo sulla malattia una volta superata la prima fase prevalentemente infiammatoria. Se però l'atrofia encefalo-midollare esordirebbe già durante gli *step* preclinici, l'impiego dei farmaci immunomodulanti a partire dall'esordio clinico, allora potrebbe perfino considerarsi paradossalmente già tardivo. D'altro canto, data la mancanza attuale di molecole ad azioni rimielinizzante o rigenerativa, l'approccio con farmaci altamente efficaci già dalle primissime fasi di malattia rappresenterebbe la strategia più valida al momento per deviare favorevolmente la traiettoria evolutiva della progressione degenerativa (pur non potendo arrestarla). È lecito attendersi un simile esito, perché questi farmaci andrebbero ad agire sulla fase della SM ad espressione prevalentemente infiammatoria, ridimensionando così anche quella quota di degenerazione modulabile dalle terapie disponibili, perché correlata al danno ossidativo metaflogistico. Dall'altro lato, quest'azione neuroprotettiva ha tanto più razionale quanto più ricca è la riserva connettomica e sinaptoplastica che andrebbe a preservare, come attesa appunto nei soggetti più giovani, così da garantire ai pazienti anche una maggiore riserva neurale per le decadi successive (per alcuni Autori solo una terapia ad alta efficacia intrapresa già prima dei 25 anni vanterebbe reale azione secondariamente neuroprotettiva). Comunque, è lo scontro con i limiti delle ambizioni neuroprotettive dei farmaci disponibili che ha fornito lo slancio necessario ad alimentare la ricerca sul quel complesso fenomeno che è la neurodegenerazione nella SM, così come sull'ombra più lunga che essa possa gettare sui pazienti affetti: il precoce coinvolgimento dei domini cognitivi [30]. È proprio da questa ambizione che è nato l'obiettivo del *management* terapeutico della SM del futuro prossimo: il NEDA-4, che si prefissa non solo di perseguire i 3 *outcome* già previsti dal NEDA-

3, ma anche di frenare il prima possibile, se non arrestare del tutto, il processo di atrofia cerebrale precocemente attestabile in quasi tutti i pazienti affetti [84].

CAPITOLO II

IL DEFICIT COGNITIVO NELLA SCLEROSI MULTIPLA

SOMMARIO: 2.1 I sintomi dimenticati della SM – 2.2 Le reali dimensioni del fenomeno – 2.3 *Assessment* neuropsicologico della SM – 2.4 I correlati neuroradiologici

tradizionali – 2.5 Nuovi *marker* neuroradiologici – 2.6 Principi di *management* terapeutico

Il deficit cognitivo nella Sclerosi Multipla

2.1 I sintomi dimenticati della SM

È ben noto che la clinica della SM non si limiti a *relapse* e progressione, ma includa piuttosto una costellazione di segni e sintomi ben più variegata. Tra i più comuni: disfunzione sfinterica, disordini sessuali, disfagia, spasticità, labilità emotiva, dolore cronico centrale, cefalea, *fatigue*, alterazioni del tono dell'umore e, non ultimo, il declino cognitivo (CI, *Cognitive Impairment*). Il problema è che spesso tanti di questi disturbi rimangono a lungo misconosciuti, esercitando un impatto tanto invisibile quanto negativo sul grado di autonomia funzionale quotidiana dei pazienti (e pertanto sulla qualità di vita percepita) [85]. Solo da pochi anni lo *screening* del CI è entrato a far parte sistematicamente della pratica clinica relata alla SM, data la sua natura insidiosa e non ancora completamente decodificata.

L'inquadramento diagnostico del CI nella SM non può prescindere dalla valutazione preliminare di tutta una serie di altri fenomeni secondari che potrebbero impattare sulla sfera cognitiva stessa. Si considerino *fatigue*, depressione, ansia, anemia ed ipotiroidismo iatrogeni, effetti sfavorevoli sulle *performance* cognitive da polifarmacoterapia e/o comorbidità cardiovascolari (notoriamente più frequenti nei soggetti con SM rispetto al resto della popolazione generale) [51]. A tal proposito, particolare attenzione meritano *fatigue* cronica e disordini del tono dell'umore. La *fatigue* è forse il sintomo più trasversale della SM (espresso nel 50% delle CIS e nell'80% dei casi a diagnosi conclamata). Per quanto i dati su una sua eventuale correlazione al CI non siano ancora omogenei, certamente non può ignorarsi che i suoi effetti negativi sulle *performance* globali dei pazienti abbiano in qualche modo un riflesso anche sull'efficienza intellettuale [86]. I sintomi depressivi sono descritti nel 30-40% dei pazienti; non sorprende che possano anch'essi condizionare negativamente il profilo cognitivo dei pazienti, accompagnandosi ad anedonia, apatia, rallentamento ideomotorio, difficoltà a concentrarsi, insonnia, etc [87]. Paradossalmente, lo studio COGIMUS in principio aveva escluso una qualche relazione tra depressione e CI; le ricerche successive hanno poi

ribaltato tale convinzione, sostenendo invece che non solo i disordini del tono dell'umore hanno un effettivo impatto sul profilo cognitivo dei pazienti affetti da SM, se non addirittura anche una possibile genesi neurodegenerativa comune [88].

Da pochi elementi preliminari è già chiara l'importanza del fenomeno del CI nella SM: l'alterazione delle funzioni cognitive aggrava subdolamente il grado di funzionamento del paziente, soprattutto se giovane (e quindi socialmente attivo) e già eventualmente oppresso da altre cause di disabilità fisica. Di qui l'impellente necessità della letteratura recente di esplorare più a fondo questa realtà, al fine di ottimizzarne il *management* terapeutico [89].

2.2 Le reali dimensioni del fenomeno

Il CI è una causa importante di disabilità nei pazienti con SM in assenza di deficit focali e con minimo impegno somatico da parte della malattia. Può manifestarsi in qualsiasi momento della storia naturale della SM, anche in assenza di altri fenomeni neurologici, con una prevalenza complessiva del 35-70% (variabile a seconda di fenotipo di malattia e metodica di valutazione impiegata negli studi epidemiologici) [51]. Essa raggiunge almeno il 33% nei pazienti con età < 18 anni [89].

Il CI si riscontra nel 20-35% dei casi di CIS, nel 30-45% delle RRMS, nel 50-75% delle SPMS e nel 70-92% delle PPMS. Senza chiara predilezione di genere, il CI è presente fin dalle primissime fasi di malattia, pur essendo rappresentato più del doppio nei soggetti con maggiore progressività clinica, più anziani, con età maggiore all'esordio clinico, più lunga storia di malattia e più alto EDSS nei primi anni dall'*onset* [91]. A dimostrazione di come la SM concretamente esordisca molto prima delle sue manifestazioni cliniche tipiche, un dato interessante è che anche nel 20-25% dei pazienti con diagnosi accidentale di RIS si possa già riscontrare la presenza di CI. In particolare, crescenti evidenze suggerirebbero che il CI non rappresenti un precoce fenomeno clinico di malattia, ma un vero e proprio fattore prognostico sfavorevole. I casi di RIS con CI, infatti, sembrerebbero gravati da maggior rischio di fenocconversione precoce, oltre che da maggior *burden* di progressione e disabilità future. Questo dato si confermerebbe anche nei casi ancora tradizionalmente etichettati come "benigni" di malattia [51]. Secondo Moccia e colleghi, rispetto ai soggetti senza alterazione cognitiva all'*onset*, la presenza di CI già all'esordio esporrebbe ad un rischio triplice di raggiungere

entro 10 anni un EDSS ≥ 4 , doppio di fenocconversione in SPMS [92], oltre che nettamente maggiore di non perseguire facilmente il NEDA-3 con i farmaci DMT [93].

Come per qualsiasi altro aspetto della SM, anche la presentazione clinica del CI è eterogenea. Le più coinvolte sono la velocità di processazione di nuove informazioni (CPS, *Cognitive Processing Speed* o anche IPS, *Information Processing Speed*) e in generale le abilità di apprendimento (più del 50% dei casi), seguite da memoria semantico-verbale e visuale (29-34%) ed in minor misura funzioni esecutive (15-28%) e visuo-spaziali (22%). Solo nel 10% dei casi, infine, si assiste ad un franco coinvolgimento delle funzioni fasiche e semantiche [51]. Su tutte, l'alterazione della CPS esercita un marcato effetto defunzionalizzante, influenzando negativamente tutta una serie di altre qualità cognitive (apprendimento, *stress coping*, *problem solving*, funzioni esecutive, etc), indispensabili per interagire efficientemente con la realtà contingente [90]. Il profilo neuropsicologico dei pazienti tende a variare grosso modo in base ad età e fenotipo di malattia. Mentre nei pazienti adulti con CIS e RRMS la CPS e le funzioni esecutive rappresentano i domini più spesso coinvolti, quasi tutti sono parimenti interessati nei pazienti con fenotipi progressivi (SPMS e PPMS) e/o età > 50 anni (anche quelli tipicamente meno associati alla SM, come la memoria semantica) [91]. Secondo Jakimovski e colleghi, nei pazienti più anziani perfino la fluenza verbale verrebbe compromessa, talora determinando profili neuropsicologici quasi *Alzheimer-like* [94]. È evidente, dunque, che esistano più profili neuropsicopatologici nella SM. Mentre inizialmente si discernevano i pazienti in Ci (*Cognitive impaired*) e Cp (*Cognitive preserved*), attualmente si distinguono almeno 5 fenotipi diversi: Cp con atrofia subclinica; deficit multidominio lieve con volume neocorticale diffusamente ridotto; lievi deficit di fluenza verbale e mnesici con atrofia grigia focale prevalentemente ippocampale; severo deficit attentivo-disesecutivo associato ad alto carico lesionale della sostanza bianca; severo deficit multidominio con esteso danno cortico-sottocorticale.

Diverso ancora è lo scenario per la SM pediatrica (*onset* < 18 anni), relativamente alla quale i dati emergenti in via preliminare dalla letteratura sarebbero abbastanza preoccupanti. Fino al 56% dei bambini affetti svilupperebbe infatti CI precocemente. Esso si manifesterebbe con alterazione di CPS e memoria verbale, *performance* scolastiche meno brillanti della media, oltre che quoziente intellettuale inferiore rispetto ai coetanei sani [51]; nei casi pediatrici, inoltre, il coinvolgimento della memoria visuo-

spaziale e delle funzioni esecutive sarebbe nettamente più precoce [88]. Questi dati potrebbero spiegarsi con l'esposizione del tessuto cerebrale a demielinizzazione e degenerazione durante gli anni cruciali per strutturazione e maturazione della riserva cognitiva individuale (CR, *Cognitive Reserve*) [51].

Per quanto il più degli studi longitudinali disponibili sul CI nella SM sia nel più dei casi disegnato su *follow-up* brevi (1-3 anni), c'è comune consenso nel ritenere che col progredire del tempo il declino cognitivo vada via via peggiorando [90]. A parità di condizioni cliniche e neuroradiologiche, un fattore che nel tempo può condizionare significativamente il *rate* evolutivo del CI è la succitata CR [95]. Quello di CR è un concetto teorico e non ancora univoco, con cui generalmente si intende la massima efficacia delle reti neurali di compensare gli effetti di un danno cerebrale nel tempo, oltre la qual soglia poi si concluderebbe clinicamente. L'accrescimento della CR dipende da processi passivi (*enrichment* intellettuale in infanzia, scolarizzazione, ambiente socio-familiare, etc) e attivi (impegno mentale durante la quotidianità della vita adulta). In termini neurobiologici, invece, l'astrazione della CR troverebbe concreta espressione in efficienza dei *network* neuronali, densità, attività e dimensioni sinaptiche, grado di arborizzazione dendritica, velocità di sintesi delle proteine sinaptiche ed assonali, etc. Ebbene, numerosi studi (Sumowski e colleghi [96], Benedict e suoi, etc) avrebbero accertato che a parità di atrofia cerebrale, i pazienti con SM e miglior CR presenterebbero esiti meno sfavorevoli ai test neuropsicologici di *screening* e più moderata progressione nel tempo del CI [95]. Inoltre, l'inevitabile indebolirsi *age-related* della CR, al di là dell'accumularsi degli anni di storia di malattia, darebbe anche ragione della prevalenza crescente di CI nei pazienti con SM più anziani, indifferente dal fenotipo clinico (29% nei soggetti di 18-24 anni, 57% se 45-55 anni e 92% se ≥ 65 anni) [97].

Il CI caratterizza anche le fasi acute di malattia. Non solo alterazioni rapidamente evolutive delle abilità cognitive possono accompagnare i deficit neurologici più tipici delle *relapse* ma, stando alle più recenti evidenze, potrebbero talora essere anche l'unica presentazione clinica della *relapse* stessa (nel qual caso si parlerebbe di ICS, *Isolated Cognitive Relapse*) [51]. Dalle casistiche riportate da Morrow e colleghi [98], Pardini e suoi [99], come da Benedict e collaboratori [100], si è evinto che in casi selezionati si possa assistere ad una riattivazione neuroradiologica di malattia senza

variazione dell'EDSS ma associata ad un rapido seppur transitorio declino dello *score* del SDMT (in quanto destinato a recedere al *baseline* nel giro di 3 mesi circa, in modo completo o più spesso parziale, spontaneamente o dopo terapia steroidea, al pari di come accadrebbe per gli altri deficit focali) [51]. La problematicità di tale fenomeno è che, salvo più rare manifestazioni eclatanti, le ICS rischiano di rimanere misdiagnosticate nella stragrande maggioranza dei casi (giacché verrebbero riconosciute solo in pazienti sottoposti a frequenti *screening* neuropsicologici, come spesso accade solo nel *setting* di ricerca). Come per il contributo ambivalente di RAW e PIRA nella determinazione della progressione, è lecito supporre che alla genesi del CI contribuiscano non solo fenomeni primariamente neurodegenerativi, ma anche il *burden* causato dagli esiti di ICS recidivanti, misconosciute e quindi non opportunamente trattate.

Per quanto il profilo neuropsicologico del CI della SM sia stato decodificato, è bene ricordare che molti aspetti meramente clinici del CI restino ancora da delucidare, come la sua eventuale relazione con disabilità fisica, rischio di cadute, *fatigue*, etc. La ragione di ciò deriva principalmente dalla difformità degli approcci di studio in letteratura al fenomeno, oltre che dalla notevole eterogeneità campionaria riscontrabile nei pazienti affetti da SM, tipicamente così diversi gli uni dagli altri [91].

2.3 *Assessment* neuropsicologico della SM

Per convenzione, si parla di *impairment* di un dominio cognitivo quando uno *score* di un test neuropsicologico mirato è, a seconda dei casi, al di sotto o al di sopra di 1,5 deviazioni *standard* dall'esito corretto per gli individui di una data popolazione di riferimento e di determinati età, sesso e scolarità. Nello studio della SM, sempre più di comune impiego sono appunto test mirati, semplici e molto sensibili, al posto di lunghe e complesse batterie che trovano più difficilmente spazio nella pratica clinica comune.

È questo il caso del SDMT (*Symbol Digit Modalities Test*), attualmente considerato il *gold standard* dell'analisi neuropsicologica nella SM [51]; di contro, il MMSE (*Mini Mental State Examination*) non vanterebbe la medesima sensibilità, in quanto incentrato principalmente sulle funzioni mnesiche a breve termine [88]. Il *format* del SDMT prevede la presentazione all'esaminando di una legenda costituita da una serie di numeri interi da 1 a 9) a ciascuno dei quali è associato un unico simbolo astratto, seguita a sua volta da file di soli segni incasellati. Il *task* da eseguire consiste nell'associare

verbalmente ad ognuno dei simboli il numero corrispondente. Il punteggio grezzo (0-110) corrisponde al numero di associazioni corrette eseguite entro il limite di tempo di 90 secondi, con *cut-off* parametrico corretto di 34,20/110. Per quanto l'alterazione della CPS sia il dato colto più sensibilmente dal SDMT, la *performance* del paziente dipende anche da *working memory*, *scanning* di memoria visuale ed abilità di apprendimento per associazione. Per la maggiore sensibilità e la più robusta letteratura a suo sostegno, il SDMT ha ormai quasi soppiantato anche altri test di *screening* consolidati nella valutazione neuropsicologica della SM, come il PASAT (*Paced Auditory Serial Addition Test*) ed il PST (*Processing Speed Test*). Ad esempio, è ben dimostrato come il riscontro di SMDT alterato alla diagnosi si associ ad alto rischio di EDSS ≥ 4 a 10 anni, così come un suo miglioramento (riduzione dello *score* ≤ 4) stabile al *follow-up* correli con un rallentamento significativo del *rate* di atrofia corticale. Inizialmente, il SDMT nasceva come test volto ad esplorare il dominio cognitivo nel contesto di una batteria ben più articolata, il MSOAC (*Multiple Sclerosis Outcomes Assessment Consortium*), che ha lo scopo di esplorare tutte le declinazioni della disabilità progressiva della SM. Al contrario del MSOAC, il BICAMS (*Brief International Cognitive Assessment in Multiple Sclerosis*) nasce invece proprio come batteria di test volta a puntualizzare soltanto la sola sfera neuropsicologica del paziente con SM. Oltre al SMDT, ne fanno parte anche il BVMT-R (*Brief Visuospatial Memory Test – Revised*) per la memoria visuale, mentre per quella verbale a breve termine il RAVLT (*Rey Auditory Verbal Learning Test*) oppure il CVLT-II (*California Verbal Learning Test – II edition*) [51]. Tra le altre batterie di validità scientifica, si ricordino la BRNB (*Brief Repeatable Neuropsychological Battery*) e la MACFIMS (*Minimal Assessment of Cognitive Function in Multiple Sclerosis*) [90].

Dei test neuropsicologici succitati, il BVMT-R prevede la presentazione visiva al paziente di una matrice costituita da 6 figure astratte per 10 secondi consecutivi. Immediatamente dopo ed in seguito a 20 minuti di differita, il paziente dovrà dar prova della propria capacità di riprodurre le figure quanto più fedelmente possibile. Nel RAVLT, invece, l'esaminatore legge 5 volte una lista di 15 parole per 5, chiedendo al paziente in ciascuna occasione di ripetere subito dopo quante più parole riesca a ricordare della lista stessa, in qualsiasi ordine; dopo 20 minuti, si chiederà al paziente di rievocare nuovamente le parole della lista, senza tuttavia poterla riascoltare. Una variante più

articolata del RAVLT è il CVLT-II, che si sviluppa in due momenti. Il primo è analogo alla prima fase del RAVLT, però con alcune differenze: la lista è di 16 parole; queste appartengono a 4 distinte categorie semantiche (*utensili – frutta – capi di vestiario – erbe-spezie*), distribuite di modo che non si susseguano mai due parole della medesima categoria di appartenenza; come interferenza, viene poi letta anche una seconda lista di altre 16 parole. Come per il RAVLT, la memoria verbale viene testata sulla prima lista sia immediatamente che a 20 minuti, ma al paziente sarà data occasione di procedere sia per rievocazione libera che *cued* (cioè sulla base del suggerimento delle categorie semantiche). Nella seconda fase del CVLT-II, infine, l'esaminatore presenta al paziente un terzo gruppo di 44 parole scritte, chiedendo di riconoscerne quelle che aveva udito solo nella prima delle 2 liste già propostegli.

Data la loro maggiore complessità, le funzioni esecutive ed attentive generalmente non vengono esplorate da un unico test ma da variabili combinazioni di batterie. Tra le più note, si ricordi la D-KEFS (*Delis–Kaplan Executive Function System*), di cui fa parte anche il *Trial Making Test* (TMT), che misura la flessibilità cognitiva relativamente a *task* visuo-motori di varia complessità.

È bene tener presente come i test neuropsicologici non occorran solo per fotografare in un dato momento storico della malattia il CI del paziente, ma anche a monitorarne l'evoluzione nel tempo, soprattutto considerando che il deterioramento cognitivo è un esito dalla progressione nella SM, difficilmente intercettato dall'EDSS con la sensibilità diagnostica che meriterebbe [51].

2.4 I correlati neuroradiologici tradizionali

La severità del CI in parte riflette l'estensione del carico lesionale demielinizzante (T2LV, T2w *Lesion Volume*) e delle più sottili alterazioni tissutali extra-lesionali, ma soprattutto della perdita di cellule nervose [101]. Se però, da un lato, la letteratura in merito all'entità infiammatoria e demielinizzante della malattia è più che florida, molto più giovane è la ricerca di *marker* neuroradiologici relativi alla sola degenerazione assonale (e perciò dei suoi corrispettivi clinici, come il CI). Il primo ad essere stato identificato è il carico complessivo di *black holes* in T1w. Un alto *burden* sovratentoriale di queste lesioni sarebbe un modesto predittore di disabilità e atrofia cerebrale [102].

Nella SM, il fisiologico processo di atrofia panencefalica (WBA, *Whole Brain Atrophy*) procede 3 volte più rapidamente di quanto accadrebbe nei soggetti sani di pari età, sesso e scolarizzazione [103] (con un *rate* di perdita tissutale annuale del $-0,4-1,35\%$, rispetto a quello dei soggetti sani che è $< -0,4\%$ [104]), correlando linearmente con PIRA [105], disabilità globale espressa in EDSS [104], peggioramento nel tempo dello *score* del SDMT [88] ed anche con i livelli siero-liquorali dei NfLc [103]. Inoltre, la variazione volumetrica nel primo anno di malattia sembrerebbe essere un predittore di progressione neurologica più efficace del *rate* di *relapse*, in modo indipendente dall'entità del carico lesionale. La WBA sembra associarsi infine a *fatigue* (aree frontali) e depressione (regioni fronto-temporali), ma anche ad altri disordini come disinibizione, aggressività, disautonomia, disordini sessuali, etc.

La riduzione complessiva del volume cerebrale è diretta conseguenza sia della demielinizzazione che dei processi di assonodegenerazione e perdita neuronale. D'altro canto, i neuroni occupano il 46% della massa encefalica, le cellule non neuronali (di cui gli oligodendrociti sono tra i più rappresentati) il 30%, mentre la mielina dei fasci nervosi il 24% restante. Mentre, però, il grado di perdita di sostanza bianca non sembra differire tra i fenotipi clinici, pare che l'atrofia della sostanza grigia proceda molto più rapidamente nei pazienti SPMS, seguiti dai PPMS ed infine dai RRMS [104]. L'atrofia esordisce molto prima del CI stesso, potendo essere rilevata a carico di sostanza grigia e bianca nelle fasi precoci di malattia (già nei casi CIS e RRMS con meno di 2 anni di storia naturale) [106].

È crescente l'interesse per le metodiche quantitative di misurazione dei volumi cerebrali e che, quindi, non si limitino ad apprezzarne grossolanamente le variazioni a partire da dilatazione *ex-vacuo* ventricolare o slargamento degli spazi convessali [102]. Il limite della misurazione dell'atrofia mediante metodiche morfometriche mirate (come la VBM, *Voxel-Based Morphometry*) è che è notevolmente complessa in termini procedurali. Potenzialmente, essa è condizionabile da tanti fattori, quali: età, variabilità interindividuale, idratazione corporea, quota di gliosi reattiva, fattori tecnici operatore-dipendenti, fluttuazioni dei volumi fluidi gliali (aumentati dall'edema vasogenico delle placche demielinizzanti e ridotti dall'azione anti-infiammatoria delle DMT, per esempio). Complessivamente, il *pattern* di distribuzione dell'atrofia tende complessivamente a variare a seconda del fenotipo di malattia, manifestandosi prevalentemente

con *enlargement* periventricolare nelle forme RRMS e con assottigliamento delle circonvoluzioni cerebrali nelle varianti più progressive [104]. Comunque, il dato in merito più robusto sarebbe dato al momento dal grado di assottigliamento della sostanza grigia, più marcato nei pazienti in fase attiva di malattia piuttosto che in quelle inattive, sia per *relapse* che per progressione clinico-radiologica [105]. Inoltre, è ben noto ormai che il *rate* di atrofia non sia omogeneo, ma che anzi alcuni distretti siano decisamente più sofferenti di altri. Diversi studi hanno confermato la correlazione tra CI e variazioni volumetriche focali, sia della sostanza grigia corticale che profonda sottocorticale [51]. In particolare, sistema limbico, corteccia temporale e grigio profondo presenterebbero il *rate* di atrofia più marcato nella RRMS, mentre cortecce cingolate nella PPMS e temporali nella SMPS [107].

In relazione alla *neocortex*, i dati reperibili in letteratura non sono ancora molto omogenei. Dalle analisi di tipo VBM, il CI sembrerebbe correlare soprattutto con la perdita di volume fronto-temporale, insulare e riferibile alle cortecce cingolate. Gli studi invece sullo spessore corticale (CTh, *Cortical Thickness*) darebbero a seconda dei casi risultati meno riproducibili. Alcuni Autori, infatti, attesterebbero un coinvolgimento abbastanza diffuso delle circonvoluzioni cerebrali (soprattutto frontali superiore e medio, parietali, temporali, cingolate ed entorinali). Altri invece, come Pravatà e colleghi, identificherebbero nel precuneo destro e nei giri temporali, frontale dorsolaterale destro e cingolato posteriore i distretti più coinvolti dalla rarefazione neuronale. Parrebbe che il *pattern* neurodegenerativo sia ulteriormente condizionato dall'eventuale depressione concomitante, nel qual caso le circonvoluzioni più sofferenti sarebbero quelle orbitofrontale media sinistra, frontale inferiore, entorinale, sopramarginale e temporo-polari di destra [108]. Uno spazio a parte andrebbe dedicato poi all'ippocampo, che oltre ad essere sede preferenziale di demielinizzazione corticale, nella SM è anche oggetto di intensa atrofia focale sia nei fenotipi remittenti (ove prevale l'impegno del *Cornu Ammoni 1* e del *Subiculum*) che in quelli progressivi (con espressione più diffusa del Corno d'Ammonio). È il coinvolgimento ippocampale ad essere responsabile dell'*impairment* dell'apprendimento verbale e spaziale [109].

La quota più salda di evidenze, tuttavia, suggerisce che nella SM il *rate* più aggressivo di atrofia interessi la massa grigia profonda (nuclei talamici, *accumbens*, putaminali, striatali e cerebellari). Essa si presenterebbe in fase precoce, correlando

fortemente e con il decorso della malattia e con l'*impairment* cognitivo [104], più strettamente di quanto riportato per la WBA. La sofferenza focale della sostanza grigia sottocorticale si traduce soprattutto nello slargamento del III ventricolo (la dilatazione *ex vacuo* del III ventricolo non è altro che espressione inversamente proporzionale della riduzione volumetrica dei talami) [103]. Quella del talamo (ed in particolare dei subnuclei antero-mediali e supero-mediali [110]) è l'atrofia focale proprio a più robusta correlazione con il CI e con l'andamento degli *score* deputati alla quantificazione della CPS [111]. I pazienti con SM hanno volume talamico ridotto del 16-25% rispetto al corrispettivo atteso per soggetti di pari età, sesso e scolarità. L'entità dell'atrofia correla inoltre con il T2LV e con il *burden* di *black holes* in T1w. La ragione di ciò giace nelle foltissime connessioni che i subnuclei talamici vantano con numerose stazioni cortico-sottocorticali di molteplici *network* neurali. Quindi, la perdita di tessuto talamico sarebbe da imputare principalmente alla degenerazione walleriana esito della demielinizzazione extrataleamica multifocale. Inoltre, essendo i talami regioni di sostanza grigia profonda con alta espressione di fibre mielinizzate interneuronali (5% del volume totale), essi sono anche i distretti sottocorticali con maggiore localizzazione di placche di demielinizzazione. Diverse ragioni giustificano il ruolo del talamo nella patogenesi del CI nella SM. Esso è una stazione essenziale di circuito di Papez e sistema limbico, oltre che di svariati *network* deputati alla processazione delle informazioni complesse (a loro volta frutto di interconnessioni complesse con corteccia cingolata anteriore, circonvoluzioni prefrontali, precuneo parietale e cervelletto). Il talamo infine è costituito da numerosi subnuclei di per sé deputati a memoria, attenzione, *arousal*, motivazione, fluenza verbale, tono dell'umore, funzioni esecutive e *cognitive planning* (come già dimostrato dalle sindromi cognitivo-comportamentali storicamente descritte come secondarie a lesioni talamiche a genesi vascolare o traumatico) [101].

2.5 Nuovi *marker* neuroradiologici

Da soli, WBA e T2LV non riescono a spiegare a pieno il fenomeno del CI [51]. Ad oggi, ci sono poi notevoli limitazioni tecniche nelle sequenze di RM disponibili per la pratica clinica, responsabili del cosiddetto “paradosso clinico-radiologico”. È il caso ad esempio della cosiddetta sostanza bianca e grigia apparentemente normali (NAWM,

Normal Appearing White Matter; NAGM, *Normal Appearing Grey Matter*), ovvero di quel tessuto cerebrale extralesionale apparentemente risparmiato da alterazioni strutturali nelle sequenze T1w, T2w e FLAIR, ma in cui nuove metodiche consentirebbero di identificare vivida espressione di *marker* degenerativi, correlabili appunto ai disturbi progressivi della SM, quale il CI [103]. Di qui muove la necessità di ricercare altre e più sottili manifestazioni neuroradiologiche di malattia, mediante metodiche d'acquisizione d'immagine più sofisticate (7T-RM, *Diffusion Tensor Imaging*, *Magnetisation Transfer*, T1w *Relaxometry*, *Double Inversion Recovery*, etc) [51].

Il rapporto tra carico lesionale e CI resta tutt'ora un argomento ancora dibattuto in letteratura, con esiti discordanti. Rao e colleghi avrebbero dimostrato già da molto tempo una relazione tra il T2LV e deficit di memoria, astrazione e *problem solving* spaziale [112]. A pari conclusioni, sarebbero giunti poi anche Nocentini e collaboratori, soprattutto in merito al *burden* di placche a sede frontale [113]. Inoltre, con uno studio longitudinale disegnato su 550 pazienti con SM, Patti e suoi avrebbero confermato che il CI sia più frequente e più pronunciato nei pazienti a maggior T2LV [114]. Le meta-analisi sull'argomento, tuttavia, giungono ancora a conclusioni poco contributive. Dato però l'accertato ruolo della patologia della corteccia cerebrale nella determinazione del CI, l'attenzione si è inevitabilmente incentrata sul ruolo delle placche di demielinizzazione intracorticale che, tuttavia, sfuggono alle metodiche più comuni d'interpretazione d'immagine della RM [102]. La visualizzazione delle placche intracorticali può essere sensibilizzata dalle acquisizioni DIR (*Double Inversion Recovery*), PSIR (*T1w Phase Sensitive Inversion Recovery*) e MPRAGE (*3D-Magnetization Prepared Rapid Acquisition Gradient Echo*). Ebbene, Nelson et al. hanno chiaramente dimostrato una correlazione tra *burden* intracorticale lesionale, CI e progressione dell'EDSS, soprattutto per le lesioni a ridosso dell'interfaccia cortico-sottocorticale (tipo 1 e tipo 4) generalmente più voluminose e attive di quelle puramente intracorticali (tipo 2) [115].

Un approccio metodologico che potrebbe efficacemente intercettare alterazioni più *subtle* della sostanza bianca cerebrale (e quindi anche più precocemente) potrebbe essere invece quello trattografico (DTI, *Diffusion Tensor Imaging*), sensibile sia alle alterazioni della mielina che dei fasci assonali da essa rivestiti. A tal proposito, il lavoro di Benedict e colleghi ha funto da apripista per due rami di ricerca. Da un lato, le alterazioni della connettomica cerebrale (che nel talamo avrebbe suo epicentro)

correlerebbero con *score* deficitari di SDMT, CVLT-II e BVMT-R, perfino più sensibilmente dei parametri volumetrici cerebrali tradizionali. Dall'altro, tale relazione procederebbe di pari passo con l'impatto esercitato dal T2LV sulla cognitiv , a supporto della teoria emergente sulla patogenesi del CI della SM. Esso non dipenderebbe soltanto dalla perdita di neuroni e dalla sinaptopatia indotta dalle citochine linfocitarie e microgliali, ma sarebbe espressione di una vera e propria *sindrome da disconnessione*, causata dai danni metacroni che infiammazione e degenerazione determinerebbero in modo multifocale agli snodi strategici dei principali *network* interemisferici [111].

Al di l  degli studi morfologici, sempre pi  spazio   dato ultimamente a funzionali. Studi di RM funzionale (*fMRI, functional Magnetic Resonance Imaging*) avrebbero chiarito l'associazione di *pattern* di alterata connettivit  cerebrale con il CI, soprattutto per *network* intercorrenti tra talamo, poli temporali e *neocortex* superficiale. Nelle prime fasi di malattia si assisterebbe ad un rinforzo paradossale delle connessioni di queste reti neurali, seguito poi da una loro progressiva rarefazione.   possibile che, in principio, i neuroni superstiti al danno cerchino plasticamente di compensare il danno indotto da demielinizzazione e degenerazione congiunte, esaurita la quale riserva le mappe neurali finirebbero poi con lo scompaginarsi [51].

Altro *biomarker* da indagare   infine il microdeposito siderinico, espressione sia dell'apoptosi oligodendrocitaria che dell'attivit  microgliale delle placche cronico-attive in espansione. L'accumulo di ferro cerebrale   tipicamente apprezzabile nelle sequenze T1w *spin echo*, GRE, T2w*, oltre che mediante metodiche rilassometriche. I depositi nella sostanza grigia profonda sarebbero predittori di atrofia cerebrale e progressione della disabilit  cognitiva, soprattutto se espressi a sede bitalamica [103].

2.6 Principi di *management* terapeutico

Da poco pi  di 5 anni, le variazioni del SDMT rientrano tra gli *outcome* terziari delle fasi 3 dei *trial* volti a testare l'efficacia delle molecole DMT (facendo perci  del NEDA-4 un obiettivo sempre pi  vicino da raggiungere nel futuro prossimo). Bench  la strategia terapeutica dell'*intensive approach* possa sembrare pi  promettente, al momento non esistono *trial* di confronto disegnati appositamente per dimostrarlo.

Tuttavia, forti e non poche evidenze giungerebbero da molteplici fonti già a supporto di questa ipotesi.

L'effetto dei farmaci sull'atrofia cerebrale non è molto ben codificato. Le evidenze di efficacia delle molecole tradizionali iniettabili sul *rate* di perdita tissutale sono molto poco robuste [51] ed anche i dati sulle classiche molecole orali (Fingolimod, Dimetilfumarato, Teriflunomide) purtroppo sono ancora poco chiari. Nel confronto col *placebo*, nei *trial* TOPIC e TEMSO la Teriflunomide non ha mostrato proprietà statisticamente significative sulla perdita media di volume cerebrale (BVL, *Brain Volume Loss*) [116]. Di contro, nel *trial* DEFINE il Dimetilfumarato avrebbe indotto una riduzione della BVL del 21% rispetto al *placebo* [117] e nel CONFIRM ribadito benefici sulla cognitività, benché nel complesso marginali [118]. Rispetto a *placebo* e INF β -1a, nelle estensioni dei suoi *trial* di debutto (FREEDOMS-I/-II, TRANSFORMS), nei pazienti affetti da fenotipi remittenti di malattia il Fingolimod avrebbe ridotto del 30-45% la variazione percentuale di volume cerebrale (PBVC, *Percental Brain Volume Change*), mentre nessun dato statisticamente significativo è stato recepito per i casi progressivi [121]. Similmente, lo studio di Yousuf e collaboratori avrebbe dimostrato una stabilizzazione dell'atrofia corticale nei pazienti trattati con Fingolimod per almeno 2 anni consecutivi, rispetto ai soggetti orfani di terapia [120]. Dallo studio di Arpín e colleghi, invece, sarebbe emerso un certo qual effetto neuroprotettivo anche per il Natalizumab, sia sulla corteccia cerebrale che sulla sostanza bianca profonda [121] soprattutto a partire dal secondo anno di terapia continuativa [122], seppur con efficacia minore (*trial* ASCENT) nei pazienti con SPMS [123]. Il *follow-up* di 5 anni previsto dal *trial* CARE-MS-II per i pazienti trattati con Alemtuzumab ha mostrato che l'anticorpo effettivamente ridurrebbe il *rate* di BLV rispetto all'INF β -1a, con effetto protratto anche ai due anni successivi al completamento del ciclo infusionale [124]. Reperti altrettanto confortanti giungono dalle analisi *post-hoc* del CLARITY, da cui rispetto al *placebo* emerge una riduzione del 20% del BLV anche a 18 mesi dal completamento del ciclo di Cladribina [125]. Infine, i dati di cui al momento si sta sicuramente più discutendo sono quelli delle subanalisi del *trial* EXPAND. Ciò che ne sarebbe emerso è che su un'ampia coorte di pazienti con SPMS, rispetto a quanti in controllo fossero stati trattati col *placebo*, la proporzione di soggetti con miglioramento sostenuto del SDMT al *follow-up* sia stata chiaramente più rappresentata nel

braccio in trattamento con il Siponimod. Inoltre, di quanti *in toto* si sia osservato il peggioramento degli *score* neuropsicologici, i trattati con Siponimod sarebbero stati meno numerosi e avrebbero mostrato *trend* meno sfavorevoli [126]. In termini farmacodinamici, tali esiti si giustificerebbero col profilo di maggiore sensibilità del Siponimod per il recettore S1PR₅, espresso soprattutto su microglia (di cui mitigherebbe l'attività citochinica), precursori cellulari degli oligodendrociti (di cui promuoverebbe migrazione e differenziazione) e oligodendrociti maturi (di cui alimenterebbe l'attività rimielinizzante) [127].

Al momento nessun farmaco sintomatico è specificatamente approvato per il CI nella SM, per l'insufficienza di dati disponibili in letteratura [51]. Non esiste alcuna evidenza a favore dell'impiego degli antagonisti centrali dell'Acetilcolinesterasi in questo *setting* [128]. Piuttosto, la migliore evidenza disponibile si sarebbe riscontrata per la Dalfampridina, in accordo a quanto riportato dallo studio sul SDMT di De Giglio e collaboratori [129].

La gestione farmacologica del CI nella SM non può prescindere dalla presa in carico di tutti quei disordini che possano contribuire collateralmente al deterioramento del paziente: tabagismo, consumo di alcolici, obesità, sedentarietà, fattori di rischio cardiovascolari, scarsa CR attiva, ipovitaminosi D, insonnia, depressione, ansia, dolore cronico, cefalea, *fatigue* [130]. Attenzione meritano anche i farmaci comunemente impiegati nella gestione sintomatica della SM stessa, che possono tuttavia contribuire a deteriorare le *performance* cognitive. È il caso dell'azione anticolinergica di molecole destinate a calmierare l'*urgency* sfinterica (Ossibutinina, etc), la spasticità muscolare (Baclofene, Rizanidina, etc) o la compresenza di disturbi del tono dell'umore (Paroxetina, benzodiazepine, etc) oppure di cefalea (Amitriptilina, etc). Inoltre, è noto da tempo che l'esposizione cronica a polifarmacoterapie complesse (come spesso accade nei pazienti con SM progressiva) incrementi il rischio di CI nel soggetto fragile [90]. Infine, i dati disponibili sugli endocannabinoidi sarebbero ancora poco coerenti. Benché l'abuso cronico di *Cannabis Sativa* si associ notoriamente a deterioramento cognitivo, non solo effetti simili non sembrerebbero francamente esercitati sui pazienti dall'uso cronico di Cannabidiolo/ Δ -9-tetraidrocannabinolo, ma per alcuni Autori potrebbe persino riscontrarsi effetti benefici a lungo termine sul profilo neuropsicologico.

Pertanto, ulteriori accertamenti sono necessari per meglio esplorare questo promettente scenario [131].

In conclusione, solidi elementi sussistono soltanto a favore della riabilitazione neurocognitiva. Questa è una dimensione operativa multidisciplinare, che raccoglie in sé strategie complesse anche molto divergenti (*training* neuropsicologico, psicoterapia individuale e/o di gruppo, rieducazione cognitiva, analisi comportamentale, programmi di teleriabilitazione, etc). Esse sono tutte volte a sfruttare al meglio le risorse della CR del paziente al fine di ristorarne i deficit, mai in modo standardizzato ma sempre *person-centred*, così da customizzare il percorso riabilitativo a esigenze, obiettivi, limiti e risorse del paziente stesso. La neuroriabilitazione può essere restorativa, compensativa o mista. La prima è basata su uno o più *training* ripetuti e mirati, disegnati sulla base del profilo neuropsicologico specifico del paziente e volti a ripristinare determinati domini cognitivi. L'approccio compensativo, invece, guida il paziente nel gestire tangenzialmente il proprio deficit senza però lavorare direttamente su di esso, suggerendo piuttosto l'uso di mezzi esterni sostitutivi e/o educando a nuove strategie mentali e strumenti comportamentali alternativi, per bypassare la disabilità causata dal CI [130]. Tra le due tipologie di riabilitazione cognitiva non sembrerebbe sussistere significativa differenza in termini di efficacia, se non forse per i casi di PPMS che parrebbero giovare in misura lievemente minore dell'approccio restorativo. Comunque, per entrambe le metodiche sarebbero stati riportati da lievi a modesti effetti benefici su CPS, memoria e funzioni esecutive (oltre che indirettamente sulla qualità di vita globale dei pazienti), benché di fugace efficacia se non sostenuti da un *training* sufficientemente frequente e sostenuto nel tempo. Tali dati varrebbero soprattutto per i pazienti con maggior CR attiva, fenotipi non progressivi, età < 50 anni, minori atrofia cerebrale, T2LV ed alterazione dei *pattern* di connettività alla *f*RMI [51].

Fortunatamente, la ricerca prosegue incessantemente nell'indagare il CI, soprattutto alla volta di individuare nuovi e più efficaci metodi di gestione della disabilità non fisica in pazienti mediamente giovani (come quelli appunto affetti da SM), con maggiore speranza rivolta soprattutto ai *trial* disegnati per le nuove DMT del futuro prossimo, in cui finalmente il CI rientra a pieno titolo tra gli *outcome* primari su cui impattare favorevolmente e precocemente.

CAPITOLO III

CORRELATI NEUROPSICOLOGICI DELLA DISABILITÀ FISICA NELLA SCLEROSI MULTIPLA

SOMMARIO: 3.1 Obiettivi dello studio – 3.2 Materiali e metodi – 3.2.1 popolazione di studio – 3.2.2 Valutazione neuroradiologica – 3.2.3 Valutazione neuropsicologica – 3.2.4 Analisi statistiche – 3.3 Risultati

Correlati neuropsicologici della disabilità fisica nella Sclerosi Multipla

3.1 Obiettivi dello studio

Lo studio di seguito riportato ha l'obiettivo di ampliare il crescente panorama delle conoscenze attualmente disponibili sul disturbo cognitivo nella SM. Infatti, dopo aver caratterizzato in dettaglio come la sfera cognitiva si alteri nella SM, la ricerca si sta ora impegnando ad approfondire lo studio di questo stesso disturbo calandolo direttamente nel contesto clinico del paziente, più noto a chi concretamente si occupi della malattia nella pratica medica quotidiana. Se da un lato, infatti, è stata ampiamente studiata la quantificazione standardizzata delle alterazioni cognitive nella SM, meno esplorato è il ruolo dei test nelle interpretazioni prognostiche dei pazienti e la loro correlazione con fenomeni non prettamente cognitivi, come il deterioramento dell'autonomia sul fronte motorio. In effetti, evidenze già convalidate suggeriscono un legame tra le più sottili alterazioni di variabili neuropsicologiche e gli aspetti somatici della malattia, quali la progressione di disabilità fisica. La dinamica di tale rapporto resta tuttavia ancora non ben decodificata, per la natura non marcatamente consolidata delle evidenze a sostegno. Un interrogativo da evadere in fretta è se quindi la neuropsicologia di II livello possa rientrare nell'armamentario precoce volto a delineare al meglio le traiettorie evolutive dei pazienti.

Un altro aspetto ancora meritevole di approfondimento è poi quello neuroradiologico. Lo studio in essere si è proposto anche di rimettere in discussione gli approcci tradizionali di *neuroimaging* (ovvero quelli più comunemente accessibili e, perciò, praticamente attingibili per clinici e pazienti), per delineare se in essi siano vigenti più limiti o potenzialità di quanti già identificati, in materia di relazione al declino cognitivo nella SM.

3.2 Materiali e metodi

3.2.1 Popolazione di studio

Nello studio sono stati coinvolti in totale 31 soggetti (20 donne e 11 uomini), selezionati tra i pazienti seguiti da almeno 5 anni ad oggi presso l'Ambulatorio di Sclerosi Multipla dell'Azienda Ospedaliera Universitaria "Federico II" di Napoli. L'età media

dei pazienti seguiti è risultata pari a 44.3 ± 12.1 (con un minimo di 19 anni ed un massimo di 71) ed una scolarizzazione nella media di 13 anni circa. Al momento dell'esordio clinico, l'età media è risultata pari a 33.4 ± 11.1 , ove i soggetti con *onset* tardivo (> 40 anni) rappresentano il 39% del totale. Di questi individui, il 67.7% (21 pazienti) presenta un fenotipo recidivante-remittente di malattia, mentre il restante 32.3% di tipo progressivo (5 con SPMS e 5 con PPMS). Indifferentemente dalla variabile durata della loro storia naturale (da 1 a 41 anni), i pazienti scelti sono stati tutti indirizzati precocemente a percorsi terapeutici mirati, con tempi esposti alla malattia senza trattamento relativamente brevi. In termini di disabilità, la maggior parte dei soggetti (74.2%) presenta un quadro clinico di grado lieve ($EDSS < 4$), ove i restanti invece a maggior espressione di progressione ($EDSS \geq 4$) rappresentano il 25.8%. In Tabella 1 sono riassunti i principali dati epidemiologici dei pazienti selezionati.

Tabella 1			
Variabile		Media $\pm$ DS	Min – Max
Età (anni)		44.3 $\pm$ 12.1	19.0-71.0
Genere (uomini in %)		11 (35.5%)	-
Scolarizzazione (anni)		13.0 [8.0-15.5]	4.0-18.0
Età all'esordio (anni)		33.4 $\pm$ 11.1	18.0-58.0
Storia naturale (anni)		10.0 [6.5-14.0]	1.0-41.0
Anni non in trattamento		0.5 [0.0-3.7]	0.0-18.0
Fenotipo	recidivante-remittente (%)	21 (67.7%)	-
	secondariamente progressiva (%)	5 (16.1%)	-
	primariamente progressiva (%)	5 (16.1%)	-
EDSS	<i>score</i>	1.5 [1.0-4.5]	0.0-7.0
	categoria di grado lieve (%)	23 (74.2%)	-
	categoria di grado moderato-severo (%)	8 (25.8%)	-
EDSS 1-year (punti)		1.0 [1.0-3.5]	0.0-5.5
Variazione dell'EDSS (punti)		0.0 [0.0-1.25]	-2.0-3.0

3.2.2 Valutazione neuroradiologica

In corso di *follow-up* neuroradiologico, tutti i pazienti hanno praticato tra Maggio 2022 e Giugno 2023 una RM per la caratterizzazione del volume lesionale delle placche demielinizzanti. Gli esami neuroradiologici sono stati tutti eseguiti mediante apparecchiatura 3 Tesla *Philips Achieva dStream*. Per lo studio dell'encefalo sono state eseguite le sequenze 3DT1 e FLAIR su piani sagittali con ricostruzione MPR sui piani ortogonali, oltre che TSE-T2, DWI e QSM sui piani assiali e 3DT2-DRIVE per i nervi ottici. Per lo studio del midollo, sono state eseguite le sequenze DIXON T2/STIR e

TSE-T1 sui piani sagittali e le sequenze FFE-T2* e TSE-T2 su quelli assiali. Infine, per il calcolo delle lesioni demielinizzanti e la stima del volume (mL) del carico lesionale della sostanza bianca, l'acquisizione delle immagini è stata integrata con elaborazione mediata da algoritmo LPA su piattaforma NeuGRID. Nel 29% dei casi non è stato possibile per problemi tecnici ottenere i dati relativi alla misurazione del volume lesionale. Nei pazienti restanti, il 41% (9 pazienti) presenta un alto carico lesionale (> 20 placche demielinizzanti), il 41% (9 pazienti) un carico intermedio (10-20) ed il 18% (4 pazienti) ha un basso carico (< 10). Nelle Tabelle 2 e 3 sono riportati i dati di imaging.

Tabella 2					
Paziente	n. lesioni	volume (mL)	Paziente	n. lesioni	volume (mL)
A.V.	18	6,717	M.P.	3	0,111
A.M.R.	16	3,904	P.T.	41	9,313
B.R.	25	1,676	P.M.	40	10,891
B.F.	22	5,801	P.P.	22	2,276
B.T.	11	1,052	S.C.	26	2,033
B.R.	7	1,391	S.E.	14	13,467
C.S.	2	0,073	S.M.	14	1,301
C.A.	30	5,412	T.M.	15	1,651
C.R.	18	39,341	T.R.	46	42,045
D.M.M.	15	2,893	V.R.	46	21,24
E.S.	10	1,159	I.V.	8	0,875

Tabella 3		
Variabile	Media $\pm$ DS	Min – Max
Numero di lesioni in T2w	15.0 [9.5-25.5]	2.0-46.0
Volume di lesioni in T2w (mL)	5.0 [1.8-8.6]	0.1-42.0
Volume medio lesionale in T2w (mL)	0.27 [0.11-0.50]	0.04-2.50

3.2.3 Valutazione neuropsicologica

In questo studio, nel periodo compreso tra Giugno 2022 e Giugno 2023, i pazienti selezionati sono stati sottoposti ad una variegata batteria di test neuropsicologici. Alcuni sono stati scelti per la base consolidata di evidenze a supporto del loro impiego nell'*assessment* cognitivo dei pazienti affetti da SM. Altri, invece, non sono test tipicamente impiegati in tal senso, ma di cui ci si è persuasi di un possibile apporto innovativo alla caratterizzazione neuropsicologica della SM.

Poiché l'*assessment* neuropsicologico non può prescindere da test di *screening* finalizzati a fornire un primo inquadramento della flessione dell'efficienza cognitiva

generale, per la sua comprovata sensibilità [51] si è deciso di includere tra i test scelti certamente il SDMT. Mutuando l'organizzazione del BICAMS, le funzioni di memoria visuale sono state saggiate mediante BVMT-R, mentre per quella verbale a breve termine si è scelto il CVLT-II [51]. In merito alle funzioni esecutive, flessibilità e controllo dell'attenzione e l'inibizione delle risposte automatiche sono state analizzate mediante lo *Stroop Test*; la fluenza verbale spontanea invece è stata quantificata tramite il *Word List Generation test* (WLG), tratto dalla batteria BRNB [90].

Per esplorare aspetti paralleli al dominio cognitivo ma che in qualche modo possono comunque avere impatto su di esso, nella batteria sono stati inclusi questionari volti ad esplorare fenomeni estremamente frequenti tra pazienti affetti da SM, come la *fatigue* cronica [86], attraverso il MFIS (*Modified Fatigue Impact Scale*) e le condizioni ansioso-depressive, indagate rispettivamente mediante lo STAI (*State and Trait Anxiety Score*) ed il BDI-II (*Beck Depression Inventory II edition*) [87].

Un ultimo ma non meno importante aspetto che si è voluto indagare è quello della CR. Essa non è routinariamente testata nelle batterie neuropsicologiche di comune impiego, né esistono approcci univoci e standardizzati volti a quantificarla mediante *score* usufruibili ad esempio in un *setting* di ricerca. Per avvicinarsi ad un approccio più quantitativo alla CR, sono stati inclusi nella batteria anche il TIB ed il CRIq. Il TIB (Test d'Intelligenza Breve) consiste in una prova di lettura ad alta voce di parole ad uso comune frammiste ad altre più rare e complesse. L'assunto teorico su cui si basa il TIB afferma la sussistenza di una correlazione tra il funzionamento intellettuale generale di base e l'abilità di lettura e sul dato di fatto che tale abilità rimanga sostanzialmente integra anche in seguito a eventi cerebrolesivi che interessano il funzionamento cognitivo, a patto che non siano coinvolte anche le funzioni fasiche. Pertanto il test può essere un valido ausilio nella determinazione di una stima approssimativa del livello intellettuale premorbo di un paziente affetto da malattia del SNC. Durante la lettura veloce, l'esaminatore registra gli errori di accentazione: il loro numero permette una modesta stima del quoziente intellettuale misurabile alla WAIS-R (*Wechsler Adult Intelligence Scale – Revised*), totale ed in particolare verbale, secondo lo studio di Spitoni e colleghi (2010) [132]. La volontà di esplorare la CR dei pazienti non soltanto con il TIB deriva dalla sua stessa natura sfaccettata e quindi di non univoca definizione. D'altronde, l'intelligenza è strettamente legata alla CR ma non si identifica con essa:

per Wechsler, infatti, l'intelligenza è quel complesso di capacità che consentono all'individuo di pensare, agire ed interagire razionalmente al fine di perseguire i propri scopi e di adattarsi in modo efficace all'ambiente circostante [133]. In altre parole, mentre l'intelligenza si esprime in termini di *performance* attiva, la CR esprime la garanzia potenziale di risorse cognitive consolidate passivamente nel tempo. Di qui, la decisione di integrare ai test somministrati anche il CRIq (*Cognitive Reserve Index questionnaire*), che si propone proprio di tradurre in *item* i domini effettivi della CR, rappresentati in infanzia e adolescenza dall'educazione scolastica, mentre in età adulta da livelli di impegno intellettuale e responsabilità determinati dall'occupazione lavorativa come dal grado di stimolazione cognitiva fornita dalle eventuali attività ricreative [134].

In tabella 4 si riportano gli esiti dei test neuropsicologici eseguiti.

Tabella 4		
Test neuropsicologici	Media $\pm$ DS	Min – Max
CVLT-II	45.9 $\pm$ 13.5	24.0-71.0
BVMT-R	11.0 [9.0-22.0]	1.0-33.0
SDMT	21.0 [10.0-40.5]	0.0-109.0
<i>Stroop test</i>	15.5 [11.7-23.0]	-3.5-70.0
WLG	22.1 $\pm$ 7.2	10.0-35.0
TIB	96.3 $\pm$ 13.3	66.5-118.5
CRIq	87.0 [81.5-89.5]	64.0-120.0

3.2.4 Analisi statistiche

I dati anonimi sono stati prima raccolti su *Microsoft Excel*, da cui le analisi statistiche sono state poi interpolate mediante R-studio [135]. È stata impostata un'analisi descrittiva. Delle variabili continue è stata testata la distribuzione normale con il test di Shapiro-Wilk, venendone poi riportati i valori in termini di media $\pm$ deviazione standard (SD, *Standard Deviation*) o di media e *range* interquantili (*Inter-Quartile Range*, IQR), segnalandone valori minimo e massimo. Le variabili categoriali, invece, sono state espresse in numeri assoluti o in percentuali.

Sulla base della variazione dell'EDSS, il campione è stato suddiviso in due sottogruppi: pazienti stabili (variazione dell'EDSS ≤ 0) e pazienti progressivi (variazione dell'EDSS > 0). Per saggiare le differenze statisticamente significative tra variabili categoriali, è stato utilizzato il test del χ^2 (chi-quadro), per quelle continue a

distribuzione normale si è usato il T-Student ed in caso contrario il Wilcoxon Rank Sum test. Per differenti varianze tra gruppi si è ricorso al test di Welch.

Al fine di riscontrare fattori correlabili alla progressione a un anno della malattia, si è impostata un'analisi di regressione logistica univariata, con calcolo al 95% di confidenza degli intervalli di riferimento (95%-*Confidence Interval*, $CI_{95\%}$) per l'Odds-ratio (OR). A seguire, data la forte relazione tra peggioramento a 1 anno di malattia e fenotipo progressivo, ci si è serviti di una regressione logistica bivariata proprio a partire da quest'ultima variabile, impostando $CI_{95\%}$ anche per l'aOR (*adjusted Odds-Ratio*). Tutti i test succitati sono stati condotti con α pari a 0,05 e definendo la significatività statistica a partire da $p\text{-value} < 0.05$.

3.3 Risultati

Nei pazienti studiati la variazione media dell'EDSS è stata pari a 0 punti (IQR 0.0-1.25, minimo valore di -2.0 e massimo di 3.0). Sulla base di questa variabile, 18 pazienti sono stati classificati come stabili ad un anno (variazione dell'EDSS ≤ 0), mentre 13 hanno dato evidenza di disabilità somatica progressiva (variazione dell'EDSS > 0).

Da un punto di vista epidemiologico, ciò che è subito emerso è che i pazienti del primo gruppo sono mediamente più giovani, con età di 40.6 ± 12.5 anni, rispetto ai 49.4 ± 10.0 del secondo ($p\text{-value} < 0.05$) (Figura 1); inoltre, godono di una migliore istruzione, con in media 13 anni di scolarizzazione alle spalle contro i 10 dei pazienti progressivi ($p\text{-value} < 0.05$) (Figura 2). Anche la distribuzione dei fenotipi di malattia tra i due gruppi ha dimostrato una significatività statistica ($p\text{-value} < 0.001$). In particolare, il fenotipo remittente è quello maggiormente rappresentato tra i pazienti con maggiore stabilità clinica (94.4% vs 30.8%), mentre i fenotipi primariamente e secondariamente progressivi erano di maggior riscontro nel secondo gruppo (38.5% vs 0.0% per la PPMS; 30.8% vs 5.5% per la SPMS) (Figura 3). Inoltre, l'EDSS medio era decisamente minore nel primo gruppo (1.0 vs 5.0; $p\text{-value} < 0.0001$; figura 4), così come la sua variazione media ad un anno (1.0 vs 4.0; $p\text{-value} < 0.05$; figura 5) (Tabella 5).

Tabella 5			
Variabili	Pazienti stabili (n=18)	Pazienti progressivi (n=13)	p-value
Età (anni)	40.6±12.5	49.4±10.0	0.0385
Genere (uomini in %)	4 (22.2%)	7 (53.8%)	0.1511

Scolarizzazione (anni)*		13.0 [13.0-16.0]	10.0 [8.0-13.0]	0.0424
Età d'esordio (anni)		31.8±9.8	35.6±12.8	0.3746
Storia naturale (anni)		10.0 [6.0-13.5]	12.0 [7.7-14.2]	0.5117
Anni non in terapia		0.5 [0.0-3.0]	2.0 [0.0-4.0]	0.4661
Fenotipo	PP (%)	0 (0.0%)	5 (38.5%)	0.0007
	RR (%)	17 (94.4%)	4 (30.8%)	
	SP (%)	1 (5.5%)	4 (30.8%)	
EDSS (punti)		1.0 [1.0-1.0]	5.0 [2.5-6.0]	<0.0001
EDSS 1-year (punti)		1.0 [1.0-2.0]	4.0 [1.0-4.0]	0.0190

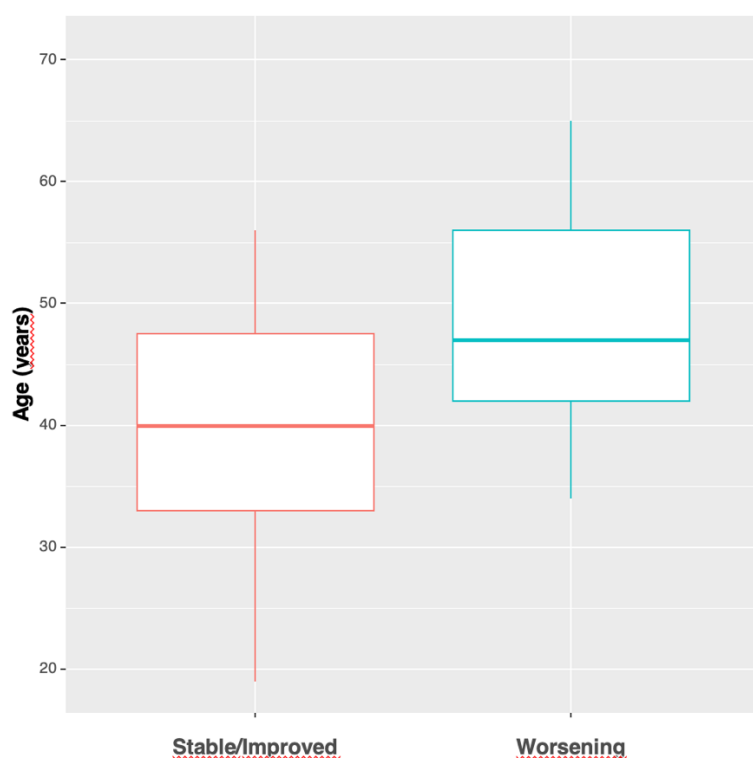


Figura 1. I pazienti nel gruppo stabile erano più giovani del gruppo in peggioramento, con media $\pm$ DS pari a 40,6 $\pm$ 12,5 anni vs 49,4 $\pm$ 10,0 anni. Welch Two Sample t-test: $t = -2,1695$; $df = 28,617$; $p\text{-value} = 0,0385$.

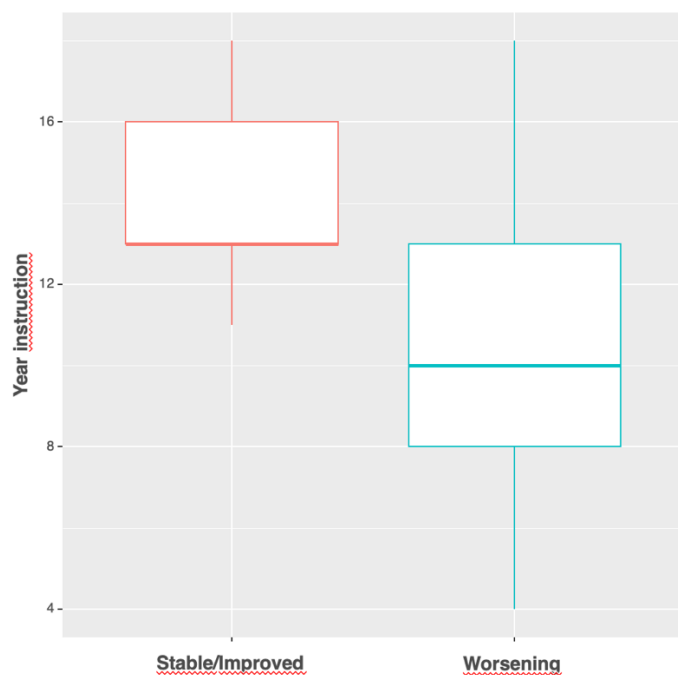


Figura 2. I pazienti stabili hanno presentato miglior grado di scolarizzazione con una mediana di 13,0 [IQR 13,0-16,0] anni vs 10,0 [IQR 8,0-13,0] anni nel gruppo in peggioramento. Wilcoxon rank sum test: $W = 158,5$; $p\text{-value} = 0,04$.

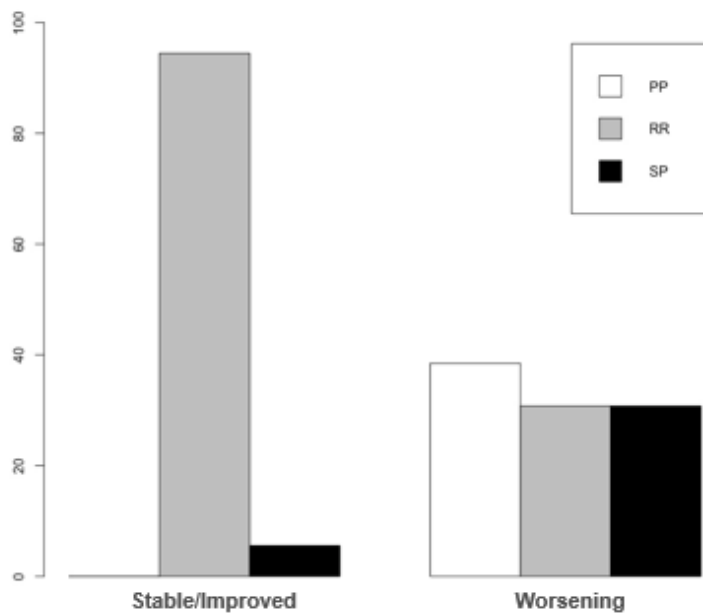


Figura 3. Diversa distribuzione dei fenotipi di malattia statisticamente significativa tra i due gruppi: tra gli stabili, 17 pazienti (94.4%) hanno mostrato un fenotipo RRMS ed 1 paziente (5.4%) SPMS. Nel gruppo in peggioramento, 5 pazienti (38.5%) hanno mostrato fenotipo PPMS, 4 (30,8%) RRMS e altri 4 (30,8%) SPMS. $\chi^2 = 14,416$; $df = 2$; $p\text{-value} = 0,0007$.

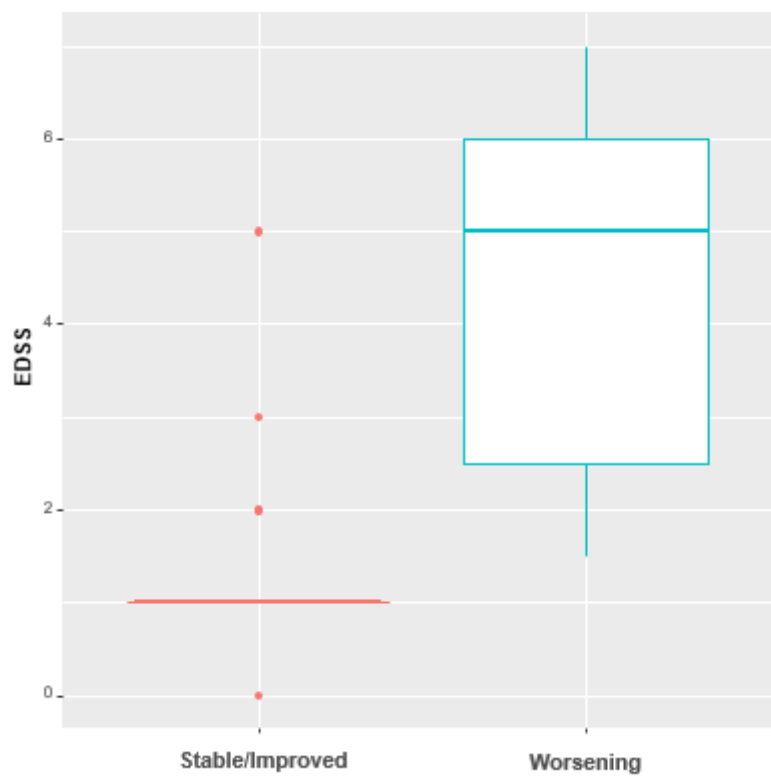
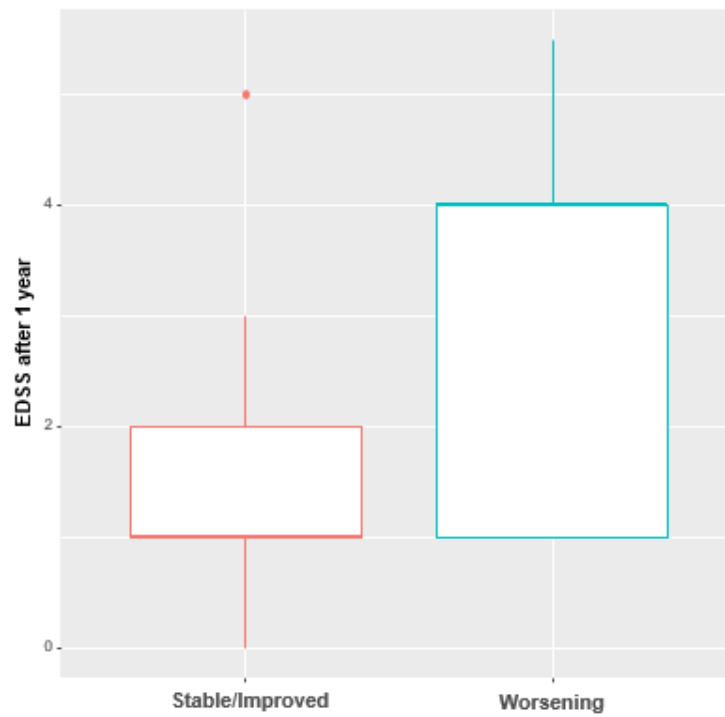


Figura 4. Pazienti nel gruppo stabile hanno mostrato un EDSS più basso rispetto a quanto rilevato tra i pazienti ad andamento peggiorativo, con una mediana [IQR] di 1,0 [1,0-1,0] vs 5,0 [2,5-6,0]. Wilcoxon rank sum test: $W = 61,5$; $p\text{-value} < 0,0001$.



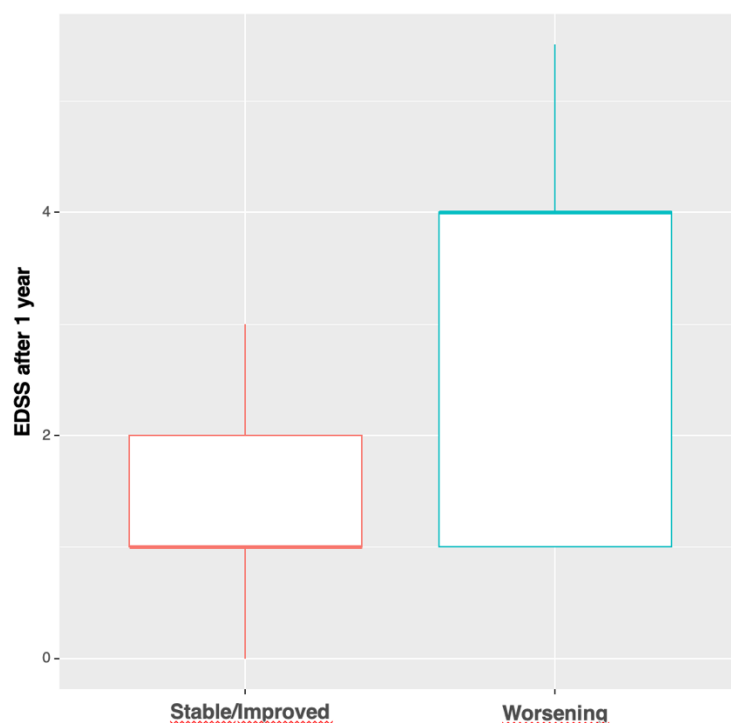


Figura 5. I pazienti stabili hanno mostrato una variazione ad un anno dell'EDSS mediamente minore rispetto al gruppo in peggioramento, con una mediana [IQR] di 1,0 [1,0-2,0] vs 4,0 [1,0-4,0]. Wilcoxon rank sum test: $W = 16$; $p\text{-value} = 0,0190$.

Le analisi relative alla diversa distribuzione tra i due gruppi delle caratteristiche neuroradiologiche analizzate mediante algoritmo LPA (numero delle lesioni demielinizzanti e soprattutto volume delle stesse) non ha mostrato alcuna differenza statisticamente significativa. Infine, quanto agli esiti dei test neuropsicologici, rispetto ai pazienti progressivi il gruppo dei pazienti stabili ha dato prova di *score* medi significativamente migliori in SDMT (35.0 vs 14.0; $p\text{-value} < 0.05$), CVLT-II (54.2 ± 10.3 vs 34.3 ± 7.6 punti; $p\text{-value} < 0.001$), BVMT-R (16.0 vs 9.0 punti; $p\text{-value} < 0.05$) e CRIq (89.0 vs 82.0 punti; $p\text{-value} < 0.001$). Per gli altri test somministrati, invece, non sono emerse differenze statisticamente significative (dati di distribuzione tra i due gruppi riportati in tabella 6 e nelle figure 6-7-8-9).

All'analisi di regressione logistica univariata (Tabella 7), scolarizzazione ($p\text{-value} < 0.05$), *score* del SDMT ($p\text{-value} < 0.05$), *score* del CVLT-II ($p\text{-value} < 0.001$), *score* del BVMT-R ($p\text{-value} < 0.05$), *score* del CRIq ($p\text{-value} < 0.05$) sono inversamente

correlati con il peggioramento dell'EDSS ad un anno. Come logico attendersi, invece, una relazione diretta si è attestata tra fenotipi progressivi e peggioramento nel tempo della malattia (*p-value* <0.05). Alla regressione logica bivariata, solo gli *score* del CVLT-II (*p-value* <0.05) sono significativamente correlati con il fenotipo progressivo di malattia (vedi figura 10).

Tabella 6			
Neuroimaging			
Numero di lesioni in T2w	17.0 [7.2-25.7]	15.0 [14.0-22.0]	0.9359
Volume di lesioni in T2w (mL)	4.4 [1.7-8.0]	5.0 [2.9-13.5]	0.4956
Volume medio lesionale in T2w (mL)	0.26 [0.10-0.46]	0.33 [0.18-0.96]	0.7487
Score cognitivi			
CVLT-II	54.2 ± 10.3	34.3 ± 7.6	<0.0001
BVMT-R	16.0 [9.5-29.7]	9.0 [8.0-11.0]	0.0403
SDMT	35.0 [19.5-44.2]	14.0 [6.0-17.0]	0.0224
<i>Stroop</i> test	14.5 [11.6-17.7]	20.5 [15.0-26.5]	0.2071
WLG	23.8 ± 7.0	19.8 ± 7.0	0.1220
TIB	98.2 ± 11.6	93.7 ± 15.4	0.3801
CRIq	89.0 [85.5-92.5]	82.0 [78.0-83.0]	0.0007

Tabella 7				
Variabili	Regressione logistica univariata		Regressione logistica bivariata	
	OR (CI_{95%})	p-value	aOR (CI_{95%})	p-value
Età (anni)	1.07 (1.00-1.16)	0.0586	1.00 (0.91-1.12)	0.8827
Genere (uomini in %)	4.08 (0.90-21.2)	0.0765	10.91 (1.22-249.95)	0.0561
Scolarizzazione (anni)*	0.80 (0.62-0.98)	0.0485	0.81 (0.59-1.07)	0.1612
Età all'esordio (anni)	1.03 (0.97-1.11)	0.3410	0.98 (0.87-1.08)	0.6613
Storia naturale (anni)	1.08 (0.98-1.23)	0.1820	1.05 (0.91-1.23)	0.5342
Anni non in trattamento	1.17 (0.94-1.62)	0.2340	0.98 (0.72-1.45)	0.8825
Fenotipo progressivo	38.25 (5.17-822.78)	0.0022	-	-
EDSS (punti)	2.87 (1.63-7.06)	0.0031	3.53 (0.91-18.81)	0.0891
Neuroimaging				
N. di lesioni in T2w	0.99 (0.93-1.05)	0.8510	0.93 (0.81-1.02)	0.2116
Volume lesionale (mL)	1.05 (0.98-1.17)	0.2080	0.99 (0.88-1.14)	0.9192
Volume lesionale (mL)	1.15 (0.39-3.34)	0.7910	1.30 (0.30-4.73)	0.6874
Score cognitivi				
CVLT-II	0.81 (0.67-0.90)	0.0031	0.84 (0.70-0.95)	0.0210
BVMT-R	0.91 (0.81-0.99)	0.0461	0.97 (0.86-1.08)	0.5768
SDMT	0.95 (0.90-0.99)	0.0367	0.97 (0.92-1.02)	0.3166
<i>Stroop</i> test	1.03 (0.99-1.10)	0.1880	1.05 (0.98-1.14)	0.1895
WLG	0.92 (0.81-1.02)	0.1240	1.00 (0.86-1.18)	0.9544
TIB	0.97 (0.92-1.03)	0.3450	0.94 (0.85-1.02)	0.1779
CRIq	0.76 (0.59-0.90)	0.0104	0.80 (0.60-0.97)	0.0570

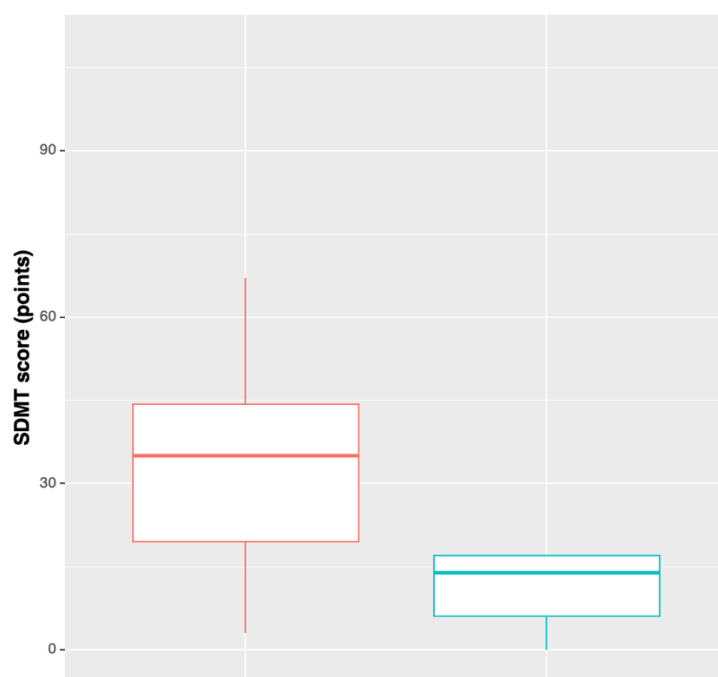


Figura 6. I pazienti del gruppo stabile hanno riportato *score* più alti al SMDT rispetto a quello in peggioramento, con una mediana [IQR] di 35,0 [19,5-44,2] punti vs 14,0 [6,0-17,0]. Wilcoxon rank sum test: $W = 174,5$; $p\text{-value} = 0,0224$.

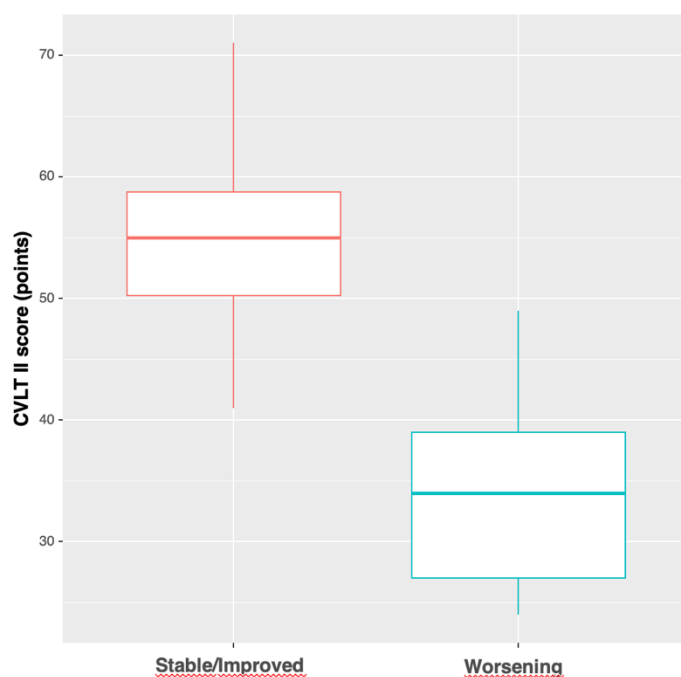


Figura 7. Pazienti nel gruppo stabile hanno riportato *score* più alti al CVLT-II rispetto a quello in peggioramento con una media $\pm$ DS pari a $54,2 \pm 10,3$ punti vs $34,3 \pm 7,6$. Welch Two Sample t-test: $t = 6,2295$; $df = 28,97$; $p\text{-value} < 0,0001$.

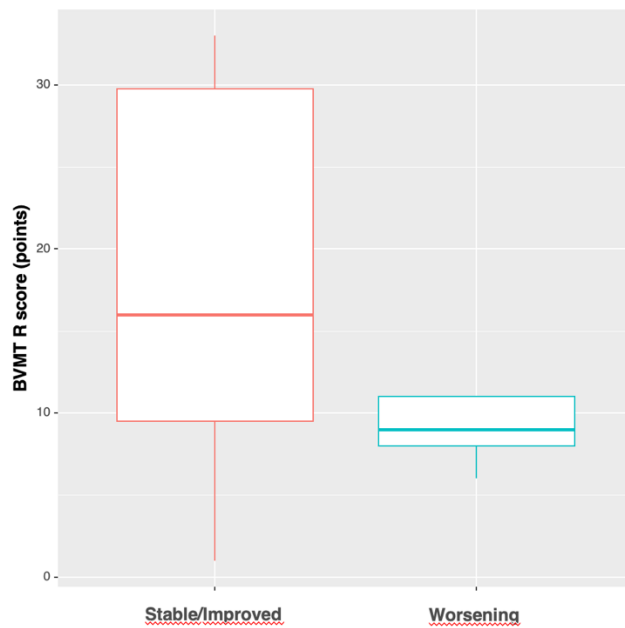


Figura 8. I pazienti del gruppo stabile hanno riportato *score* migliori al BVMT-R rispetto a quello in peggioramento, con una mediana [IQR] di 16,0 [9,5-29,7] punti vs 9,0 [8,0-11,0]. Wilcoxon rank sum test; $W = 168,5$; $p\text{-value} = 0,0403$.

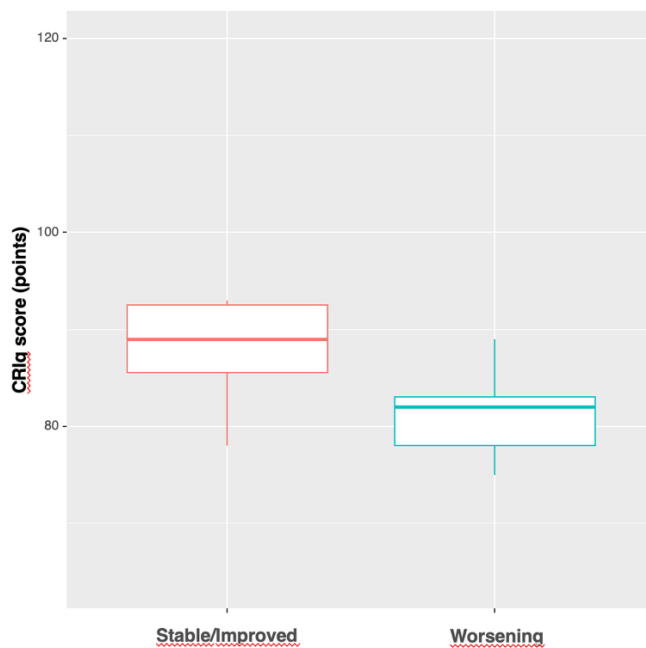


Figura 9. I pazienti nel gruppo stabile hanno riportato *score* migliori al CRIq rispetto a quello in peggioramento con una mediana [IQR] di 89,0 [85,5-92,5] punti vs 82,0 [78,0-83,0]. Wilcoxon rank sum test: $W = 202$; $p\text{-value} = 0,0007$.

Tabella 8		
CVLT-II score	Probabilità di progressione	95%-intervallo di confidenza
20	99%	0,79 – 1,00
25	98%	0,72 – 1,00
35	83%	0,50 – 0,96
40	62%	0,33 – 0,84
45	36%	0,15 – 0,64
55	6%	0,01 – 0,34
60	2%	0,00 – 0,25
75	0%	0,00 – 0,09

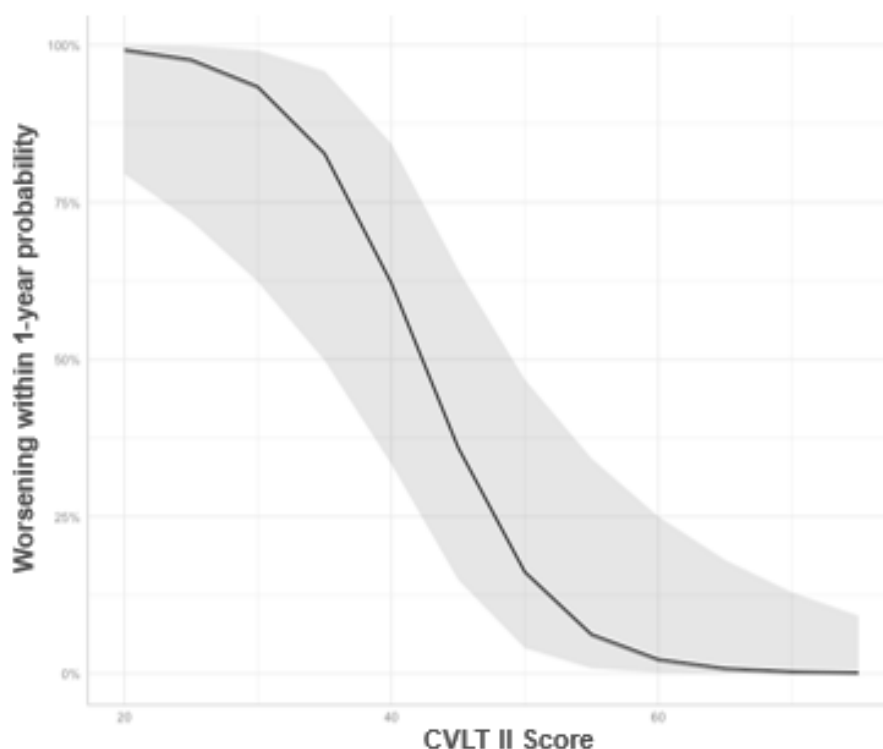


Figura 10. Il grafico mostra il *trend* delle probabilità predette di progressione ad un anno, in accordo all'andamento dello *score* del CVLT-II. La linea nera rappresenta l'esatta probabilità stimata, mentre l'area grigia che la circonda ne rappresenta l'intervallo di confidenza al 95%.

Si è deciso, infine, di approfondire il rapporto della CR (mediante appunto gli *score* del CRIq) con gli altri test neuropsicologici. Ebbene, mediante uno studio di correlazione lineare secondo Spearmann, è emerso un rapporto convincentemente favorevole tra alti *score* al CRIq ed al CVLT-II ($\rho_s = 0,745$; $CI_{95\%} 0,6043-0,8797$; $p\text{-value} < 0,0001$; vedi figura 11).

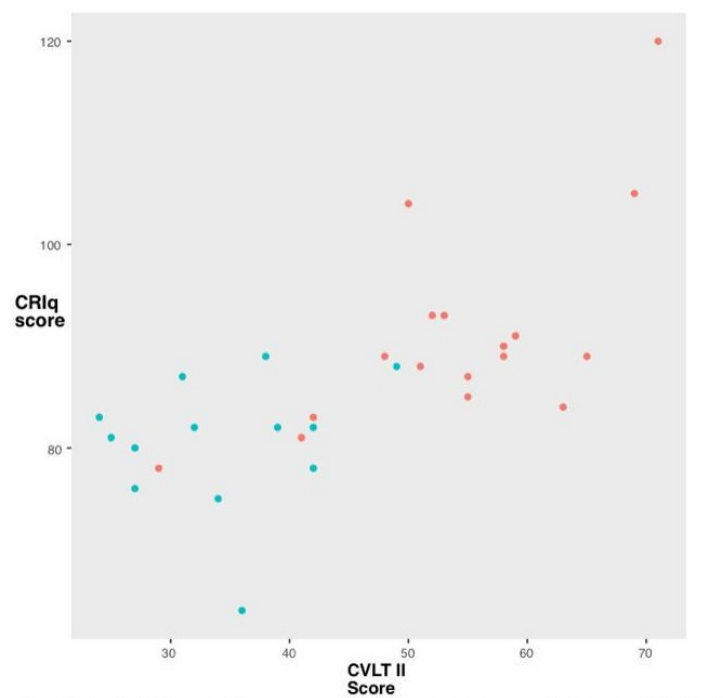


Figura 11. Lo *scatter plot* evidenzia la correlazione lineare tra *score* di CVLT-II e CRIq ($\rho_s = 0,745$; $CI_{95\%}$ 0,6043-0,8797; $p\text{-value} < 0,0001$). I punti in blu rappresentano i pazienti in peggioramento, mentre in rosso sono rappresentati quelli più stabili.

Discussione

Il presente studio da un lato ha avuto modo di ribadire quanto già precedentemente dimostrato nella letteratura recente sulla fenomenologia della progressione nella SM. Dall'altro, ha forse offerto molti e nuovi spunti di riflessione sulla tematica, sicuramente meritevoli anche di ulteriore approfondimento scientifico.

In primis, di quanto emerso dai dati non hanno sorpreso gli aspetti epidemiologici: il fenotipo di tipo remittente è risultato sicuramente più rappresentato nei soggetti a minore espressione di progressività e con *onset* clinico più precoce (e quindi a minor *burden* di disabilità futura). In questi pazienti sono stati registrati risultati decisamente più promettenti ai test neuropsicologici più convalidati (SDMT, CVLT-II e BVMT-R). Parallelamente, negli individui con EDSS più stabile nel tempo, si sono osservati anche valori più incoraggianti del CRIq, oltre che mediamente un maggior tasso di scolarizzazione. Questi elementi condurrebbero a diverse possibili valutazioni.

Il riscontro di un profilo neuropsicologico migliore in contesti meno gravati da progressione e disabilità lascerebbe intuire che nei pazienti a maggior *burden* di disabilità

si possa riscontrare anche un maggior impegno dei domini cognitivi. Alla base di ciò sussisterebbe la comune base fisiopatologica determinata da degenerazione assonale e rarefazione neuronale, già iniziate in fase preclinica di malattia a quanto suggerirebbero le più recenti evidenze. In particolare, stando alle evidenze più recenti, parrebbe che il deficit cognitivo si manifesti ben più precocemente della disabilità motoria (dal momento l'alterazione cognitiva è presente già nel 20-25% dei casi di RIS). Quindi, un possibile spunto per approfondimenti futuri potrebbe essere la ricerca per i test neuropsicologici di un valore di predittività per la disabilità motoria. Questo possibile percorso si potrebbe imboccare in futuro partendo proprio da dati come quelli offerti dalla regressione logistica, che sottolineerebbero una relazione inversa tra peggioramento dell'EDSS e *score* di SDMT, BVMT-R ed in particolare CVLT-II.

Un altro interessante suggerimento emerso dai dati sarebbe la possibile interpretazione del CRIq, ad oggi ancora poco utilizzato nello *screening* cognitivo dei pazienti affetti da SM (riflesso dell'ancora poco spazio concesso alla CR stessa nella stratificazione prognostica dei pazienti al momento della diagnosi di SM). La stabilità ed il minor deterioramento dell'EDSS tra i soggetti ad alto CRIq è indice delle più floride risorse connettomiche del paziente. La maggior ricchezza di riserve sinaptiche e dendritiche teoricamente può estendersi ai *network* neurali non solo deputati alle funzioni cognitive, ma anche più generalmente intesi. Se da un lato un più alto CRIq tende ad associarsi a minori variazioni dell'EDSS, potrebbe allora essere interessante indagare se di contro un CRIq basso si associ ad un maggior e più precoce rischio di disabilità anche motoria (data dalla più bassa soglia di inefficienza della compensazione neurale tanto ai meccanismi neurodegenerativi quanto all'inesorabile senescenza encefalica). Questo scenario interpretativo sembrerebbe sostenuto proprio dalla relazione inversa della progressione dell'EDSS con scolarità e CRIq, emersa appunto dalla regressione logistica, come dalla forte correlazione emersa dall'analisi di Spearmann tra CRIq stesso e CVLT-II (per cui a sua volta la regressione bivariata ha chiarito una relazione inversa rispetto alla progressione nel tempo dell'EDSS). L'insieme di tutti questi elementi sospingerebbe l'idea che in un futuro prossimo, essendo pratico e facilmente riproducibile, il CRIq possa rientrare nelle batterie di stratificazione prognostica dei pazienti al momento della diagnosi, al pari del SDMT.

La scarsa differenziazione dei due gruppi di pazienti in termini di BDI-II, STAI e MFIS sarebbe da imputare verosimilmente all'omnipervasività dei disturbi di *fatigue* e del tono dell'umore, indifferentemente dal fenotipo di malattia.

Un ultimo dato da considerare, ma affatto meno importante degli altri, è l'assenza di significatività statistica dei reperti neuroradiologici nella coorte studiata. Per certi versi questo esito è atteso, per altri lo è meno. È noto infatti che i diversi fenotipi di malattia vantano caratteristiche neuroradiologiche altrettanto diverse, come ad esempio il carico lesionale medio sovratentoriale più alto nella SPMS che in RRMS e PPMS. L'appiattimento di tali differenze nel campione analizzato da questo studio potrebbe in parte spiegarsi per la scarsa numerosità campionaria e per la prevalenza di casi remittenti nella casistica. Tuttavia, questo riscontro è comunque in linea con un'evidenza di letteratura già nota: controintuitivamente, nella SM il T2LV non correlerebbe mai in modo soddisfacente con il deterioramento cognitivo. Da un lato l'infiammazione plurifocale della sostanza bianca contribuisce in modo essenziale alla genesi del CI, a livello macroscopico (disconnessione dei *network* interemisferici causata dalle placche demielinizzate) che microscopico (sofferenza sinaptica indotta dalla *inflammatory soup* emessa dalla microglia delle *smoldering plaques*). Dall'altro, tuttavia, il correlato neuroradiologico più fedele del CI è senza dubbio l'atrofia tissutale, globale ma soprattutto focale del grigio sottocorticale. Un dato ulteriore da considerare è che probabilmente lo studio morfologico in T2w non consenta di cogliere aspetti funzionali decisivi nella differenziazione dei profili cognitivi dei pazienti più stabili da quelli ad andamento progressivo, come appunto la CR (e quindi il CRIq, in termini neuropsicologici). È evidente, dunque, la necessità di potenziare la ricerca in ambito neuroradiologico di nuovi e più sensibili *biomarker* della funzionalità cognitiva, per i loro possibili risvolti sull'inquadramento prognostico dei pazienti.

Naturalmente, nel trarre le considerazioni finali dai dati dello studio, non ci si può esimere dall'evidenziarne i limiti. Il più condizionante di questi è stato sicuramente la scarsità numerica del campione analizzato. Il gruppo di pazienti studiati, inoltre, non è molto omogeneo in termini di fenotipo di malattia, scolarità, come di durata di storia naturale della stessa. Il limite principale, infine, è rappresentato probabilmente dalla tempistica non precoce di esecuzione dei test neuropsicologici: l'incertezza nell'attribuire ad essi con certezza una chiara valenza predittiva sulla disabilità motoria

dipenderebbe sostanzialmente dal non essere stati eseguiti in fasi molto precoci di malattia, come al momento della diagnosi o entro il primo anno da essa. Consapevoli delle impressioni emerse dallo studio, tuttavia, i limiti possono essere superati proseguendo la raccolta dei dati e con essi la ricerca che ne consegue, per approfondire ulteriormente l'argomento.

Conclusioni

Lo studio del CI nella SM si mostra spesso ingannevolmente semplice a chi ci si appropria per la prima volta, per solo infine rivelare la propria natura in realtà insidiosa. Su tanti aspetti tutt'ora poco chiari, il dibattito in letteratura infatti è ancora vivacemente acceso.

Questo studio ha contribuito altrettanto ad evidenziare quanti quesiti restino ancora inevasi su una tematica tanto complessa. Un primo elemento emerso sarebbe il riscontro di un profilo neuropsicologico più efficiente nei pazienti con quadri stabili di malattia al *follow-up*. Avendo CI e disabilità motoria nella SM una comune base neurodegenerativa non selettiva, si potrebbe avanzare l'ipotesi per cui i test neuropsicologici possano essere già in fase precoce di diagnosi uno strumento di stratificazione prognostica più estesa del paziente, non limitata concettualmente al "solo" dominio cognitivo. Ciò perché alla base della loro alterazione sussisterebbero quegli stessi meccanismi che, esaurita la resilienza della CR, si tradurrebbero anche in disabilità fisica e, probabilmente, motoria *in primis*. Come logica conseguenza, più luce è stata posta finalmente anche su un altro concetto ancora troppo poco studiato, immeritatamente: il ruolo dell'analisi neuropsicologica della CR. Il CRIq, come indiretto e riproducibile *marker* di risorse neurali, potrebbe essere proposto quale mezzo per identificare precocemente i soggetti più performanti nel compenso al danno demielinizzante e degenerativo, come pertanto quanti invece siano più fragili ed esposti al rischio stesso di progressione. Non ci si sorprenderebbe se un mezzo semplice e riproducibile come il CRIq nel futuro prossimo possa sempre più rientrare a far parte della *routine* clinica della SM, come nel *setting* della ricerca per l'identificazione di nuovi *marker* neuro-radiologici che ne rappresentino efficacemente il correlato d'*imaging*.

Nuove e più approfondite ricerche sono necessarie per ampliare ulteriormente le risposte a quesiti così complessi, relativi ad uno dei domini funzionali a maggior impatto sulla funzionalità globale dei pazienti affetti da SM.

Bibliografia e sitografia

- [1] Geladaris A, Häusler D. Weber M. (2021). *Microglia: the missing link to decipher and therapeutically control MS progression?* International Journal of Molecular Sciences; 22(7): 3461.
- [2] Barone P. Brunetti A. Cappabianca P. et al. (2012). *Sistema Nervoso. Neurologia – Neurochirurgia – Neuroradiologia*, Idelson-Gnocchi, Napoli.
- [3] Wallin M. Culpepper W. Campbell J. et al. (2019). *The prevalence of MS in the United States: a population-based estimate using health claims data*. Neurology; 92(10): e1029-e1040.
- [4] Cree B. Khan O. Bourdette D. et al. (2004). *Clinical characteristics of African Americans vs Caucasian Americans with Multiple Sclerosis*. Neurology; 63(11):2039-2045.
- [5] Sebastian P. Cherbuin N. Barcellos L.F. et al. (2022). *Association between time spent outdoors and risk of Multiple Sclerosis*. Neurology; 98: e267-e278.
- [6] Miclea A. Bagnoud M. Chan A. Hoepner R. (2020). *A brief review of the effects of vitamin D on Multiple Sclerosis*. Frontiers in Immunology; 11:781.
- [7] Hawkes C. (2007). *Smoking is a risk factor for Multiple Sclerosis: a metanalysis*. Multiple Sclerosis; 13(5): 610-615.
- [8] Brenton N. Woolbright E. Briscoe-Abath C. et al. (2019). *Body mass index trajectories in pediatric Multiple Sclerosis*. Developmental Medicine and Child Neurology; 61(11): 1289-1294.
- [9] Mowry E.M. Glenn J.D. (2018). *The dynamics of the gut microbiome in Multiple Sclerosis in relation to disease*. Neurologic Clinics; 36(1):185-196.
- [10] Olsson T. Barcellos L. Alfredsson L. et al. (2017). *Interactions between genetic, lifestyle and environmental risk factors for Multiple Sclerosis*. Nature Reviews Neurology; 13(1):25-36.
- [11] Waubant E. Lucas R. Mowry E. et al. (2019). *Environmental and genetic risk factors for Multiple Sclerosis: an integrated review*. Annals of Clinical and Translational Neurology; 6(9):1905-1922.
- [12] Belbasis L. Bellou V. Evangelou E. et al. (2015). *Environmental risk factors and Multiple Sclerosis: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses*. Lancet Neurology; 14(3):263-273.

- [13] Bjornevik K. Cortese M. Healy B.C. et al. (2022). *Longitudinal analysis reveals high prevalence of Epstein-Barr virus associated with Multiple Sclerosis*. Science; 375:296-301.
- [14] Lanz T. Brewer R.C. Ho P.P. et al. (2022). *Clonally expanded B cells in Multiple Sclerosis bind EBV-EBNA1 and Glial CAM*. Nature; 63:321-327.
- [15] Moreno M. Or-Geva N. Aftab B. et al. (2018). *Molecular signature of Epstein-Barr virus infection in Multiple Sclerosis brain lesions*. Neurology, Neuroimmunology and Neuroinflammation; 5(4): e466.
- [16] Lassmann H. (2019). *Pathogenic mechanisms associated with different clinical courses of Multiple Sclerosis*. Frontiers in Immunology; 9:3116.
- [17] Kumar V. Abbas A.K. Fausto N. Aster J.C. (2014). *Robbins&Kumar Basic Pathology*. Edra, Milano.
- [18] Dendrou C.A. Fugger L. Friese M.A. (2015). *Immunopathology of Multiple Sclerosis*. Nature Reviews of Immunology; 15(9):545-558.
- [19] Wagner C.A. Roque P.J. Goverman J.M. (2020). *Pathogenic T-cell cytokines in Multiple Sclerosis*. Journal of Experimental Medicine; 217(1): e20190460.
- [20] Comi G. Bar-Or A. Lassmann H. et al. (2021). *Role of B-cells in Multiple Sclerosis and related disorders*. Ann Neurol 2021;89(1):13-23. doi:10.1002/ana.25927
- [21] Correale J, Farez M, Razzitte G, et al. (2008). *Helminth infections associated with Multiple Sclerosis induce regulatory B-cells*. Annals of Neurology; 64(2): 187-199.
- [22] Guerrero B.L. Sicotte N.L. (2020). *Microglia in Multiple Sclerosis: friend or foe?* Frontiers in Immunology; 11: 374.
- [23] Lassmann H. Horssen J. Mahad D. et al. (2012). *Progressive Multiple Sclerosis: pathology and pathogenesis*. Nature Reviews Neurology; 8(11):647-656.
- [24] Kamma E. Lasisi W. Libner C. et al. (2022). *Central nervous system macrophages in progressive Multiple Sclerosis: relationship to neurodegeneration and therapeutics*. Journal of Neuroinflammation; 19:45.
- [25] Colosimo C. (2017). *Neuroradiologia*. Edra S.p.A. Milano, 127-158
- [26] Andrew J. Solomon M.D. (2019). *Diagnosis, differential diagnosis and misdiagnosis of Multiple Sclerosis*. CONTINUUM; 25(3, Multiple Sclerosis and other CNS inflammatory diseases):611–635

- [27] Novotna M. Paz Soldán M.M. Abou Zeid N. et al. (2015). *Poor early relapse recovery affects onset of progressive disease course in Multiple Sclerosis*. *Neurology*; 85(8):722–729.
- [28] Wolinsky J.S. PROMiSe Study Group. (2003). *The diagnosis of primary progressive Multiple Sclerosis*. *Journal of Neurological Sciences*; 206(2):145–152.
- [29] Pagani E. Rocca M.A. Gallo A. et al. (2005). *Regional brain atrophy evolves differently in patients with Multiple Sclerosis according to clinical phenotype*. *American Journal of Neuroradiology*; 26(2):341–346.
- [30] Orhun H. Kantarci M.D. (2019). *Phases and phenotypes of Multiple Sclerosis*. *CONTINUUM*; 25(3, Multiple Sclerosis and other CNS inflammatory diseases):636–654.
- [31] Kurtzke J.F. (1983). *Rating neurologic impairment in Multiple Sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS)*. *Neurology*; 33(11):1444–1452.
- [32] Hobart J. Freeman J. Thompson A. (2000). *Kurtzke scales revisited: the application of psychometric methods to clinical intuition*. *Brain*; 123(pt 5): 1027–1040.
- [33] Lorscheider J. Buzzard K. Jokubaitis V. et al. (2016). *Defining secondary progressive Multiple Sclerosis*. *Brain*; 139(pt 9):2395–2405.
- [34] Kingwell E. Koch M. Leung B. et al. (2010). *Cardiotoxicity and other adverse events associated with mitoxantrone treatment for Multiple Sclerosis*. *Neurology*; 74(22):1822–1826.
- [35] McDonnell G.V. Hawkins S.A. (1998). *Clinical study of primary progressive Multiple Sclerosis in Northern Ireland, UK*. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*; 64(4):451–454.
- [36] Bashir K. Whitaker J.N. (1999). *Clinical and laboratory features of primary progressive and secondary progressive Multiple Sclerosis*. *Neurology*; 53(4):765–771.
- [37] Ingle G.T. Thompson A.J. Miller D.H. (2002). *Magnetic resonance imaging in primary progressive Multiple Sclerosis*. *Journal of Rehabilitation Research and Development*; 39(2):261–271.
- [38] Inglese M. Oesingmann N. Casaccia P. Fleysheer L. (2011). *Progressive Multiple Sclerosis and gray matter pathology: an MRI perspective*. *Mount Sinai Journal of Medicine*; 78(2):258–267.

- [39] Kidd D. Thorpe J.W. Kendall B.E. et al. (1996), *MRI dynamics of brain and spinal cord in progressive Multiple Sclerosis*. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry; 60(1):15–19.
- [40] Zeydan B. Kantarci O.H. (2018). *Progressive forms of Multiple Sclerosis: distinct entity or agedependent phenomena*. Neurologic Clinics; 36(1): 163–171.
- [41] Poser C.M. Paty D.W. Scheinberg L. et al. (1983). *New diagnostic criteria for Multiple Sclerosis: guidelines for research protocols*. Annals of Neurology; 13(3):227–231.
- [42] McDonald W.I. Compston A. Edan G. et al. (2001). *Recommended diagnostic criteria for Multiple Sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of Multiple Sclerosis*. Annals of Neurology; 50(1):121–127.
- [43] Thompson A.J. Banwell B.L. Barkhof F. et al. (2018). *Diagnosis of Multiple Sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria*. Lancet Neurology; 17(2): 162–173.
- [44] Dobson R. Ramagopalan S. Davis A. Giovannoni G. (2013). *Cerebrospinal fluid oligoclonal bands in Multiple Sclerosis and Clinically Isolated Syndromes: a meta-analysis of prevalence, prognosis and effect of latitude*. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry; 84:909–914.
- [45] Tintore M. Rovira A. Rio J. et al. (2015) *Defining high, medium and low impact prognostic factors for developing Multiple Sclerosis*. Brain; 138(Pt 7):1863–1874.
- [46] Solomon A.J. Weinshenker B.G. (2013). *Misdiagnosis of Multiple Sclerosis: frequency, causes, effects, and prevention*. Current Neurology and Neurosciences Reports; 13(12).
- [47] Brownlee W.J. Hardy T.A. Fazekas F. Miller D.H. (2017). *Diagnosis of Multiple Sclerosis: progress and challenges*. Lancet; 389(10076):1336–1346.
- [48] Geraldes R. Ciccarelli O. Barkhof F. et al. (2018). *The current role of MRI in differentiating Multiple Sclerosis from its imaging mimics*. Nature Reviews Neurology; 14(4):199–213.
- [49] Mistry N. Abdel-Fahim R. Samaraweera A. et al. (2016). *Imaging central veins in brain lesions with 3-T T2*-weighted magnetic resonance imaging differentiates Multiple Sclerosis from microangiopathic brain lesions*. Multiple Sclerosis; 22(10):1289–1296.

- [50] Absinta M. Sati P. Schindler M. et al. (2016). *Persistent 7-Tesla phase rim predicts poor outcome in new Multiple Sclerosis patient lesions*. Journal of Clinical Investigation; 126(7):2597-2609.
- [51] Benedict R.H.B. Amato M.P. DeLuca J. Geurts J.J.G. (2020). *Cognitive impairment in Multiple Sclerosis: clinical management, MRI, and therapeutic avenues*. Lancet Neurology; 19(10):860-871.
- [52] Bowen J.D. (2019). *Highly Aggressive Multiple Sclerosis*. CONTINUUM; 25(3, Multiple Sclerosis and other inflammatory diseases): 689–714
- [53] Kang H. Metz L.M. Traboulsee A.L. et al. (2014). *Application and a proposed modification of the 2010 McDonald criteria for the diagnosis of Multiple Sclerosis in a Canadian cohort of patients with clinically isolated syndromes*. Multiple Sclerosis; 20(4):458-463.
- [54] Polman C.H. Reingold S.C. Edan G. et al. (2005). *Diagnostic criteria for Multiple Sclerosis: 2005 revisions to the “McDonald Criteria.”* Annals of Neurology; 58(6):840-846.
- [55] Sadaka Y. Verhey L.H. Shroff M.M. et al. (2012). *2010 McDonald criteria for diagnosing pediatric Multiple Sclerosis*. Annals of Neurology; 72(2):211-223.
- [56] Barkhof F. Filippi M. Miller D.H. et al. (1997). *Comparison of MRI criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite Multiple Sclerosis*. Brain; 120:2059-2069.
- [57] Okuda D.T. Siva A. Kantarci O. et al. (2014). *Radiologically isolated syndrome: 5-year risk for an initial clinical event*. PLoS One; 9(3).
- [58] Makhani N. Lebrun C. Siva A. et al. (2017). *Radiologically isolated syndrome in children: Clinical and radiologic outcomes*. Neurology, Neuroimmunology and Neuroinflammation; 4(6):e395.
- [59] ClinicalTrials.gov. (2020). *Multi-center, randomized, double-blinded study of Teriflunomide in radiologically isolated syndrome (RIS): the TERIS Study (NCT03122652)*. clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03122652
- [60] Wijnands J.M.A. Zhu F. Kingwell E. et al. (2019). *Prodrome in relapsing-remitting and primary progressive Multiple Sclerosis*. European Journal of Neurology; 26(7): 1032-1036.

- [61] Nayak S. Sechi E. Flanagan E.P. et al. (2021). *Inflammatory activity following motor progression due to critical Central Nervous System demyelinating lesions*. *Multiple Sclerosis*; 27(7):1037-1045.
- [62] Mahad D.H. Trapp B.D. Lassmann H. (2015). *Pathological mechanisms in progressive Multiple Sclerosis*. *Lancet Neurology*; 14(2):183–193.
- [63] Romme Christensen J. Börnsen L. Ratzer R. et al. (2013). *Systemic inflammation in progressive Multiple Sclerosis involves follicular T-helper, Th17- and activated B-cells and correlates with progression*. *PLoS One*; 8(3):e57820.
- [64] Howell O.W. Reeves C.A. Nicholas R. et al. (2011). *Meningeal inflammation is widespread and linked to cortical pathology in Multiple Sclerosis*. *Brain*; 134(pt 4):2755–2771.
- [65] Frischer J.M. Weigand S.D. Guo Y. et al. (2015). *Clinical and pathological insights into the dynamic nature of the white matter Multiple Sclerosis plaque*. *Annals of Neurology*; 78(5):710–721.
- [66] Luo C. Jian C. Liao Y. et al. (2017). *The role of microglia in Multiple Sclerosis*. *Neuropsychiatric Diseases Treatment*; 13:1661–1667.
- [67] Dutta R. Trapp B.D. (2007). *Pathogenesis of axonal and neuronal damage in Multiple Sclerosis*. *Neurology*; 68:S22–S31; discussion S43–S54.
- [68] Leray E. Yaouanq J. Le Page E. et al. (2011). *Evidence for a two-stage disability progression in Multiple Sclerosis*. *Brain*; 133(7):1900–1913.
- [69] Zeydan B. Kantarci O.H. (2018). *Progressive forms of Multiple Sclerosis: distinct entity or age-dependent phenomena*. *Neurologic Clinics*; 36(1): 163–171.
- [70] Paz Soldán M.M. Novotna M. Abou Zeid N. et al. (2015). *Relapses and disability accumulation in progressive Multiple Sclerosis*. *Neurology*; 84(1):81–88.
- [71] Conway B.L. Zeydan B. Uygunoğlu U. et al. (2018). *Age is a critical determinant in recovery from Multiple Sclerosis relapses*. *Multiple Sclerosis*: 1352458518800815.
- [72] Balcer L.J. Galetta S.L. Calabresi P.A. et al. (2007). *Natalizumab reduces visual loss in patients with relapsing Multiple Sclerosis*. *Neurology*; 68(16):1299–1304.
- [73] Lublin F.D. Reingold S.C. Cohen J.A. et al. (2014). *Defining the clinical course of Multiple Sclerosis: the 2013 revisions*. *Neurology*; 83(3):278-286.

- [74] Kaunzner U.W. Kang Y. Zhang S. et al. (2019). *Quantitative susceptibility mapping identifies inflammation in a subset of chronic Multiple Sclerosis lesions*. Brain; 142(1):133-145.
- [75] Suthiphosuwat S. Sati P. Absinta M. et al. (2020). *Paramagnetic rim sign in radiologically isolated syndrome*. JAMA Neurology; 77(5):653-655.
- [76] Bittner S. Oh J. Havrdova E.K. et al. (2021). *The potential of serum neurofilament as biomarker for Multiple Sclerosis*. Brain; 144(10):2954-2963.
- [77] Harding K. Williams O. Willis M. et al. (2019). *Clinical Outcomes of Escalation vs Early Intensive Disease-Modifying Therapy in Patients With Multiple Sclerosis*. JAMA Neurology; 76(5): 536-541.
- [78] Weideman A.M. Tapia-Maltos M.A. Johnson K. Greenwood M. Bielekova B. (2017). *Meta-analysis of the Age-Dependent Efficacy of Multiple Sclerosis Treatments*. Frontiers in Neurology; 8:577.
- [79] Ontaneda D. Tallantyre E. Kalincik T. Planchon S.M. Evangelou N. (2019). *Early highly effective versus escalation treatment approaches in relapsing Multiple Sclerosis*. Lancet Neurology; 18(10): 973-980.
- [80] Río J. Castelló J. Rovira A. et al. (2009). *Measures in the first year of therapy predict the response to interferon beta in Multiple Sclerosis*. Multiple Sclerosis; 15(7): 848-853.
- [81] Bevan C.J. Cree B.A. (2014). *Disease activity free status: a new end point for a new era in Multiple Sclerosis clinical research?* JAMA Neurology; 71(3): 269-270.
- [82] Confavreux C. Vukusic S. Moreau T. Adeleine P. (2000). *Relapses and progression of disability in Multiple Sclerosis*. New England Journal of Medicine; 343(20):1430–1438.
- [83] Benedict R.H.B. Tomic D. Cree B.A. et al. (2021). *Siponimod and cognition in secondary progressive Multiple Sclerosis: EXPAND secondary analyses*. Neurology; 96(3):e376-e386.
- [84] Kappos L. De Stefano N. Freedman M.S. et al. (2016). *Inclusion of brain volume loss in a revised measure of “No Evidence of Disease Activity” (NEDA-4)*. Multiple Sclerosis; 22(10):1297-1305.
- [85] Lakin L. Davis B.E. Binns C.C. Currie K.M. Rensel M.R. (2021). *Comprehensive approach to management of Multiple Sclerosis: addressing invisible symptoms-a narrative review*. Neurology and Therapy; 10(1):75-98.

- [86] Runia T.F. Jafari N. Siepmann D.A. Hintzen R.Q. (2015). *Fatigue at time of CIS is an independent predictor of a subsequent diagnosis of Multiple Sclerosis*. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry; 86(5):543–546.
- [87] Fischer M. Kunkel A. Buback P. et al. (2014). *How reliable is the classification of cognitive impairment across different criteria in early and late stages of Multiple Sclerosis?* Journal of Neurological Sciences; 343(1–2): 91–99.
- [88] Korakas N. Tsolaki M. (2016). *Cognitive impairment in Multiple Sclerosis: a review of neuropsychological assessments*. Cognitive Behavioural Neurology; 29:55–67
- [89] Oliver W. Tobin W.O. (2019). *Management of Multiple Sclerosis symptoms and comorbidities*. CONTINUUM; 25(3, Multiple Sclerosis and other CNS inflammatory diseases):753-772.
- [90] Kalb R. Beier M. Benedict H.B.R. Charvet L. Costello K. Feinstein A. et al. (2018). *Recommendations for cognitive screening and management in Multiple Sclerosis care*. Multiple Sclerosis Journal; 24(13) 1665–1680
- [91] Ruano L. Portaccio E. Goretti B. Niccolai C. Severo M. et al. (2016). *Age and disability drive cognitive impairment in Multiple Sclerosis across disease subtypes*. Multiple Sclerosis; 1-10.
- [92] Moccia M. Lanzillo R. Palladino R. et al. (2016). *Cognitive impairment at diagnosis predicts 10-year Multiple Sclerosis progression*. Multiple Sclerosis; 22: 659–667
- [93] Damasceno A. Damasceno B.P. Cendes F. (2016). *No evidence of disease activity in Multiple Sclerosis: implications on cognition and brain atrophy*. Multiple Sclerosis; 22: 64–72.
- [94] Jakimovski D. Weinstock-Guttman B. Roy S. et al. (2019). *Cognitive profiles of aging in Multiple Sclerosis*. Frontiers in Aging Neurosciences; 11: 105.
- [95] Benedict R.H.B. Morrow S.A. Weinstock-Guttman B. Cookfair D. Schretlen D.J. (2010). *Cognitive reserve moderates decline in information processing speed in multiple sclerosis patients*. Journal of the International Neuropsychological Society; 16, 829–835
- [96] Sumowski J.F. Chiaravalloti N. Wylie G. Deluca J. (2009). *Cognitive reserve moderates the negative effect of brain atrophy on cognitive efficiency in Multiple Sclerosis*. Journal of the International Neuropsychological Society; 15, 606 – 612.
- [97] Branco M. Ruano L. Portaccio E. Goretti B. Niccola C. Patti. F. (2019). *Aging with Multiple Sclerosis: prevalence and profile of cognitive impairment*. Neurological Sciences; 40, 1651-1657.

- [98] Foong J. Rozewicz L. Quaghebeur G. Thompson A.J. Miller D.H. Ron M.A. (1998). *Neuropsychological deficits in Multiple Sclerosis after acute relapse*. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry; 64: 529–32.
- [99] Pardini M. Uccelli A. Grafman J. Yaldizli Ö. Mancardi G. Roccatagliata L. (2014). *Isolated cognitive relapses in Multiple Sclerosis*. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry; 85: 1035–37
- [100] Benedict R.H. Morrow S. Rodgers J. et al. (2014). *Characterizing cognitive function during relapse in Multiple Sclerosis*. Multiple Sclerosis; 20: 1745–52.
- [101] Houtchens M.K. Benedict R.H.B. Killiany R. et al. (2007). *Thalamic atrophy and cognition in Multiple Sclerosis*. Neurology; 69:1213-1223
- [102] Barkhof F. (2002). *The clinico-radiological paradox in Multiple Sclerosis revisited*. Current Opinion in Neurology; 15:239-245.
- [103] Mahajan K.R. Daniel Ontaneda D. (2017). *The role of advanced Magnetic Resonance Imaging techniques in Multiple Sclerosis clinical trials*. Neurotherapeutics; 14:905–923
- [104] Andravizou A. Dardiotis E. Artemiadis A. Maria Sokratous M. et al. (2019). *Brain atrophy in Multiple Sclerosis: mechanisms, clinical relevance and treatment options*. Autoimmune Highlights; 10:7.
- [105] Cagol A. Schaedelin S. Barakovic M. Benkert P. Todea R.A. Rahmanzadeh R. et al. (2022). *Association of brain atrophy with disease progression independent of relapse activity in patients with relapsing Multiple Sclerosis*. JAMA Neurology; 79(7):682-692
- [106] Chard D.T. Griffin C.M. Parker G.J.M. Kapoor R. Thompson A.J. Miller D.H. (2002). *Brain atrophy in clinically early relapsing-remitting Multiple Sclerosis*. Brain, 125: 327-337.
- [107] Eshaghi A. Marinescu R.V. Young A.L. Firth N.C. Prados F. Cardoso M. J. et al. (2018). *Progression of regional grey matter atrophy in Multiple Sclerosis*. BRAIN; 141; 1665–1677.
- [108] Pravata E. Rocca M.A. Valsasina P. Riccitelli G.C. Gobbi C. Comi G. Falini A. Filippi M. (2017). *Gray matter trophism, cognitive impairment, and depression in patients with Multiple Sclerosis*. Multiple Sclerosis; 23(14):1864–74
- [109] Sicotte N.L. Kern K.C. Giesser B.S. Arshanapalli A. et al. (2008). *Regional hippocampal atrophy in multiple sclerosis*. Brain; 131, 1134-1141

- [110] Bergsland N. Zivadinov R. Dwyer M.G. Weinstock-Guttman B. Benedict R.H.B. (2015). *Localized atrophy of the thalamus and slowed Cognitive Processing Speed in Multiple Sclerosis patients*. Multiple Sclerosis Journal, 1-10.
- [111] Benedict R.H.B. Hanneke E. Hulst H.E. Bergsland N. Schoonheim M.M. et al. (2013). *Clinical significance of atrophy and white matter mean diffusivity within the thalamus of Multiple Sclerosis patients*. Multiple Sclerosis Journal 19(11) 1478–1484
- [112] Rao S.M. Leo G.J. St Aubin-Faubert P. (1989). *On the nature of memory disturbance in Multiple Sclerosis*. Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology; 11(5):699–712
- [113] Nocentini U. Rossini P.M. Carlesimo G.A. Graceffa A. et al. (2001). *Patterns of cognitive impairment in secondary progressive stable phase of Multiple Sclerosis: correlations with MRI findings*. European Journal of Neurology; 45(1):11–18.
- [114] Patti F. Amato M.P. Trojano M. Bastianello S. Tola M.R. Goretti B. (2009). *Cognitive impairment and its relation with disease measures in mildly disabled patients with relapsing-remitting Multiple Sclerosis: baseline results from the Cognitive Impairment in Multiple Sclerosis (COGIMUS) study*. Multiple Sclerosis; 15:779–788
- [115] Nelson F. Datta S. Garcia N. Rozario N.L. Perez F. et al. (2011). *Intracortical lesions by 3T-Magnetic Resonance Imaging and correlation with cognitive impairment in Multiple Sclerosis*. Multiple Sclerosis; 17(9): 1122–1129
- [116] Miller A.E. Wolinsky J.S. Kappos L. Comi G. et al. (2014). *Oral Terifunomide for patients with a first clinical episode suggestive of Multiple Sclerosis (TOPIC): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial*. Lancet Neurology; 13(10):977–86
- [117] Arnold D.L. Gold R. Kappos L. Bar-Or A. Giovannoni G. (2014). *Effects of delayed release Dimethylfumarate on MRI measures in the phase 3 DEFINE study*. Journal of Neurology; 261(9):1794–802
- [118] Miller D.H. Fox R.J. Phillips J.T. Hutchinson M. (2015). *Effects of delayed-release Dimethylfumarate on MRI measures in the phase 3 CONFIRM study*. Neurology; 84(11):1145–52
- [119] Calabresi P.A. Radue E.W. Goodin D. Jeffery D. Rammohan K.W. et al. (2014). *Safety and efficacy of Fingolimod in patients with relapsing-remitting Multiple Sclerosis (FREEDOMS II): a double blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial*. Lancet Neurology; 13(6):545–56
- [120] Yousuf F. Dupuy S.L. Tauhid S. Chu R. Kim G. et al. (2017). *A two-year study using cerebral gray matter volume to assess the response to Fingolimod therapy in Multiple Sclerosis*. Journal of Neurological Sciences; 383:221–9

- [121] Arpín E.C. Sobrino T.G. Vivero C.D. del Campo Amigo Jorin M. et al. (2016). *Changes in brain atrophy indices in patients with relapsing-remitting Multiple Sclerosis treated with Natalizumab*. *Neurodegenerative Diseases Management*; 6(1):5–12
- [122] Radue E.W. Stuart W.H. Calabresi P.A. Confavreux C. et al. (2010). *Natalizumab plus Interferon beta-1a reduces lesion formation in relapsing Multiple Sclerosis*. *Journal of Neurological Sciences*; 292(1–2):28–35
- [123] Kapoor R. Ho P.R. Campbell N. Chang I. Deykin A. et al. (2018). *Effect of Natalizumab on disease progression in secondary progressive Multiple Sclerosis (ASCEND): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial with an open-label extension*. *Lancet Neurology*; 17(5):405–15
- [124] Coles A.J. Cohen J.A. Fox E.J. Giovannoni G. et al. (2017). *Alemtuzumab CARE-MSII 5-year follow-up: efficacy and safety findings*. *Neurology*; 89(11):1117–26
- [125] De Stefano N. Giorgio A. Battaglini M. De Leucio A. Hicking C. et al. (2018). *Reduced brain atrophy rates are associated with lower risk of disability progression in patients with relapsing Multiple Sclerosis treated with Cladribine tablets*. *Multiple Sclerosis*; 24(2):222–6
- [126] Leavitt V.M. Rocca M. (2020). *Siponimod for cognition in secondary progressive Multiple Sclerosis: thinking through the evidence*. *Neurology*; 19, 96(3).
- [127] Chun J. Giovannoni G. Samuel F. Hunter S.F. (2021). *Sphingosine 1-phosphate Receptor modulators therapy for Multiple Sclerosis: differential downstream receptor signalling and clinical profile effects*. *Drugs*; 81:207–231
- [128] Krupp L.B. Christodoulou C. Melville P. et al. (2011). *Multicenter randomized clinical trial of Donepezil for memory impairment in Multiple Sclerosis*. *Neurology*; 76(17):1500–1507.
- [129] De Giglio L. De Luca F. Gurreri F. et al. (2019). *Effect of Dalfampridine on information processing speed impairment in Multiple Sclerosis*. *Neurology*; 93: e733–46.
- [130] Ann Longeley W. (2022). *Cognitive rehabilitation in Multiple Sclerosis*. *Australian Journal of General Practice*; 51(4):233-237.
- [131] Dykukha I. Essner U. Schreiber H. Raithel L.M. Penner I.K. (2022). *Effects of Sativex® on cognitive function in patients with Multiple Sclerosis: a systematic review and meta-analysis*. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*; 68, 104173.

- [132] Colombo L., Sartori G., Brivio C. (2002). *Stima del quoziente intellettivo tramite l'applicazione del TIB (Test di Intelligenza Breve)*. Giornale Italiano di Psicologia; 3:613-638.
- [133] Wechsler D. (1944). *The measurement of adult intelligence*. Baltimore: Williams & Wilkins.
- [134] Nucci M. Mapelli D. Mondini S. (2012). *Cognitive Reserve Index questionnaire (CRIq): a new instrument for measuring cognitive reserve*. Aging Clinical and Experimental Research; 24(3): 218-226.
- [135] R Core Team (2022). *R: A language and environment for statistical computing*. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria.

Ringraziamenti