



UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI SASSARI

FACOLTA' DI MEDICINA CHIRURGIA

Istituto di Clinica Neurologica

Dottorato di ricerca in Fisiologia, Farmacologia, Morfologia e Fisiopatologia del

Sistema Nervoso

XXI Ciclo

Impiego del Modafinil nel trattamento dei disturbi cognitivi

nella sclerosi multipla

Coordinatore:

Chiar.mo Prof.E.Tolu

Tutor:

Chiar.mo Prof.S.Sotgiu

Tesi di dottorato della

Dr.ssa Wanda Maria Satta

INDICE.

• Presentazione dello studio	pag .4
• La Sclerosi Multipla	pag. 6
a. Epidemiologia	pag.6
b. Eziologia	pag. 8
c. Sintomatologia	pag.10
d. Diagnosi	pag.14
e. Terapia	pag. 17
• Disturbi Cognitivi nella Sclerosi Multipla	pag. 19
• Disturbi Psichiatrici nella Sclerosi Multipla	pag. 26
• Fatica	pag. 31
• Modafinil	pag. 37
• Materiali e Metodi	pag. 41
• Risultati	pag. 50

Satta Wanda Maria, Impiego del Modafinil nel trattamento dei disturbi cognitivi nella sclerosi multipla,tesi
dottorato Fisiologia, Farmacologia, Morfologia e Fisiopatologia del Sistema Nervoso Università di Sassari.

- Conclusioni pag. 53
- Bibliografia pag.58

Satta Wanda Maria, Impiego del Modafinil nel trattamento dei disturbi cognitivi nella sclerosi multipla, tesi dottorato
Fisiologia, Farmacologia, Morfologia e Fisiopatologia del Sistema Nervoso Università di Sassari

Presentazione dello studio.

La sclerosi multipla è una patologia infiammatoria demielinizzante cronica e sovente disabilitante, che si caratterizza per un progressivo danneggiamento del sistema nervoso centrale con produzione di caratteristiche placche, ben visualizzabili agli studi di risonanza magnetica nucleare (46,76)

La malattia, che interessa soggetti prevalentemente di età giovanile, è particolarmente rappresentata in Sardegna con valori di prevalenza fra i più alti al mondo (103, 104, 105, 116)

La sclerosi multipla (SM) si manifesta con una molteplicità di sintomi tra cui , di particolare interesse in questo studio, turbe delle funzioni cognitive (68, 72, 75, 88, 102) , turbe della sfera psichica (77, 86, 87) e fatica (24, 64, 65).

Al momento non si sono identificate terapie farmacologiche realmente in grado di correggere quest'ordine di disturbi che, sia per l'essere particolarmente frequenti nei soggetti affetti da sclerosi multipla che per l'essere spesso intrusivi sulla vita e sulla qualità di vita degli stessi,

Satta Wanda Maria, Impiego del Modafinil nel trattamento dei disturbi cognitivi nella sclerosi multipla, tesi dottorato
Fisiologia, Farmacologia, Morfologia e Fisiopatologia del Sistema Nervoso Università di Sassari

determinano un impatto sfavorevole anche dal punto di vista del carico sociale ed economico .

Scopo di questo studio è quello di testare una possibile efficacia sui disturbi cognitivi in corso di sclerosi multipla del Modafinil , un farmaco ad attività “psicostimolante”(13, 78, 125, 126) che in vari trial e sperimentazioni ha mostrato di poter recare un beneficio su funzioni cognitive (quali le esecutive e quelle mnesiche, frequentemente interessate dal processo patologico della sclerosi) ma anche su fatica ed umore.

Accanto a questo obiettivo principale, si perseguiva quello secondario di valutarne un’efficacia proprio sul sintomo fatica, sulla scia di altri studi che hanno testato questo farmaco su tale sintomo in varie patologie a carattere cronico (compresa la sclerosi multipla) e con vari risultati (22, 97, 98, 120, 131)

Satta Wanda Maria, Impiego del Modafinil nel trattamento dei disturbi cognitivi nella sclerosi multipla, tesi dottorato
Fisiologia, Farmacologia, Morfologia e Fisiopatologia del Sistema Nervoso Università di Sassari

La Sclerosi Multipla.

La Sclerosi Multipla (SM) è una malattia infiammatoria demielinizzante cronica che colpisce il Sistema Nervoso Centrale (SNC) , con maggiore frequenza nei giovani adulti (specialmente fascia di età 20-40 anni), più frequente nei soggetti di sesso femminile con un rapporto femmine-maschi 2: 1 (103, 104, 105, 116)

Epidemiologia.

Gli studi epidemiologici avevano in passato definito una distribuzione della malattia secondo un gradiente di latitudine con riconoscimento di zone geografiche ad alta, media e bassa prevalenza (67)

Le osservazioni poste in altri successivi studi (104, 105) ponevano invece l'accento sull'importanza di fattori non geografici, ma di tipo genetico. L'osservazione della rarità della sclerosi in alcune razze ed etnie a fronte di elevate frequenze di presentazione in altre, ha corroborato l'ipotesi che la suscettibilità genetica sia alla base delle diverse distribuzioni e frequenze di malattia.

Satta Wanda Maria, Impiego del Modafinil nel trattamento dei disturbi cognitivi nella sclerosi multipla, tesi dottorato
Fisiologia, Farmacologia, Morfologia e Fisiopatologia del Sistema Nervoso Università di Sassari

La “geografia” della Sclerosi multipla deve quindi essere interpretata in termini di distribuzione discontinua di alleli di suscettibilità genetica, la cui frequenza relativa può tuttavia essere influenzata dalla compresenza di fattori ambientali (105).

I dati raccolti sulla realtà della Sardegna dimostrano che i valori di prevalenza e di incidenza sono molto simili tra le varie province, con picchi di maggiore intensità nel nord-est. In particolare nella provincia di Sassari si registra una prevalenza di 144 casi/ 100000 abitanti e un’incidenza di 6,8 casi/100000 abitanti / anno (95, 105); ancora nella provincia è stato osservato un gradiente di distribuzione della malattia avente una tendenza ad un’aggregazione spaziale nella regione sud-ovest ovvero di quella regione che delimita il confine con il comune di Macomer , provincia di Nuoro (94).

Uno studio comparativo effettuato dagli stessi ricercatori e con le medesime metodiche, fra la realtà di Sassari e della città di Ferrara, rilevavano che i valori di prevalenza sarda erano più elevati di quelli ferraresi (42, 43): questo studio dimostrava in pratica come i numeri in crescita in

Sardegna fossero indipendenti dal migliorato standard diagnostico - analogo

Satta Wanda Maria, Impiego del Modafinil nel trattamento dei disturbi cognitivi nella sclerosi multipla,tesi dottorato Fisiologia, Farmacologia, Morfologia e Fisiopatologia del Sistema Nervoso Università di Sassari

nei due centri -,ed almeno in parte imputabili ad un maggior rischio di malattia della popolazione sarda.

Eziologia.

L'eziologia della SM non è attualmente nota, ma si ritiene che la si possa inquadrare nell'ambito delle patologie a genesi multifattoriale 1)un meccanismo immunopatologico (51); 2) il substrato genetico (111); 3) fattori ambientali tra cui sono presi in considerazione in particolare vari agenti infettivi in particolare virus (67, 82).

1)fattori genetici: come in altre malattie immunomediate, è stata dimostrata una rilevanza di fattori genici nel determinismo della suscettibilità alla malattia, sebbene il tipo di ereditarietà non sia al momento definito, dato il coinvolgimento di numerosi geni (34, 82).

Ad ulteriore conferma è il dato che il rischio di sviluppare malattia è più elevato in parenti di soggetti affetti che tra non affetti, in particolare gemelli mono e di- zigoti (33).

Lo studio dei geni che compongono il Complesso Maggiore di Istocompatibilità (MHC) chiamato anche complesso degli antigeni leucocitari

Satta Wanda Maria, Impiego del Modafinil nel trattamento dei disturbi cognitivi nella sclerosi multipla, tesi dottorato Fisiologia, Farmacologia, Morfologia e Fisiopatologia del Sistema Nervoso Università di Sassari

umani (HLA) , ha evidenziato l'associazione con gli antigeni DR codificati dai geni HLA di classe II. In particolare si è visto che nei caucasici nord europei e nord americani è associato all'allele HLA-DR2DRB1*1501 (49) mentre nella popolazione sarda l'associazione è stata identificata con gli alleli DR4 e DR3 (73, 74).

Ulteriori approfondimenti hanno dimostrato che gli alleli DR, associati alla SM , sono capaci di influenzare la risposta citochinica, almeno in vitro (117, 134): questa osservazione è molto importante tenuto conto del ruolo attivo delle citochine nel meccanismo patogenetico della malattia e al fine di capire un po' di più del perché della maggiore suscettibilità alla sclerosi multipla da parte della popolazione sarda.

2. Fattori Ambientali: molti sono i fattori presi in considerazione e variamente studiati (clima, alimentazione ecc) , ma l'attenzione si è posata in particolare sull'esposizione ad agenti infettivi.

Questa relazione è stata presa in considerazione da molti autori già da molti anni (5, 67). In particolare sono stati studiati agenti virali : Herpes virus,

EBV, HHV-6 poiché dotati di neurotropismo, diventano latenti nell'organismo ospite , possono andare incontro a riattivazione ed ancora possono avere

Satta Wanda Maria, Impiego del Modafinil nel trattamento dei disturbi cognitivi nella sclerosi multipla,tesi dottorato Fisiologia, Farmacologia, Morfologia e Fisiopatologia del Sistema Nervoso Università di Sassari

un'attività immunomodulante (32). Negli ultimi anni ci si è concentrati sui retrovirus fino ad identificarne un tipo strettamente associata alla malattia e perciò battezzato MSR.V. Questo è stato isolato nei liquidi biologici (sangue e liquor) di pazienti affetti in vari studi (30, 55, 84, 113) ed associato alla progressione temporale (30) e ad un decorso clinico più sfavorevole (116) tale che lo si può considerare un marcatore prognostico negativo (116, 118).

Sintomatologia.

I sintomi della malattia sono causati da lesioni a carico della sostanza bianca del SNC, in seguito alla distruzione delle guaine mieliniche che rivestono gli assoni neuronali a causa dell'attività dei linfociti T CD4+ contro le proteine della mielina, sia direttamente che tramite la produzione di citochine pro infiammatorie (es. TNF α , IFN γ , ecc) nel parenchima del SNC dei pazienti. Queste ultime a loro volta reclutano cellule infiammatorie non specifiche e cellule B formanti anticorpi antimielina che amplificano il danno tissutale (57).

A questo si associano poi altri danni tissutali, come l'alterazione della BEE, la distruzione degli oligodendrociti ed astrocitosi.

Satta Wanda Maria, Impiego del Modafinil nel trattamento dei disturbi cognitivi nella sclerosi multipla, tesi dottorato Fisiologia, Farmacologia, Morfologia e Fisiopatologia del Sistema Nervoso Università di Sassari

Qualsiasi regione del SNC può essere interessata dal processo patogenetico con un iniziale distribuzione dei focolai di demielinizzazione in sede perivascolare (54, 82). Questo evento è associato al successivo sviluppo di danno di barriera (69). In tale sede si crea quindi l'accumulo di altre cellule del sistema immunitario : macrofagi, linfociti B che producono un elevato numero di anticorpi rilevabili nel liquor e di citochine, che , con linfociti T, promuovono una intensa risposta autoimmune; nei primi anni dall'esordio di malattia può andare incontro ad un processo di parziale rimielinizzazione attivato dagli astrociti con conseguente parziale ripristino della normale conduzione assonale (93, 82). In genere peraltro la demielinizzazione è seguita da un processo di cicatrizzazione per accumulo di tessuto connettivale da parte degli astrociti stessi, con l'acquisizione del tipico aspetto di placche sclerotiche.

I sintomi della SM, dovuti al rallentamento o blocco della conduzione assonale dell'impulso nervoso, possono pertanto essere numerosi e differenti in relazione

alla sede lesionale, potendo essere interessate tanto le strutture encefaliche che quelle midollari.

Satta Wanda Maria, Impiego del Modafinil nel trattamento dei disturbi cognitivi nella sclerosi multipla,tesi dottorato Fisiologia, Farmacologia, Morfologia e Fisiopatologia del Sistema Nervoso Università di Sassari

I sintomi dalle SM dipendono dalle aree del sistema nervoso che sono state colpite. Possono quindi essere interessate in senso lesionale e quindi deficitario, la funzione visiva (offuscamento visivo fino alla perdita del visus, diplopia), la funzione motoria (paresi, plegie, alterazioni del tono muscolare con sviluppo di ipertonìa spastica), la funzione sensitiva (parestesie, sintomatologia dolorosa), la funzione cerebellare (turbe dell'equilibrio e della coordinazione, tremori, turbe nell'articolazione della parola), ancora turbe della funzione sfinterica (con urgenza ed incontinenza urinaria ovvero difficoltà di svuotamento vescicale) e della funzione sessuale.

Accanto a questi trovano espressione anche deficit delle funzioni cognitive che vanno dallo sviluppo di un *mild cognitive impairment* fino a veri e propri quadri di demenza; ancora turbe della sfera psichica quali disturbi del tono dell'umore a carattere depressivo, disturbi bipolari - spesso esordio di malattia -, quadri di psicosi (86, 87, 77) .

Un altro sintomo che può avere dei risvolti altamente invalidanti per i pazienti affetti da questa patologia, è rappresentato dalla Fatica che comporta un'abnorme astenia e facile faticabilità , con un' ovvia ricaduta sulle autonomie e sulla qualità di vita (64, 65).

Satta Wanda Maria, Impiego del Modafinil nel trattamento dei disturbi cognitivi nella sclerosi multipla,tesi dottorato Fisiologia, Farmacologia, Morfologia e Fisiopatologia del Sistema Nervoso Università di Sassari

La SM può presentare un decorso clinico variabile da paziente a paziente con espressione di un andamento Recidivante / Remittente, Secondariamente Progressivo ovvero Primariamente Progressivo (82, 110, 127).

In genere la malattia si presenta, nelle sue fasi iniziali, con un andamento recidivante / remittente, ovvero con espressioni cliniche accessuali di malattia che poi progressivamente si risolvono fino ad un successivo attacco, che si può manifestare in un arco di tempo variabile e non prevedibile.

Con il procedere della malattia, si può manifestare un decorso lentamente ingravescente, con scomparsa delle manifestazioni accessuali e accumulo di disabilità: si manifesta così la forma Secondariamente Progressiva.

Il decorso Primariamente Progressivo si presenta invece con estrema gravità ed in progressione sin dall'inizio, con rapido accumulo di disabilità.

Satta Wanda Maria, Impiego del Modafinil nel trattamento dei disturbi cognitivi nella sclerosi multipla,tesi dottorato Fisiologia, Farmacologia, Morfologia e Fisiopatologia del Sistema Nervoso Università di Sassari

Diagnosi.

La diagnosi di sclerosi multipla si basa sull'evidenza clinica della disseminazione spazio - temporale della malattia, ovvero sul rilievo delle ricadute da una parte e sull'interessamento plurifocale del sistema nervoso.

L'apporto diagnostico delle tecniche di risonanza magnetica , ha sicuramente semplificato e reso più sicuro il processo diagnostico, già dagli anni ottanta, (11).

La diagnosi si fonda altresì sulla rilevazione di bande oligoclonali (BOC) cioè di immunoglobuline prevalentemente IgG nel liquor prelevato con la rachicentesi (6)

Ancora importanza rivestono, fra gli esami paraclinici la registrazione dei potenziali evocati , in particolare quelli visivi (PEV) (25).

Per stabilire la diagnosi di sclerosi multipla, documentare il decorso di malattia, l'impatto di una terapia, sono stati standardizzati dei criteri diagnostici , universalmente riconosciuti ed applicati.

Satta Wanda Maria, Impiego del Modafinil nel trattamento dei disturbi cognitivi nella sclerosi multipla,tesi dottorato Fisiologia, Farmacologia, Morfologia e Fisiopatologia del Sistema Nervoso Università di Sassari

Nel 1983 Poser (90) elaborò i criteri omonimi di diagnosi di sclerosi multipla, sostituiti nel 2001 da quelli di McDonald (75) che davano una maggiore rilevanza al reperto strumentale di risonanza magnetica con la possibilità di porre la corretta diagnosi anche nelle forme monosintomatiche e/o all'esordio,che pongono in genere i maggiori problemi diagnostici.

La continua attività di ricerca ha fatto sì che al fine di ottimizzare tali criteri, venissero sottoposti ad una nuova, recente revisione nel 2005 dal gruppo di Polman.

Satta Wanda Maria, Impiego del Modafinil nel trattamento dei disturbi cognitivi nella sclerosi multipla,tesi dottorato
 Fisiologia, Farmacologia, Morfologia e Fisiopatologia del Sistema Nervoso Università di Sassari

Tabella CRITERI DIAGNOSTICI DI POSER (1983).

Tipo	Attacchi	Evidenza clinica		Evidenza paraclinica	BOC
CDMS A1	2	2	e	1	
CDMS A2	2	1		1	
LSDMS B1	2	1	o	1	+
LSDMS B2	1	2		1	+
LSDMS B3	1	1	e	1	+
CPMS C1	2	1			
CPMS C2	1	2			

CDMS= SM clinicamente definita

LSDMS= SM definita con supporto di laboratorio

CPMS= SM clinicamente probabile

Satta Wanda Maria, Impiego del Modafinil nel trattamento dei disturbi cognitivi nella sclerosi multipla, tesi dottorato
Fisiologia, Farmacologia, Morfologia e Fisiopatologia del Sistema Nervoso Università di Sassari

Terapia.

La terapia della sclerosi multipla comprende trattamenti profilattici, volti a determinare una modifica in quello che sarebbe il decorso naturale della malattia, ed in trattamenti sintomatici, aventi lo scopo di correggere di volta in volta i sintomi lamentati dai pazienti.

La terapia profilattica è rappresentata da farmaci di prima scelta cioè il beta Interferone, nelle sue varie formulazioni ed il Copaxone (o Glatiramer Acetato).

Accanto vi sono i farmaci di seconda scelta verso, cui ci si orienta laddove la malattia si manifesti con particolare aggressività o comunque le terapie di prima istanza non hanno sortito gli effetti terapeutici attesi e sperati.

Fanno parte di questo gruppo gli immunosoppressori quali il Mitoxantrone, la Ciclofosfamide e l'Azatioprina.

Di più recente introduzione è invece il primo anticorpo monoclonale, il Natalizumab, che rappresenta, al momento il farmaco capace di determinare l'impatto più incisivo sulla malattia.

Satta Wanda Maria, Impiego del Modafinil nel trattamento dei disturbi cognitivi nella sclerosi multipla, tesi dottorato Fisiologia, Farmacologia, Morfologia e Fisiopatologia del Sistema Nervoso Università di Sassari

La terapia sintomatica invece è rappresentata da tutti quei farmaci che trovano applicazione nel controllo delle varie manifestazioni cliniche.

Durante le ricadute di malattia i pazienti vengono trattati con cicli di terapia corticosteroidica , solitamente per via endovenosa (bolo cortisonico).

I pazienti vengono quindi trattati per la correzione di sintomi quali la spasticità, le turbe sfinteriche, le turbe dell'umore , le turbe sensitive fino al dolore neuropatico, il tremore, la fatica ecc.

Un ruolo essenziale poi nella cura della sclerosi multipla è volto dalla riabilitazione neuromotoria, finalizzata al recupero e potenziamento delle capacità fisiche residue per poter mantenere quanto più a lungo possibile le autonomie dei

pazienti affetti. Si affianca al lavoro del fisioterapista quello del logopedista, per riabilitare i deficit cognitivi eventualmente presenti, ma anche per intervenire su sintomi di tipo disartrico e disfagico.

Satta Wanda Maria, Impiego del Modafinil nel trattamento dei disturbi cognitivi nella sclerosi multipla,tesi dottorato Fisiologia, Farmacologia, Morfologia e Fisiopatologia del Sistema Nervoso Università di Sassari

Disturbi Cognitivi nella sclerosi multipla.

Tra i sintomi maggiormente rappresentati nel quadro psicopatologico della sclerosi multipla, vi sono anche quelli legati ad un interessamento delle funzioni cognitive.

Sebbene considerati, un tempo , sintomi poco frequenti o aspetti tardivi di malattia, attualmente sono ben valutati e riconosciuti anche nelle fasi più precoci , con stime di frequenza con punte fino all'85%,comunque comprese in un range fra

il 45% ed il 72%, con reperto di interessamento cognitivo anche in forme benigne (2, 3, 88, 100) .

La disfunzione cognitiva valutata in relazione ad una serie di variabili (sesso, età , scolarità ecc) , si è visto correlare sostanzialmente, con la presenza di disturbo a carattere depressivo dell'umore con cui vi sarebbe una condivisione nell'interessamento di aree cerebrali in particolare strutture limbiche e regioni prefrontale.

Studi volti a cercare una correlazione fra deficit cognitivo e decorso della progressive abbiano performances globalmente peggiori rispetto ai pazienti

Satta Wanda Maria, Impiego del Modafinil nel trattamento dei disturbi cognitivi nella sclerosi multipla,tesi dottorato Fisiologia, Farmacologia, Morfologia e Fisiopatologia del Sistema Nervoso Università di Sassari

che presentano invece forme recidivanti-remittenti ed ancora che la resa cognitiva in soggetti con forme secondariamente progressive è peggiore rispetto a quanto osservabile in quelle primariamente progressiva (109).

I distretti cognitivi maggiormente coinvolti sono la memoria recente, l'attenzione, soprattutto nella sua componente sostenuta, la velocità di pro cessazione delle informazioni , le funzioni esecutive in genere (intendendo indicare con questo termine l'insieme della capacità di problem solving, di ragionamento astratto, di critica e giudizio ecc.) ed ancora le funzioni visuo spaziali (66, 129, 100, 88).

Meno frequente il reperto di deficit linguistici, intesi come disfasia, disgrafia o dislessia, correlati a lesioni più squisitamente corticali.

La tipologia di danno cognitivo che generalmente si osserva nei pazienti affetti da sclerosi multipla, ha fatto sì che per anni si sia assimilato al profilo cognitivo che si osserva nelle così dette demenze sottocorticali (dominate cioè da un certo rallentamento ideativo con turbe del comparto mnesico - attentivo)(99).

Satta Wanda Maria, Impiego del Modafinil nel trattamento dei disturbi cognitivi nella sclerosi multipla, tesi dottorato Fisiologia, Farmacologia, Morfologia e Fisiopatologia del Sistema Nervoso Università di Sassari

Studi più recenti su piccole coorti di pazienti affetti da sclerosi multipla con quadri prevalentemente o anche esclusivamente di interessamento cognitivo (130), hanno portato ad individuare (con lo studio contemporaneo della risonanza magnetica) quadri in cui il coinvolgimento della corteccia è prevalente, quasi a definire un sottotipo di sclerosi multipla il cui riconoscimento in fase precoce può lasciare spazio ad approcci farmacologici ,eventualmente traslati da altre patologie ad interessamento cognitivo corticale.

Il fiorire di studi in cui il profilo cognitivo è stato valutato in relazione agli aspetti morfo - funzionali osservabili con le tecniche anche non convenzionali di risonanza magnetica (MT, RMN funzionale, Spettroscopia ecc), ha permesso di acquisire

molte informazioni circa la gli aspetti morfologici cerebrali in soggetti che presentino un coinvolgimento cognitivo fino ad individuare dei “ predittori ” del decorso del deficit cognitivo .

In questo senso, nel tempo sono stati valutati, il carico lesionale valutabile in T2 (16, 20), che peraltro parrebbe correlare più con il grado di disabilità che con un effettivo *impairment* cognitivo ed ancora l'ampiezza del terzo ventricolo, il grado di atrofia/volume corticale (14, 15, 17, 21)

Satta Wanda Maria, Impiego del Modafinil nel trattamento dei disturbi cognitivi nella sclerosi multipla,tesi dottorato Fisiologia, Farmacologia, Morfologia e Fisiopatologia del Sistema Nervoso Università di Sassari

Attualmente sta acquisendo sempre più rilevanza il parametro rappresentato dal grado di atrofia corticale visto essere associato a deficit cognitivo anche in forme ad esordio recente di malattia (4, 14, 15, 16, 17, 89).

La diagnosi di deficit neuropsicologico si basa innanzitutto sulla raccolta anamnestica, con la segnalazione da parte del paziente, e spesso anche dei familiari, dello sviluppo di difficoltà nel ricordare ed una certa facile distrattibilità con una deficitaria capacità nel mantener costante la concentrazione. Variamente segnalati, in relazione all'entità del disturbo, difficoltà nell'organizzare le proprie attività , inadeguatezza ecc.

L'obiettivazione del deficit così evidenziato, si attua attraverso la somministrazione di test neuropsicologici , capaci di quantizzare la debolezza funzionale dei vari distretti cognitivi.

Nel tempo vari protocolli di valutazione sono stati elaborati allo scopo di creare degli strumenti che permettessero di giungere ad un preciso inquadramento clinico, senza che i tempi di somministrazione fossero eccessivamente lunghi.

Satta Wanda Maria, Impiego del Modafinil nel trattamento dei disturbi cognitivi nella sclerosi multipla,tesi dottorato Fisiologia, Farmacologia, Morfologia e Fisiopatologia del Sistema Nervoso Università di Sassari

Per tale necessità pratica sono state così elaborate varie batterie testistiche così dette “ brevi”, proprio per il minimo impegno in termini di tempo, somministrabili anche da non neuropsicologi (ad esempio personale infermieristico addestrato *ad hoc*).

Sono state così elaborate la BRBNT (Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests) elaborata da Rao (99) e la SEFCI (Screening Examination Cognitive Impairment) (12), che permettono di effettuare una globale valutazione cognitiva di pazienti affetti da sclerosi multipla in ambito ambulatoriale, nell'arco di 30- 40 minuti (114).

Più di recente un *panel* di specialisti si è riunito per ottimizzare ulteriormente gli strumenti diagnostici da utilizzarsi in ambito sia clinico che di ricerca, come peraltro si è fatto in questi ultimi anni con il ricorso alla succitate batterie.

E' stato così elaborato il MACFIMS (Minimal Assessment of Cognitive Function in MS)(19) costituito da una serie di subtests che valutano

Satta Wanda Maria, Impiego del Modafinil nel trattamento dei disturbi cognitivi nella sclerosi multipla,tesi dottorato Fisiologia, Farmacologia, Morfologia e Fisiopatologia del Sistema Nervoso Università di Sassari

linguaggio, funzioni visuospatiali, mnesiche sia verbali che visuospatiali, velocità di processazione, working memory, funzioni esecutive.

Un altro strumento elaborato per semplificare la valutazione clinica è il MSNQ (MS Neuropsychological Screening Questionnaire): un questionario autosomministrabile che permette un rapido screening al momento della visita ambulatoriale attraverso 15 items - test, che riflettono le competenze neuropsicologiche dell'esaminato nelle attività quotidiane.

Questo strumento ha mostrato una buona accuratezza nel riconoscere la presenza di deficit cognitivi che possono poi, in un secondo momento, essere valutati maggiormente nello specifico.

Relativamente alla terapia dei disturbi cognitivi in corso di sclerosi multipla, al momento non sono stati individuati farmaci realmente utili.

Un possibile approccio farmacologico potrebbe essere quello volto a correggere un eventuale disturbo depressivo concomitante, sulla base delle note relazioni esistenti fra umore e cognitività (29, 37).

Tentativi farmacologici sono stati fatti con il Donepezil (inibitore colinesterasico ampiamente utilizzato per i deficit cognitivi in corso di M.di

Satta Wanda Maria, Impiego del Modafinil nel trattamento dei disturbi cognitivi nella sclerosi multipla, tesi dottorato Fisiologia, Farmacologia, Morfologia e Fisiopatologia del Sistema Nervoso Università di Sassari

Alzheimer), con risultati promettenti e più di recente anche con la riva

stigmina, ma con risultati non soddisfacenti (4, 23, 60).

Spazio sempre più rilevante sta acquisendo, invece, il discorso riabilitazione cognitiva in virtù anche della disponibilità di mezzi sempre più sofisticati (programmi computerizzati) per compiere dei training efficaci sul recupero o, perlomeno, del rinforzo delle funzioni intellettive residue.

Satta Wanda Maria, Impiego del Modafinil nel trattamento dei disturbi cognitivi nella sclerosi multipla,tesi
dottorato Fisiologia, Farmacologia, Morfologia e Fisiopatologia del Sistema Nervoso Università di Sassari

Disturbi psichiatrici nella sclerosi multipla.

Sintomi a carico della sfera emotivo – affettiva in corso di sclerosi multipla vennero descritti , anch'essi, già nel 1877 da Charcot e già da allora vennero sovente osservati accanto a turbe della sfera più strettamente cognitiva.

I disturbi emotivi possono essere sia a sé stanti nella storia clinica del paziente che espressione di una “complicazione” della malattia.

I disturbi psichici nella S.M. sono frequenti e si esprimono prevalentemente come depressione maggiore, disturbi dell’adattamento variamente articolati, disturbi di ansia, disturbo bipolare, disturbi di personalità (più frequentemente tipo isterico, borderline, paranoide)(77, 86, 87).

Il reperto di depressione (intendendo comprendere sotto questo termine un ventaglio di espressioni cliniche che va dalla depressione maggiore ai disturbi dell’adattamento ai tratti distimici) in pazienti affetti da sclerosi multipla è assai frequente: si è stimato infatti che circa un paziente su due sviluppa sintomi affettivi nel corso della malattia, si parla dunque di una

Satta Wanda Maria, Impiego del Modafinil nel trattamento dei disturbi cognitivi nella sclerosi multipla, tesi dottorato Fisiologia, Farmacologia, Morfologia e Fisiopatologia del Sistema Nervoso Università di Sassari

frequenza di patologia psichica con una prevalenza tre volte superiore a quanto osservabile nella popolazione comune (87).

Ancora, sempre da un punto di vista strettamente epidemiologico, la frequenza di depressione in corso di sclerosi multipla è stata visto essere decisamente più marcata di quanto osservabile nel corso di altre patologie a decorso cronico o di altre patologie squisitamente neurologiche (27, 77).

Nonostante questi dati, spesso la presenza di depressione è misconosciuta e quindi non viene attuato alcun intervento terapeutico, la qual cosa rende motivo del fatto che possa “sfuggire” alla rilevazione medica la presenza di un’ideazione suicidaria che va posta in relazione al dato che riconosce nel suicidio una delle cause più significative di mortalità in corso di sclerosi multipla (36, 108).

L’eziologia della depressione nell’ambito della malattia è complessa : accanto ad una genesi reattiva all’ evento stressante e frustrante rappresentato dalla diagnosi di S.M , e , con il progredire della malattia, dall’eventuale accumulo di disabilità con il relativo impatto sulla qualità di vita nel corso del tempo, ne è stata definita anche un’altra possibile certa

Satta Wanda Maria, Impiego del Modafinil nel trattamento dei disturbi cognitivi nella sclerosi multipla, tesi dottorato Fisiologia, Farmacologia, Morfologia e Fisiopatologia del Sistema Nervoso Università di Sassari

associazione tra tale terapia e depressione, con anche un’evidenza di aumentata ideazione suicidaria (85).

Vari studi hanno peraltro attribuito al processo patologico della malattia, la natura di tale ordine di sintomi, correlando la clinica con il reperto di lesioni in sedi topiche nei vari studi: è stata così associata a lesioni a livello di fascicolo arcuato (96), ovvero con un certo grado di atrofia a livello frontale e parietale (7) o ancora

con il carico lesionale a livello sempre delle regioni prefrontali sinistre oltre che a quella temporale anteriore dell'emisfero dominante (35).

La diagnosi di disturbi a carico della sfera emotiva, si pone solitamente attraverso colloqui strutturati con il paziente, ma esistono numerosi "strumenti" a disposizione del clinico, che permettono di monitorare l'andamento clinico, specie in relazione a terapie farmacologiche, ma anche di ordine psicoterapico, pur con il limite comune che prendono in considerazione sintomi che potrebbero essere imputabili alla malattia di base e dunque , teoricamente, sovrastimanti il tratto affettivo.

Satta Wanda Maria, Impiego del Modafinil nel trattamento dei disturbi cognitivi nella sclerosi multipla,tesi dottorato Fisiologia, Farmacologia, Morfologia e Fisiopatologia del Sistema Nervoso Università di Sassari

Con questa applicazione sono state strutturate varie scale di valutazione degli aspetti psicopatologici, ampiamente usate in ambito psichiatrico, che possono essere autosomministrate dal paziente ovvero proposte dal medico.

Fra quelle maggiormente utilizzate ricordiamo la Scala di Hamilton, la Montgomery - Asberg Depression Scale, la scala di Beck ed altre ancora.

Tutte sono state variamente utilizzate nella valutazione e studio delle turbe depressive in corso di sclerosi multipla, in virtù dell'agevole somministrazione e lettura dei risultati non solo in ambito clinico, ma anche in corso di attività di ricerca.

La terapia farmacologica per questo ordine di disturbi è attualmente rappresentata dal ricorso ad antidepressivi tipo SSRI (39) che, oltre a presentare una buona tollerabilità, si dimostrano efficaci nel controllo sia dei sintomi depressivi che di quelli afferenti allo spettro di ansia, variamente associati alle benzodiazepine che garantiscono un buon controllo sintomatologico in attesa che l'SSRI esprima tutta la sua potenza farmacologica.

Satta Wanda Maria, Impiego del Modafinil nel trattamento dei disturbi cognitivi nella sclerosi multipla,tesi dottorato Fisiologia, Farmacologia, Morfologia e Fisiopatologia del Sistema Nervoso Università di Sassari

Un importante e fondamentale approccio ai disturbi ansioso depressivi è poi rappresentato dai trattamenti psicoterapici,specie con i percorsi di tipo cognitivo - comportamentale volti essenzialmente ad aiutare il paziente a migliorare le capacità di coping .

Satta Wanda Maria, Impiego del Modafinil nel trattamento dei disturbi cognitivi nella sclerosi multipla,tesi
dottorato Fisiologia, Farmacologia, Morfologia e Fisiopatologia del Sistema Nervoso Università di Sassari

Fatica.

Un altro sintomo assai rappresentato nella Sclerosi Multipla (secondo alcune stime la lamenta dal 89% al 97% dei pazienti (64, 65) è la fatica, definita da un *panel* di studiosi della materia come una soggettiva riduzione dell'energia fisica e/o

mentale percepita dal paziente come interferente con le solite attività della quotidianità.

La Fatica nella malattia si caratterizza per il rilievo di un aumento dei tempi di reazione, per una riduzione del metabolismo glucidico a livello della corteccia frontale e dei nuclei della base, quale espressione di una compromissione dei meccanismi nervosi centrali, attivi dopo il processamento degli stimoli sensoriali e prima della messa in atto di risposte motorie.

La patogenesi di questo sintomo non è del tutto nota e tra le varie spiegazioni proposte vi potrebbe essere una modifica nei neurotrasmettitori, un danno delle vie connesse all'Arousal , una ridotta disponibilità di alcuni aminoacidi.

Satta Wanda Maria, Impiego del Modafinil nel trattamento dei disturbi cognitivi nella sclerosi multipla,tesi dottorato Fisiologia, Farmacologia, Morfologia e Fisiopatologia del Sistema Nervoso Università di Sassari

Aree cerebrali che si considerano correlati al meccanismo patogenetico della fatica sono state individuate nella corteccia pre motoria , l'ipotalamo, il sistema limbico ed anche il tronco encefalico (9-59) . Appena pubblicato sulla rivista Multiple Sclerosis (Sepulcre J, Masdeu J, Goni J et al. Fatigue in multiple sclerosis is associated with the disruption of frontal and parietal pathways) uno studio in cui si riscontrava

l'interessamento lesionale nelle medesime aree, strettamente associato al reperto di atrofia della grigia nelle regioni frontali.

Un possibile contributo da parte di fattori immunitari è stato sospettato sulla base di varie osservazioni: la frequente presenza di fatica anche in corso di altre patologie autoimmuni (63, 65) e lo sviluppo di fatica quale effetto collaterale al trattamento con beta interferone (59) .

Peraltro la sintomatologia astenica in corso di sclerosi multipla può essere, almeno in parte svincolata nel suo meccanismo patogenetico dalla malattia in sé, tanto che si può ben parlare di una Fatica secondaria, imputabile alla concomitanza, ad esempio, di un quadro depressivo (8), alla presenza di disturbi del sonno inscrivibili anch'essi in una sottostante patologia depressiva, ma anche dovuti alla presenza di spasticità e/o disabilità fisiche

Satta Wanda Maria, Impiego del Modafinil nel trattamento dei disturbi cognitivi nella sclerosi multipla,tesi dottorato Fisiologia, Farmacologia, Morfologia e Fisiopatologia del Sistema Nervoso Università di Sassari

che rendono difficoltoso lo stare sdraiati; ai condizionamenti dettati dalla temperatura (caldo / freddo); ancora può essere attribuita ad un "decondizionamento " cardiovascolare legato ad una forzata sedentarietà (9, 59).

La Fatica si può esprimere in qualsiasi momento del decorso della malattia, sia nelle fasi più precoci che in quelle tardive, con peggioramento nel tempo per la

concomitante associazione di manifestazioni di fatica secondaria, quali quelle esemplificate.

Data la natura soggettiva del disturbo, la sua “misurazione” si basa pressochè esclusivamente sulla compilazione da parte dei pazienti di questionari che ne valutino i vari aspetti intesi come intensità, grado di limitazione, impatto sulla qualità di vita e sulle relazioni sociali (38).

Fra le scale maggiormente in uso al momento ricordiamo la FSS (Fatigue Severity Scale con un punteggio totale compreso fra 7 e 63 , con valutazione dei vari livelli di espressione e limitazione della fatica)(63), la MFIS (Modified Fatigue Impact Scale con un range di punteggio fra 0 ed 84 con riferimento all’andamento delle ultime quattro settimane) (81).

Satta Wanda Maria, Impiego del Modafinil nel trattamento dei disturbi cognitivi nella sclerosi multipla,tesi dottorato Fisiologia, Farmacologia, Morfologia e Fisiopatologia del Sistema Nervoso Università di Sassari

Vari approcci per la correzione della fatica si potrebbero proporre anche tenendo conto che al momento non si hanno terapie farmacologiche francamente efficaci .

Un approccio multidisciplinare con il ricorso non solo al neurologo, ma anche al fisioterapista, al terapeuta occupazionale, allo psichiatra, allo psicologo ai servizi

sociali può alleviare parte della sintomatologia arrecando un globale miglioramento sulla sfera emotiva.

Relativamente alla terapia farmacologica, “testati “ l’ Amantadina (100-200 mg/die), la Pemolina , sulla scia di alcuni studi randomizzati in doppio cieco, placebo controllati (61, 128).

Vari trial hanno sperimentato anche il Modafinil a vario dosaggio , per la correzione della fatica, con peraltro evidenza di risultati discordanti circa una sua reale efficacia (97, 120, 131).

Il ricorso ad antidepressivi , specialmente SSRI, per la correzione di tutti i disturbi della sfera emotiva, il ricorso a trial riabilitativi volti a contrastare l’inattività motoria, il ricorso ad antispastici per contrastare lo sviluppo di

Satta Wanda Maria, Impiego del Modafinil nel trattamento dei disturbi cognitivi nella sclerosi multipla,tesi dottorato Fisiologia, Farmacologia, Morfologia e Fisiopatologia del Sistema Nervoso Università di Sassari

spasticità ecc possono invece concorrere a migliorare la quota di fatica secondaria.

Satta Wanda Maria, Impiego del Modafinil nel trattamento dei disturbi cognitivi nella sclerosi multipla,tesi
dottorato Fisiologia, Farmacologia, Morfologia e Fisiopatologia del Sistema Nervoso Università di Sassari

Fatica in corso di SM	Fatica in corso di Depressione
Peggioramento alla sera	Peggioro al mattino
Peggiora con l'attività fisica	Possibile beneficio

<p>Trae beneficio dal riposo</p>	<p>dall'attività fisica</p> <p>Il riposo non arreca beneficio</p>
<p>Peggiora con il freddo e con il caldo</p>	<p>Non ha relazione con la temperatura</p>

Satta Wanda Maria, Impiego del Modafinil nel trattamento dei disturbi cognitivi nella sclerosi multipla,tesi dottorato Fisiologia, Farmacologia, Morfologia e Fisiopatologia del Sistema Nervoso Università di Sassari

Modafinil.

Il Modafinil (Provigil®) è un principio farmacologico (difenilmetil sultani 1-2 acetamide derivato) inquadrato fra gli psicostimolanti e trova indicazione nel

trattamento della narcolessia, condizione patologica caratterizzata da attacchi, incontrollabili, di sonnolenza diurna (13, 125, 126).

La Narcolessia è stato visto essere dovuta alla disfunzione di un gruppo di peptidi (orexine) che contrastano il sonno e favoriscono la veglia: i neuroni orexinergici, localizzati esclusivamente nella zona laterale dell'ipotalamo, vengono dunque attivati dal Modafinil e a seguito di ciò si verifica un incremento dell'Arousal oltre che della "motivazione".

Il Modafinil attua la sua azione attraverso una serie di effetti neurotrasmettitoriali (catecolamine, serotonina, glutammato, GABA, orexine e sistema istaminergico), esercitando un'inibizione del reuptake della noradrenalina dalle terminazioni noradrenergiche a livello del nucleo preottico VL; ancora è noto come incrementi la trasmissione eccitatoria mediata dal

Satta Wanda Maria, Impiego del Modafinil nel trattamento dei disturbi cognitivi nella sclerosi multipla, tesi dottorato
Fisiologia, Farmacologia, Morfologia e Fisiopatologia del Sistema Nervoso Università di Sassari

GLU e riduca, localmente, quella GABAergica ; ancora inibisce i recettori D2 (78).

In virtù di tali meccanismi d'azione, il Modafinil è stato sperimentato in altre applicazioni oltre a quelle rappresentate da narcolessia ed ipersonnia.

Sono così fioriti studi circa il suo utilizzo per correggere vari ordini di disturbi quali la fatica in molteplici patologie: la malattia di Charcot - Marie - Tooth, SLA, patologie tumorali (22, 96) ed anche, con alterni risultati, in corso di sclerosi multipla (97, 120, 131).

Ancora è stato studiato per correggere stati depressivi in terapie di associazione in corso di stati depressivi unipolari (28) ed attualmente anche con l'estensione nei bipolarismi.

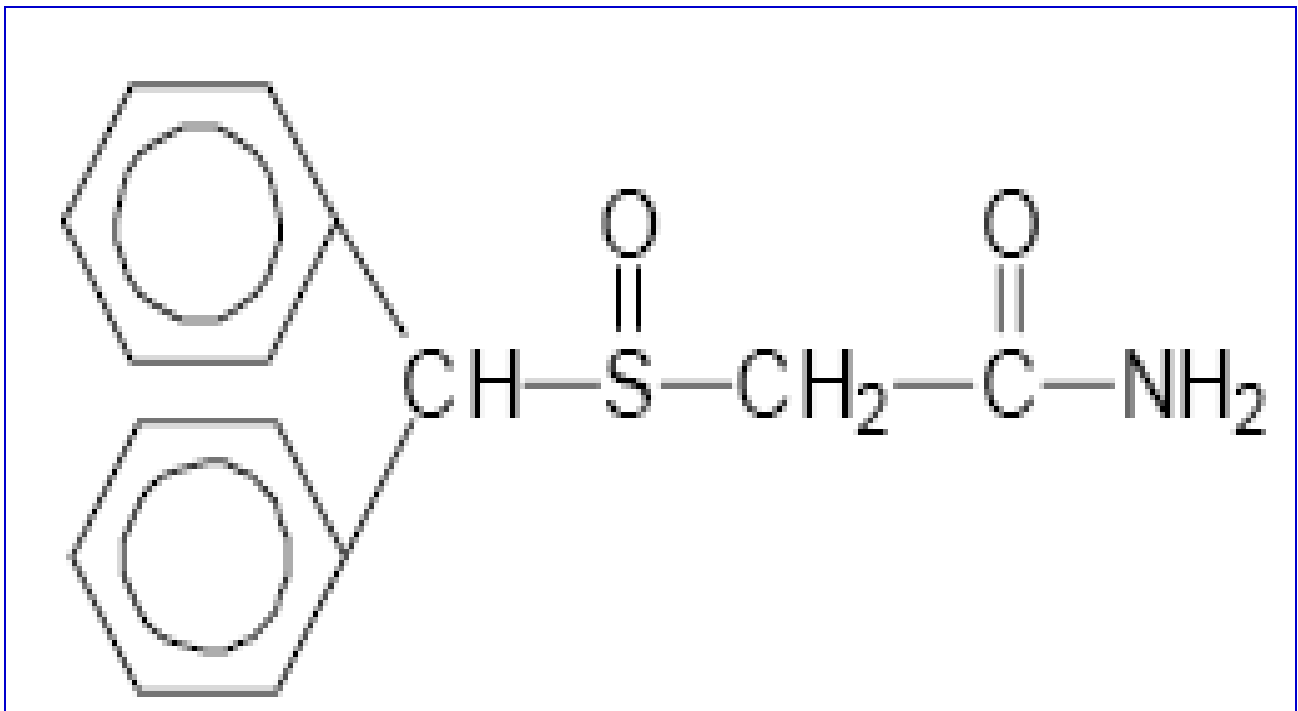
Un altro campo di studio è stato quello volto a definirne un'applicabilità per il miglioramento di turbe cognitive nell'ambito di importanti ed invalidanti patologie quali la schizofrenia (sulle funzioni esecutive ed in specie il set shifting attentivo tipicamente espressi in questa patologia) (106, 123), i disordini attentivi tipo ADHD (122) .

Satta Wanda Maria, Impiego del Modafinil nel trattamento dei disturbi cognitivi nella sclerosi multipla, tesi dottorato Fisiologia, Farmacologia, Morfologia e Fisiopatologia del Sistema Nervoso Università di Sassari

Di recente (ECTRIMS 2006) sono stati presentati i risultati uno studio pilota in cui partendo dai presupposti offerti dai risultati di tali studi, si è provato a valutare

un'efficacia del Modafinil anche nei disturbi cognitivi in pazienti affetti da sclerosi multipla ed in trattamento con beta interferone tipo a , a basse dosi. I risultati preliminari sembrerebbero confermare un'applicabilità nel correggere sintomi cognitivi (si fa riferimento alla capacità attentive, alla velocità di pro cessazione mentale ed ai deficit mnesici) anche in questa patologia.

Satta Wanda Maria, Impiego del Modafinil nel trattamento dei disturbi cognitivi nella sclerosi multipla,tesi dottorato
Fisiologia, Farmacologia, Morfologia e Fisiopatologia del Sistema Nervoso Università di Sassari



FORMULA CHIMICA DEL MODAFINIL

Satta Wanda Maria, Impiego del Modafinil nel trattamento dei disturbi cognitivi nella sclerosi multipla, tesi dottorato Fisiologia, Farmacologia, Morfologia e Fisiopatologia del Sistema Nervoso Università di Sassari

Materiali e Metodi.

Per lo svolgimento dello studio si è proceduto all'arruolamento di un campione di pazienti affetti da sclerosi multipla definita a decorso recidivante remittente, afferente agli ambulatori del Centro sclerosi multipla della clinica neurologica di Sassari.

I pazienti arruolati dovevano avere un'età superiore a 18 anni, non dovevano aver sperimentato ricadute né aver effettuato terapia corticosteroidea negli ultimi tre mesi.

Il campione è costituito da 10 pazienti (7 femmine e 3 maschi), con età compresa fra i 31 ed i 58 anni.

Tutti i pazienti presentavano una forma recidivante remittente di patologia con un EDSS (68) compreso fra 1,0 e 3,5 ed una durata media di malattia di 10 anni e tutti erano in terapia profilattica con beta interferone.

Satta Wanda Maria, Impiego del Modafinil nel trattamento dei disturbi cognitivi nella sclerosi multipla, tesi dottorato Fisiologia, Farmacologia, Morfologia e Fisiopatologia del Sistema Nervoso Università di Sassari

Ciascun paziente prima di collaborare allo studio ha firmato un consenso informato.

Satta Wanda Maria, Impiego del Modafinil nel trattamento dei disturbi cognitivi nella sclerosi multipla,tesi dottorato
Fisiologia, Farmacologia, Morfologia e Fisiopatologia del Sistema Nervoso Università di Sassari

Caratteristiche demografiche del campione

Partecipanti 10 (7 donne, 3 uomini)

Età Range 31-58 anni

Durata Malattia(media) 10 anni

EDSS Range 1,0-3,5

Satta Wanda Maria, Impiego del Modafinil nel trattamento dei disturbi cognitivi nella sclerosi multipla, tesi dottorato
Fisiologia, Farmacologia, Morfologia e Fisiopatologia del Sistema Nervoso Università di Sassari

A tutti i pazienti, secondo il disegno dello studio, è stata somministrata la medesima batteria di valutazione, sia in basale che dopo un mese di terapia con Modafinil (Provigil[®]) alla dose di 100 mg/die.

La batteria di valutazione comprendeva:

- la Montgomery- Asberg Depression Scale per valutare il tono dell'umore ;
- la FSS per valutare il grado di fatica presente;
- la Batteria Breve di Rao.

La Montgomery – Asberg Depression Scale (MADRS) è una scala creata per la valutazione del grado di severità dei disturbi depressivi in soggetti affetti da disordini dell'umore. Il questionario, di agevole reperimento e rapida somministrazione, è formato da 10 items che vagliano le varie manifestazioni di tale disturbo (79) . Studi di comparazione fra la probabilmente più famosa scala di Hamilton e la MADRS , hanno definito che un cut off di sette nella prima trova corrispondenza in un cut off di dieci nella seconda.

La FSS (Fatigue Severity Scale) è la scala che è stata scelta per la valutazione nel corso dello studio del grado di Fatica. Ampiamente applicata

Satta Wanda Maria, Impiego del Modafinil nel trattamento dei disturbi cognitivi nella sclerosi multipla,tesi dottorato Fisiologia, Farmacologia, Morfologia e Fisiopatologia del Sistema Nervoso Università di Sassari

nello studio della fatica in varie patologie, trova buona efficacia nella sclerosi multipla.

Distinta in 9 diversi items che vagliano l'entità del sintomo attraverso il suo impatto su aspetti differenti della quotidianità (ambito sociale, lavorativo, familiare ecc), viene auto compilata dai pazienti (63).

La valutazione neuropsicologica si caratterizzava per la somministrazione di una serie di test che costituiscono, nel loro insieme, la batteria breve di Rao (99).

Questa batteria, assai utilizzata per la valutazione dei deficit cognitivi in soggetti affetti da sclerosi multipla, viene sovente scelta per l'essere di rapida esecuzione e per l'essere altresì ripetibile, essendoci delle forme alternative che possono essere utilizzate nel *re-testing*, minimizzando così un possibile *effetto learning*.

Sono stati somministrati:

- Buschke Selective Reminding, compresa la prova differita. Il test , finalizzato alla valutazione della memoria verbale, consiste nel valutare la capacità del soggetto di acquisire un elenco di parole bisillabiche e

Satta Wanda Maria, Impiego del Modafinil nel trattamento dei disturbi cognitivi nella sclerosi multipla,tesi dottorato Fisiologia, Farmacologia, Morfologia e Fisiopatologia del Sistema Nervoso Università di Sassari

non correlate semanticamente fra loro. Il soggetto in esame viene "aiutato" dall'esaminatore a mezzo di un'operazione di ripetizione

dei soli vocaboli che non vengono acquisiti dopo la prima lettura, per complessive cinque prove.

Nella prova differita l'esaminato deve ripetere, senza usufruire della ripetizione, l'elenco delle parole, cercando di ricordarne il maggior numero possibile.

- 10/36 Spatial Recall: è un test che studia la memoria visuo spaziale.

L'esaminato deve riuscire a posizionare correttamente su una scacchiera neutra 10 gettoni, riproducendo un modello mostrato per 10 secondi dall'esaminatore .

La prova viene ripetuta così per tre volte.

A distanza di tempo viene chiesto all'esaminato di riprodurre la scacchiera, senza aver ripreso visione del modello.

- Symbol Digit Test : è un test di assai rapida somministrazione che fornisce informazioni circa la capacità attentiva, specificatamente nella sua componente divisa , ed ancora circa la memoria di lavoro .

Satta Wanda Maria, Impiego del Modafinil nel trattamento dei disturbi cognitivi nella sclerosi multipla,tesi dottorato
Fisiologia, Farmacologia, Morfologia e Fisiopatologia del Sistema Nervoso Università di Sassari

Consiste nell'associare ad una serie random di simboli, numeri ad una cifra secondo una legenda che l'esaminato ha sempre in visione durante l'intero test. Si valuta il numero totale di accoppiamenti corretti nell'arco di tempo (2 minuti).

- PASAT test: finalizzato alla valutazione dell'attenzione nelle sue varie componenti (sostenuta, divisa e selettiva). Consiste nella presentazione, da parte di una voce neutra, di una serie di numeri ad una cifra a varia frequenza (ogni 2 o ogni 3 secondi): l'esaminato deve sommare coppie di numeri sommando ogni numero a quello immediatamente precedente. In questo modo il primo numero verrà sommato al secondo, il secondo con il terzo, il terzo con il quarto e così via.
- Fluenza verbale semantica: il test valuta la capacità di categorizzazione ed astrazione (funzioni esecutive). Consiste nel produrre il maggior numero possibile di parole afferenti ad una data categoria semantica (animali, frutta ecc) nell'arco di tempo (due minuti).

Satta Wanda Maria, Impiego del Modafinil nel trattamento dei disturbi cognitivi nella sclerosi multipla, tesi dottorato
Fisiologia, Farmacologia, Morfologia e Fisiopatologia del Sistema Nervoso Università di Sassari

3 secondi

1 + 4 8 1 5 1 3 7 2 6 9
5 __ 12 __ 9 __ 6 __ 6 __ 4 __ 10 __ 9 __ 8 __ 15 __

4 7 3 5 3 6 8 2 5 1
13 __ 11 __ 10 __ 8 __ 8 __ 9 __ 14 __ 10 __ 7 __ 6 __

5 4 6 3 8 1 7 4 9 3
6 __ 9 __ 10 __ 9 __ 11 __ 9 __ 8 __ 11 __ 13 __ 12 __

7 2 6 9 5 2 4 8 3 1
10 __ 9 __ 8 __ 15 __ 14 __ 7 __ 6 __ 12 __ 11 __ 4 __

8 5 7 1 8 2 4 9 7 9
9 __ 13 __ 12 __ 8 __ 9 __ 10 __ 6 __ 13 __ 16 __ 16 __

3 1 5 7 4 8 1 3 8 2
12 __ 4 __ 6 __ 12 __ 11 __ 12 __ 9 __ 4 __ 11 __ 10 __

Totale dei corretti I __ I __ I -

2 secondi

4 + 3 7 2 5 1 8 6 9 1 7
7 __ 10 __ 9 __ 7 __ 6 __ 9 __ 14 __ 15 __ 10 __ 8 __

9 4 6 3 5 8 1 6 2 7
16 __ 13 __ 10 __ 9 __ 8 __ 13 __ 9 __ 7 __ 8 __ 9 __

5 9 4 5 2 6 4 8 3 5
12 __ 14 __ 13 __ 9 __ 7 __ 8 __ 10 __ 12 __ 11 __ 8 __

9 7 4 2 8 5 2 1 6 4
14 __ 16 __ 11 __ 6 __ 10 __ 13 __ 7 __ 3 __ 7 __ 10 __

7 3 5 9 6 4 5 3 9 4
11 __ 10 __ 8 __ 14 __ 15 __ 10 __ 9 __ 8 __ 12 __ 13 __

1 8 3 1 6 8 5 4 2 6
5 __ 9 __ 11 __ 4 __ 7 __ 14 __ 13 __ 9 __ 6 __ 8 __

Totale dei corretti I __ I __ I

Tab. PASAT Test

Satta Wanda Maria, Impiego del Modafinil nel trattamento dei disturbi cognitivi nella sclerosi multipla, tesi dottorato
Fisiologia, Farmacologia, Morfologia e Fisiopatologia del Sistema Nervoso Università di Sassari

Valutazione Statistica.

I punteggi ottenuti ai test nonché quelli relativi alle scale di valutazione per la fatica e per la depressione, sono stati elaborati da un punto di vista statistico facendo ricorso al T Test per dati appaiati.

Satta Wanda Maria, Impiego del Modafinil nel trattamento dei disturbi cognitivi nella sclerosi multipla,tesi dottorato
Fisiologia, Farmacologia, Morfologia e Fisiopatologia del Sistema Nervoso Università di Sassari

Risultati.

La valutazione in termini statistici dei risultati ottenuti, facendo ricorso all'applicazione del T test per dati appaiati, al fine di individuare un possibile effetto positivo del Modafinil sulle funzioni cognitive, ha permesso di rilevare un miglioramento nelle performances cognitive in alcuni dei test costituenti la batteria neuropsicologica. Si è visto infatti che la resa al test PASAT, volto a studiare l'attenzione specie nella sua componente sostenuta e la velocità di processazione (è un test a tempo), i pazienti presentavano un miglioramento nella resa sia nella prova a 2 secondi che in quella a tre secondi, con punteggi che raggiungevano la significatività statistica (PASAT a 2 " $p = 0.003$; PASAT a 3" $p = 0.04$).

Il dato supporterebbe l'impressione soggettiva riferita dai pazienti partecipanti allo studio, di sentirsi più attivi e meno distraibili dopo il trattamento con Modafinil.

La valutazione dell'impatto del trattamento sul sintomo fatica, end point secondario dello studio, non ha mostrato alcuna differenza significativa dal punto di vista strettamente matematico ($p > 0,05$), pur a fronte di punteggi alla FSS mediamente migliorati nel corso della rivalutazione dopo un mese di terapia rispetto al basale.

Satta Wanda Maria, Impiego del Modafinil nel trattamento dei disturbi cognitivi nella sclerosi multipla, tesi dottorato Fisiologia, Farmacologia, Morfologia e Fisiopatologia del Sistema Nervoso Università di Sassari

Il confronto statistico poi sui punteggi presentati alla valutazione del profilo emotivo con la somministrazione al basale ed al controllo della scala di Montgomery – Asberg, ha evidenziato un trend migliorativo con recupero sulla sintomatologia affettiva ($p = 0,01$), con un globale incremento degli aspetti motivazionali ed un migliore adattamento alla quotidianità.

SRT	
LTS	p > 0,05
CLTR	p > 0,05
SRT delay	p > 0,05
SPATIAL	p > 0,05
SPATIAL delay	p > 0,05
Digit Symbol	p > 0,05
Fluenza Semantica	p > 0,05
PASAT	
a 3"	P =0.04
a 2"	P =0,003
FSS	p > 0,05
MADRS	P = 0,02

Tab. Risultati valutazione statistica dei sub test della Batteria Neuropsicologica, della FSS e della MADRS.

Conclusioni.

Lo studio presentato era finalizzato a valutare un'efficacia possibile del Modafinil (agente psicostimolante abitualmente utilizzato nella terapia della narcolessia e dell'ipersonnia e sperimentato anche in ambito SM), sui disturbi cognitivi che si manifestano in una buona percentuale di soggetti affetti da sclerosi multipla, stimata fra il 45 ed il 70% , e, in seconda istanza, un suo effetto benefico anche sul sintomo fatica, sperimentato dalla maggior parte di questi pazienti .

I dati ottenuti mostrerebbero un effetto positivo sulle funzioni cognitive valutate attraverso la somministrazione del PASAT (45), con minore distraibilità ed incrementata capacità a mantenere valida l'attenzione nello svolgimento di un compito cognitivo, con una riduzione dei tempi di processazione.

L'impatto sul sintomo fatica, end point secondario, non è stato invece altrettanto positivo.

Satta Wanda Maria, Impiego del Modafinil nel trattamento dei disturbi cognitivi nella sclerosi multipla,tesi dottorato Fisiologia, Farmacologia, Morfologia e Fisiopatologia del Sistema Nervoso Università di Sassari

Il confronto fra i punteggi ottenuti al basale e post trattamento infatti, pur mostrando un trend migliorativo, non ha mostrato il raggiungimento del limite di significatività statistica.

Questo a fronte del dato crudo e della soggettività dei pazienti, che riferivano un miglioramento sui sintomi, e quindi sulle limitazioni dettate dalla fatica.

Questo dato si sovrapponeva a quello del reperto di una differenza in senso migliorativo, e statisticamente significativa, dei punteggi alla scala MADRS per la valutazione dell'umore, coerentemente con il percepito dei pazienti che riferivano un miglioramento degli aspetti motivazionali con un impatto positivo sulle varie attività e sfere d'azione, e dunque ad ultimo, sulla percezione della qualità di vita.

Studi che valutassero effetti sulla sfera cognitiva da parte del Modafinil sono stati effettuati negli ultimi anni, con riferimento a soggetti affetti da patologie croniche (113, 119, 122, 123) , ma anche su soggetti sani volontari (98), con vari risultati.

Satta Wanda Maria, Impiego del Modafinil nel trattamento dei disturbi cognitivi nella sclerosi multipla, tesi dottorato
Fisiologia, Farmacologia, Morfologia e Fisiopatologia del Sistema Nervoso Università di Sassari

I dati ottenuti da questo studio, appaiono coerenti con il reperimento di un miglioramento nelle performance in test volti a valutare l'attenzione e la working memory (98) in soggetti sani e similamente a quanto osservato in adulti affetti da disturbo da deficit di attenzione/iperattività (122).

Anche in soggetti affetti da sclerosi multipla ed in trattamento con beta interferone (selettivamente tipo a, a basso dosaggio), il trattamento con Modafinil ha mostrato un beneficio sulle funzioni cognitive in genere ed in particolare sulla sfera attentiva (ECTRIMS 2006), ma anche sulla fatica e sull'umore.

Il dato conseguito di una non efficacia significativa sul sintomo fatica, si trova in linea con quanto pubblicato nel lavoro di Stankoff (120), che seppur con una scala di valutazione della fatica differente a quella adottata nel nostro studio, considerata assai sensibile nella detezione dei sintomi annessi alla fatica, ha comunque testato il Modafinil a vario dosaggio (da 200 mg/die fino a 400 mg/die).

Al contrario, un'efficacia veniva dimostrata in uno studio antecedente da Rammohan et al (97) sempre con il doppio dosaggio e l'utilizzo di più scale di valutazione della fatica, ivi compresa la FSS; effetto positivo sulla fatica

Satta Wanda Maria, Impiego del Modafinil nel trattamento dei disturbi cognitivi nella sclerosi multipla, tesi dottorato Fisiologia, Farmacologia, Morfologia e Fisiopatologia del Sistema Nervoso Università di Sassari

veniva rilevato anche da Zifko con il suo lavoro (131) e lo stesso anche nello studio pilota della Sullivan (ECTRIMS 2006), accanto a quelli sul fronte cognitivo e sull'umore, come già detto.

Concorde con questo dato il rilievo del nostro studio di un miglioramento nei punteggi della MADRS aldilà del percepito dei pazienti partecipanti allo studio.

I presupposti teorici offerti dalla conoscenza circa meccanismo e sede d'azione del Modafinil , rendono i dati ottenuti sul fronte cognitivo plausibili e teoricamente da attendersi così come il beneficio sui sintomi depressivi con l'aumento della motivazione .

Questa positività di risultati giustificherebbe la percezione di riduzione dello stato di faticabilità e di astenia riferita dai pazienti e da inquadrarsi in quella quota di fatica secondaria che si associa ad una concomitante deflessione del tono dell'umore.

Dunque non una correzione del sintomo fatica, ma piuttosto migliorata percezione di sè quale espressione della migliorata affettività e cognitività .

Satta Wanda Maria, Impiego del Modafinil nel trattamento dei disturbi cognitivi nella sclerosi multipla,tesi dottorato Fisiologia, Farmacologia, Morfologia e Fisiopatologia del Sistema Nervoso Università di Sassari

Lo studio presenta sicuramente il limite della scarsa numerosità del campione e della assenza di un gruppo di controllo, ma i risultati ottenuti stimolano ad un approfondimento dell'argomento, anche con il ricorso a

misure più obiettive per la misurazione del beneficio cognitivo, quale potrebbe essere l'affiancamento di tecniche neurobiologiche come la registrazione dei potenziali cognitivi con la P300.

La possibilità di individuare un farmaco che mostri un solido vantaggio terapeutico sui sintomi cognitivi presenti nella sclerosi multipla, con le limitazioni ed i riflessi sfavorevoli sulle autonomie di base (con la loro ricaduta in termini lavorativi, sociali, economici), rappresenta un valido motivo per perseguire nello studio di una possibile applicabilità del Modafinil .

Satta Wanda Maria, Impiego del Modafinil nel trattamento dei disturbi cognitivi nella sclerosi multipla, tesi dottorato Fisiologia, Farmacologia, Morfologia e Fisiopatologia del Sistema Nervoso Università di Sassari

Bibliografia

1. Amato MP, Bartolozzi ML, Zipoli V et al. Neocortical volume decrease in relapsing-remitting MS patients with mild cognitive impairment. *Neurology* 2004; 63: 89-93.
2. Amato MP, Zipoli V, Goretti B et al . Benign multiple sclerosis : cognitive, psychological and social aspects in a clinical cohort. *J Neurol* 2006; 253: 1065-1059.
3. Amato MP, Zipoli V, Portaccio E. Multiple sclerosis related cognitive changes: a review of cross-sectional and longitudinal studies. *J Neurol Sci* 2006; 245: 41-46.
4. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, IV Ed rev. Washington DC ; APA 1994.
5. Andersen O, Lygner PE, Bergstrom T et al. Viral infections trigger multiple sclerosis relapses: a prospective seroepidemiological study. *J Neurol* 1993; 240: 417-422.

6. Andersson M et al. Cerebrospinal fluid in the diagnosis of multiple sclerosis: a consensus report. *J Neurol Neurosurg psychiatry*. 1994; 57: 897-902
 7. Bakshi R, Czarnecki D, Shaikh ZA et al. Brain MRI lesions and atrophy are related to depression in multiple sclerosis. *Neuroreport* 2000; 11: 1153-1158.
 8. Bakshi R, Shaikh ZA, Miletich RS et al. Fatigue in multiple sclerosis and its relationship to depression and neurological disability. *Mult Scler* . 2000; 6: 181-185.
 9. Bakshi R. Fatigue associated with multiple sclerosis: diagnosis, impact and management. *Multiple sclerosis*. 2003; 219-27(review).
 10. Baranski JV, Pigeau R, Dinich P, Jacobs I. Effects of modafinil on cognitive and meta-cognitive performance. *Um Psychopharmacol*. 2004; 19: 323-32.
- Satta Wanda Maria**, Impiego del Modafinil nel trattamento dei disturbi cognitivi nella sclerosi multipla, tesi dottorato Fisiologia, Farmacologia, Morfologia e Fisiopatologia del Sistema Nervoso Università di Sassari
11. Barkhof F, Filippi M et al. Comparison of MRI criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite MS. *Brain* 1997; 120: 2059-2069.

12. Beatty WW, Paul RH, Wilbanks SI et al. Identifying multiple sclerosis patients with mild or global cognitive impairment using the Screening Examination for Cognitive Impairment (SEFCI). *Neurology* 1995; 45: 718-723.
13. Becker PM, Schwartz JR, Feldman NT, Huges RJ. Effect of Modafinil on fatigue, mood, and health-related quality of life in patients with narcolepsy. *Psychopharmacology*. 2004; 171: 133-9.
14. Benedict RH, Bakshi R, Simon JH et al. Frontal cortex atrophy predicts cognitive impairment in multiple sclerosis. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2002; 14: 44-51.
15. Benedict RH, Bruce JM, Dwyer MG et al. Neocortical atrophy, third ventricular width, and cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2006; 63: 1301- 1306.

Satta Wanda Maria, Impiego del Modafinil nel trattamento dei disturbi cognitivi nella sclerosi multipla, tesi dottorato Fisiologia, Farmacologia, Morfologia e Fisiopatologia del Sistema Nervoso Università di Sassari

16. Benedict RH, Carone DA, Bakshi R. Correlating brain atrophy with cognitive dysfunction , mood disturbances and personality disorders in multiple sclerosis. *J Neuroimaging* 2004; 14: 36S-45S.

17. Benedict RH, Zivadinov R, Carone DA et al. Regional lobar atrophy predicts memory impairments in multiple sclerosis. *AJNR Am J Neuroradiol* 2005; 26: 1824-1831.
18. Benedict RHB, Bobholz JH. Multiple sclerosis. *Seminars in Neurology* 2007; 27(1): 78- 85.
19. Benedict RHB, Cookfair D, Gavett R et al. Validity of the minimal assessment of cognitive function in multiple sclerosis. *J of International Neuropsychological Soc* 2006; 12: 549- 558.
20. Camp SJ, Stevenson VL, Thompson AJ et al. Cognitive function in primary progressive and transitional progressive multiple sclerosis; a controlled study with MRI correlates. *Brain* 2005; 128: 2891- 2898.

Satta Wanda Maria, Impiego del Modafinil nel trattamento dei disturbi cognitivi nella sclerosi multipla, tesi dottorato Fisiologia, Farmacologia, Morfologia e Fisiopatologia del Sistema Nervoso Università di Sassari

21. Carone DA, Benedict RH, Dwyer MG et al. Semi automatic brain region extraction (SABRE) reveals superior cortical and deep gray matter atrophy in MS. *Neuroimage* 2006; 29: 505- 514.

22.Carter GT, Han JJ, Majadev A , Wiss MD. Modafinil reduces fatigue in Charcot –Marie-Tooth disease type 1A: a case series. Am J Hosp Palliat Care. 2006; 23: 412-6 (review).

23.Christodoulou C, Melville P, Scherl WF et al. Effects of Donepezil on memory and cognition in multiple sclerosis. J Neurol Sci 2006; 245: 127-136.

24.Colosimo C, Millefiorini E et al. Fatigue in MS is associated with specific clinical features. Acta Neurol Scand 1995; 92: 352-355.

25.Comi GC, Martinelli V et al. Correlation between multimodal evoked potentials and magnetic resonance imaging in multiple sclerosis. J Neurol 1989; 236: 4-8. ,

Satta Wanda Maria, Impiego del Modafinil nel trattamento dei disturbi cognitivi nella sclerosi multipla,tesi dottorato Fisiologia, Farmacologia, Morfologia e Fisiopatologia del Sistema Nervoso Università di Sassari

26.Dagan Y, Doljansky JT. Cognitive performance during sustained wakefulness: a low dose of caffeine is equally effective as Modafinil in alleviating the nocturnal decline. Chronobiol Int 2006; 23: 973-83 .

27.Dalton EJ, Heinrichs RW. Depression in multiple sclerosis.: a quantitative review of evidence. Neuropsychology 2005; 19: 152-158.

28. De Battista C, Lembke A, Solvason HB et al. A prospective trial of modafinil as an adjunctive treatment of major depression J Clin Psychopharmacol 2004; 24(1): 87-90.

29. Demaree HA, Gaudino E, DeLuca J. The relationship between depressive symptoms and cognitive dysfunction in multiple sclerosis. Cognit Neuropsychiatry 2003; 8: 161-171.

30. Dolei A, Serra C, Mameli G et al. Multiple sclerosis –associated retrovirus (MSRV) in Sardinian MS patients. Neurology 2002; 58: 471-473.

31. Dolei A. Endogenous Retrovirus and human disease. Expert Rev Clin Immunol 2006; 2(1): 163-180.

Satta Wanda Maria, Impiego del Modafinil nel trattamento dei disturbi cognitivi nella sclerosi multipla, tesi dottorato Fisiologia, Farmacologia, Morfologia e Fisiopatologia del Sistema Nervoso Università di Sassari

32. Dolei A. MSRV/HERV-W/syncytin and its linkage to multiple sclerosis: the usability and the hazard of a human endogenous retrovirus. J Neuro virol 2005; 11: 232-235.

33. Ebers GC, Bulman De, Sadovnick AD et al. A population-based study of multiple sclerosis in twins. N Engl J Med 1986; 315: 1638- 1642.

34. Ebers GC, Kukay K, Bulman De et al. A full genome search in multiple sclerosis. Nat Genet 1996; 13: 472- 476.

35. Feinstein A, Roy P, Lobaugh N et al. Structural brain abnormalities in multiple sclerosis patients with major depression.

Neurology. 2004; 62: 586 - 590.

36. Feinstein A. An examination of suicidal intent in patients with multiple sclerosis. Neurology. 2002; 59: 674 - 678.

37. Feinstein A. Mood disorders in multiple sclerosis and the effect on cognition. J Neurol Sci 2006; 245: 63-66.

Satta Wanda Maria, Impiego del Modafinil nel trattamento dei disturbi cognitivi nella sclerosi multipla, tesi dottorato Fisiologia, Farmacologia, Morfologia e Fisiopatologia del Sistema Nervoso Università di Sassari

38. Flachenecker P, Kumpfel T, Kallmann B et al. Fatigue in multiple sclerosis: a comparison of different rating scales and correlation to clinical parameter. Multiple sclerosis 2002; 8: 523-526.

39. Flax JW, Gray J, Herbert J. Effect of fluoxetina on patients with multiple sclerosis. Am J Psychiatry 1991; 148: 1603.

40. Geisler MW, Sliwinski M, Coyle PK et al. The effects of amantadine and emoline o cognitive functioning in multiple sclerosis. Arch Neurol 1996; 53: 185- 188.

41. Geisler MW, Sliwinski M, Coyle PK et al. The effects of amantadine and pemoline on cognitive functioning in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1996; 53: 185-188.

42. Granieri E, Casetta I, Govoni V et al. The increasing incidence and prevalence of multiple sclerosis in Sardinian Province. *Neurology* 2000; 55: 842-848.

Satta Wanda Maria, Impiego del Modafinil nel trattamento dei disturbi cognitivi nella sclerosi multipla, tesi dottorato
Fisiologia, Farmacologia, Morfologia e Fisiopatologia del Sistema Nervoso Università di Sassari

43. Granieri E, Tola R, Paolino E et al. The frequency of multiple sclerosis in Italy: a descriptive study in Ferrara. *Ann Neurol* 1985; 17: 80-84.

44. Greene YM, Tariot PN, Wishart H et al. A 12 week open trial of donepezil hydrochloride in multiple sclerosis patients with associated cognitive impairment. *J Clin Psychopharmacol* 2000; 20: 350-356.

45. Gronwall DMA. Paced Auditory serial addition task: a measure of recovery from concussion. *Perceptual and Motor Skills* 1977; 44: 367-373.

46. Grossmann RI, Gonzales Scarano F et al. Multiple Sclerosis : gadolinium enhancement in MR imaging. *Radiology* 1986; 161: 721-725.

47. Heaton RK, Nelson LM, Thompson DS et al. Neuropsychological findings in relapsing-remitting and chronic - progressive multiple

sclerosis. *J Consult Clin Psychol* 1985; 53: 103-110.

Satta Wanda Maria, Impiego del Modafinil nel trattamento dei disturbi cognitivi nella sclerosi multipla,tesi
dottorato Fisiologia, Farmacologia, Morfologia e Fisiopatologia del Sistema Nervoso Università di Sassari

48.Heo M, Murphy CF, Meyers BS. Relationship between the Hamilton Depression Rating Scale and the Montgomery – Asberg Depression Rating Scale in depressed elderly: a meta – analysis. *American Journal of Geriatric Psychiatry*

49.Hillert J, Olerup O. Multiple sclerosis is associated with genes within or close to the HLA-Dr-DQ subregion on a normal DR15, DQ6, Dw2 haplotype. *Neurology* 1993; 43: 163-166.

50.Holfeld R, Meini E, Weber F et al. *Neurology* 1995; 45(Suppl 6): 33-38.

51.Holfeld R. Biotechnological agents for the immunotherapy of multiple sclerosis. Principles, problems and perspectives. *Brain* 1997; 120: 865 -916.

52.Huijbregts SC, Kalkers NF, de Sonnevile LM et al. Cognitive impairment and decline in different MS subtypes. *J Neurol Sci* 2006; 245: 187-194.

Satta Wanda Maria, Impiego del Modafinil nel trattamento dei disturbi cognitivi nella sclerosi multipla,tesi
dottorato Fisiologia, Farmacologia, Morfologia e Fisiopatologia del Sistema Nervoso Università di Sassari

53.Hunter MD, Ganesan V, Wilkinson ID, Spence SA. Impact of

Modafinil on prefrontal executive function in schizophrenia. Am J Psychiatry. 2006; 163: 2184- 6.

54.Katz D, Taubenberger JK, Cannella B et al. Correlation between magnetic resonance imaging findings and lesion development in chronic active multiple sclerosis. Ann Neurol 1993 34: 661-669.

55.Komurian- Pradel F, Paranhos-Baccata G, Bedin f et al. Molecular cloning and characterization of MSR- related sequences associated with retrovirus- like particles. Virology 1999; 260: 1-9.

56.Kos D, Kerckhofs E , Ketelaer P et al. Self report assessment of fatigue in multiple sclerosis. Occ Therapy in Health Care.2003; 17: 45-62.

57.Kouwenhoven M, Ozenci V, Tjernlund et al. Monocyte derived dendritic cells express and secrete matrix degrading metallo proteinases and their inhibitors and are imbalanced in multiple sclerosis, J Neuroimmunol 2002; 126: 161-171.

Satta Wanda Maria, Impiego del Modafinil nel trattamento dei disturbi cognitivi nella sclerosi multipla,tesi dottorato Fisiologia, Farmacologia, Morfologia e Fisiopatologia del Sistema Nervoso Università di Sassari

58.Kraft GH, Bowen J. Modafinil for fatigue in MS: a randomized placebo-controlled double-blind study. Neurology. 2005; 65: 1995-7.

- 59.Kroencke DC, Lynch SG, Denney DR. Fatigue in multiple sclerosis: relationship to depression, disability, and disease pattern. *Mult Scler.* 2000; 6: 131-6.
- 60.Krupp LB, Christodoulou C, Melville P et al. Donepezil improved memory in multiple sclerosis in a randomized controlled trial. *Neurology* 2004; 63: 1579-1585.
- 61.Krupp LB, Coyle PK, Doscher C et al. Fatigue therapy in multiple sclerosis . results of a double-blind , randomized, parallel trial of amantadine, pemoline and placebo. *Neurology* 1995; 4: 1956-1961.
- 62.Krupp LB, Elkins LE. Fatigue and declines in cognitive functioning in multiple sclerosis. *Neurology.* 2000; 55: 934-9.
- 63.Krupp LB, La Rocca NG, Muir-Nash J, Steinberg AD. The fatigue severity scale. Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Arch Neurol.*1989; 46: 1221-23.

Satta Wanda Maria, Impiego del Modafinil nel trattamento dei disturbi cognitivi nella sclerosi multipla,tesi dottorato Fisiologia, Farmacologia, Morfologia e Fisiopatologia del Sistema Nervoso Università di Sassari

- 64.Krupp LB. Fatigue in multiple sclerosis : definition, pathophysiology and treatment. *CNS Drugs.* 2003; 17: 225-34(review).
- 65.Krupp LB. Fatigue. Philadelphia, Elsevier Science; 2003.

Satta Wanda Maria, Impiego del Modafinil nel trattamento dei disturbi cognitivi nella sclerosi multipla,tesi dottorato Fisiologia, Farmacologia, Morfologia e Fisiopatologia del Sistema Nervoso Università di Sassari

66.Kujala P, Portin R, Ruutiainem J. Memory deficits and early cognitive deterioration in multiple sclerosis. Arch Neurol 1980; 37: 577-579.

67.Kurtzke JF. Epidemiologic evidence for multiple sclerosis as an infection. Clin Microbiol Rev 1993; 6: 382-427.

68.Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). Neurology.1983; 33: 1444-52.

69.Lassmann H, Suchanek G, Ozawa K et al. Histopathology and the blood cerebrospinal fluid barrier in multiple sclerosis. Ann Neurol 1994; 36(Suppl): s42-s46.

Satta Wanda Maria, Impiego del Modafinil nel trattamento dei disturbi cognitivi nella sclerosi multipla,tesi dottorato Fisiologia, Farmacologia, Morfologia e Fisiopatologia del Sistema Nervoso Università di Sassari

70.Lazeron RH, Langdon DW, Filippi M et al. neuropsychological impairment in multiple sclerosis patients: the role of (iuxta)cortical lesion on FLAIR. Multiple sclerosis 2000; 6: 280-285.

71.Lindsay Se, Gudelsky GA, Heaton PC. Use of Modafinil for the treatment of attention deficit/hyperactivity disorder. Ann Pharmacoter. 2006; 40: 1829-33

72.Lyon - Caen O, Jouvent R, Hauser S et al. Cognitive function in recent – onset demyelinating diseases. Arch Neurol 1986; 43: 1138-1141.

73.Marrosu MG, Muntoni F, Murru MR et al. Sardinian multiple sclerosis in associated with HLA-DR4. A serologic and molecular analysis. Neurology 1988; 38: 1749- 1753.

74.Marrosu MG, Murru MR, Costa G et al. multiple sclerosis in Sardinia is associated and in linkage disequilibrium with HLA- DR3 and DR4 alleles. Am J Hum Genet 1997; 61: 454-457.

Satta Wanda Maria, Impiego del Modafinil nel trattamento dei disturbi cognitivi nella sclerosi multipla,tesi dottorato Fisiologia, Farmacologia, Morfologia e Fisiopatologia del Sistema Nervoso Università di Sassari

75.Mc Donald WI, Compston A, Edan G et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the international panel on the diagnostic of multipls sclerosis. Ann Neurol 2001; 50: 121-127.

76.Miller DH, Albers PS et al. Guidelines for using magnetic resonance techniques in monitoring treatment of multiple sclerosis. Annals of Neurology 1996; 39: 6-16

77.Minden SL, Schiffer RB,. Affective disorders in multiple sclerosis: review and recommendation for clinical research. Arch Neurol 199; 47: 98-104.

78.Minzenberg MJ, Carter CS. Modafinil: a review of neurochemical action and effects on cognition. Neuropsychopharmacology 2008; 33(7): 1477 – 1502.

79. Montgomery SA, Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. *British Journal of Psychiatry* 1979; 134: 382-389.

Satta Wanda Maria, Impiego del Modafinil nel trattamento dei disturbi cognitivi nella sclerosi multipla, tesi dottorato Fisiologia, Farmacologia, Morfologia e Fisiopatologia del Sistema Nervoso Università di Sassari

80. Muller U, Steffenhagen N, Regenthal R, Bublak P. Effects of Modafinil on working memory processes in humans. *Psychopharmacology*. 2004; 177: 161-169.

81. Multiple Sclerosis Council for clinical practice guidelines. Fatigue and multiple sclerosis: evidence based management strategies for fatigue in multiple sclerosis. Washington DC, Paralyzed Veterans of America, 1998: 1-33.

82. Noseworthy JH, Lucchinetti C, Rodriguez M et al. Multiple Sclerosis. *NEJM* 2000; 343: 938-952.

83. Noseworthy JH. Progress in determining the causes and the treatment of multiple sclerosis. *Nature* 1999; 399 (Suppl): A40-A47.

84. Nowak J, Januskiewicz D, Pernak M et al. Multiple sclerosis associated virus virus related pol sequences found both in multiple sclerosis and healthy donors are often frequently expressed in multiple sclerosis patients. *J Neurovirol* 2003; 9: 1112-1117.

Satta Wanda Maria, Impiego del Modafinil nel trattamento dei disturbi cognitivi nella sclerosi multipla, tesi dottorato Fisiologia, Farmacologia, Morfologia e Fisiopatologia del Sistema Nervoso Università di Sassari

- 85.Patten SB . Psychiatric side effects of interferon treatment . Curr Drug Saf 2006; 1: 143-150.
- 86.Patten SB, Svenson LW, Metz LM. Descriptive epidemiology of affective disorders in multiple sclerosis.CNS Spectr 2005; 10: 365-371.
- 87.Patten SB, Svenson LW, Metz LM. Psychotic disorders in MS: population-based evidence of an association. Neurology 2005; 65: 1123-1125.
- 88.Peyser JM, Rao SM, LaRocca Ng et al. Guidelines for neuropsychological research in multiple sclerosis. Arch Neurol 1990; 47: 94-97.
- 89.Portaccio E, Amato MP, Bartolozzi M et al. Neocortical volume decrease in relapsing-remitting multiple sclerosis with mild cognitive impairment. J Neurol Sci 2006; 245: 195-199.
- 90.Poser CM, Paty DW, Scheinberg L et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. Ann Neurol 1983; 13: 227-231.

Satta Wanda Maria, Impiego del Modafinil nel trattamento dei disturbi cognitivi nella sclerosi multipla,tesi dottorato Fisiologia, Farmacologia, Morfologia e Fisiopatologia del Sistema Nervoso Università di Sassari

91. Poser S, Wilkinstrom J, Bauer HJ. Clinical data the identification of special forms of multiple sclerosis in 1271 cases studied with a standardized documentation system. *J Neurol Sci* 1979; 40: 159-168.
92. Prineas JW, Barnard RO, Kwon EE et al. Multiple sclerosis remyelination of nascent lesions. *Ann Neurol* 1993; 33: 137- 151.
93. Prineas JW, Wright RG. Macrophages, lymphocytes and plasma cells in the perivascular compartment in chronic multiple sclerosis. *Lab invest* 1978; 38: 409-421.
94. Pugliatti M, Solinas G, Sotgiu S et al. Multiple sclerosis distribution in Northern Sardinia: spatial cluster analysis of prevalence. *Neurology* 2002; 58: 277-282.
95. Pugliatti M, Sotgiu S, Solinas G et al. Multiple sclerosis epidemiology in Sardinia: evidence for a true increasing risk. *Acta Neurol* 2001; 103: 20-26.

Satta Wanda Maria, Impiego del Modafinil nel trattamento dei disturbi cognitivi nella sclerosi multipla, tesi dottorato Fisiologia, Farmacologia, Morfologia e Fisiopatologia del Sistema Nervoso Università di Sassari

96. Pujol J, Bello J, Deus J. Lesions in the left arcuate fasciculus region and depression symptoms in multiple sclerosis. *Neurology* 1997; 49: 1105-1110.

97. Rammohan KW, Lynn DJ. Modafinil for fatigue : a randomized placebo-controlled double-blind study. *Neurology* 2005; 65: 1995-7.
98. Randall DC, Cafferty FH, Shneerson JM et al. Chronic treatment with modafinil may not be beneficial in patients with chronic fatigue syndrome. *J Psychopharmacology* 2005; 19(6): 647-660.
99. Rao S. A manual for the brief repeatable battery of neuropsychological tests in multiple sclerosis. New York. National Multiple Sclerosis Society; 1990.
100. Rao SM, Leo GJ, Bernardin L, Unverzagt F. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. I. Frequency, patterns, and prediction. *Neurology* 1991; 41: 685-91.
- Satta Wanda Maria, Impiego del Modafinil nel trattamento dei disturbi cognitivi nella sclerosi multipla, tesi dottorato Fisiologia, Farmacologia, Morfologia e Fisiopatologia del Sistema Nervoso Università di Sassari
101. Rao SM, Leo GJ, Ellington L et al. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis II. Impact on employment and social functioning. *Neurology* 1991; 41: 692-696.
102. Rao SM. Neuropsychology of multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol* 1995; 8: 216-20

103. Rosati G, Bernardinelli L, Marrosu MG and the Sard-MS Group. Epidemiology and genetics of multiple sclerosis in Sardinia. In G. Levy Ed., Istituto Superiore di Sanità, First Research Project on Multiple Sclerosis. 1996b; 110.
104. Rosati G. Descriptive epidemiology of multiple sclerosis in Europe in the 1980s: a critical overview. *Ann Neurol* 1994; 36(S2): S164-S174.
105. Rosati G. The prevalence of multiple sclerosis in the world: an update. *Neurol Sci* 2001; 22: 117-140.1
106. Rosenthal MH, Bryant SL. Benefits of adjunct modafinil in an open label, pilot study in patients with schizophrenia. *Clin Neuropharmacol* 2004; 27(1): 38-43.
- Satta Wanda Maria**, Impiego del Modafinil nel trattamento dei disturbi cognitivi nella sclerosi multipla, tesi dottorato Fisiologia, Farmacologia, Morfologia e Fisiopatologia del Sistema Nervoso Università di Sassari
107. Rovaris M, Filippi M, Minicucci L et al. Cortical/subcortical disease burden and cognitive impairment in patients with multiple sclerosis. *Am J Neuroradiol* 2000; 21: 402-408.
108. Sadovnick Ad, Eisen K, Ebers GC et al. Cause of death in patients attending multiple sclerosis clinics. *Neurology* 1991; 41: 1193-1196.

109. Schulz D, Kopp B, Faiss JH. Cognition in the early stage of multiple sclerosis. *J Neurol* 2006; 253: 1002-1010.
110. Schumacher GA, Beebe GW, Kibler RF et al. Problems of experimental trials of therapy in multiple sclerosis: report by the panel on the evaluation of experimental trials of therapy in multiple sclerosis. *Ann N Y Acad Sci* 1965; 122: 552- 568.

Satta Wanda Maria, Impiego del Modafinil nel trattamento dei disturbi cognitivi nella sclerosi multipla, tesi dottorato Fisiologia, Farmacologia, Morfologia e Fisiopatologia del Sistema Nervoso Università di Sassari

111. Seboun F, Okseberg JR, Haeuser LH. Mocurollogical and genetic aspect of multiple sclerosis. In *Molecular and genetic basis of neural disease*, 2nd ed., Roseberg RN et al, Eds Butterworth- Heinemann, USA, 1997: 631-660.
112. Serra C, Sotgiu S, Mamei G et al. Multiple sclerosis and multiple sclerosis associated retrovirus (MSRV) in Sardinia. *Neurol Sciences* 2001; 22(2): 171-173.
113. Sevy S, Rosenthal MH, Alvir J et al. Double blind , placebo controlled study of modafinil for fatigue and cognition in schizophrenia patients treated with psychotropic medications. *J Clin Psychiatry* 2005; 66(7): 839-843.

114. Solari A, Mancuso L, Motta A et al. Comparison of two brief neuropsychological batteries in people with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis* 2002; 8: 169-176.

Satta Wanda Maria, Impiego del Modafinil nel trattamento dei disturbi cognitivi nella sclerosi multipla, tesi dottorato Fisiologia, Farmacologia, Morfologia e Fisiopatologia del Sistema Nervoso Università di Sassari

115. Sotgiu S, Serra C, Mameli G et al. Multiple sclerosis (MS)- associated retrovirus and MS prognosis: an observational study. *Neurology* 2002a; 59: 1071-1073.

116. Sotgiu S, Rosati G, Sanna A et al. Multiple sclerosis complexity in selected populations: the challenge of Sardinia, insular Italy. *Eur. J. Neurol* 2002b; 9: 329-341.

117. Sotgiu S, Serra C, Marrosu MG et al. Genetic susceptibility to multiple sclerosis sardinians: an immunological study. *Acta Neurol Scand* 1998; 98: 314-317.

118. Sotgiu S, Arru G, Mamli G et al. Multiple sclerosis associated retrovirus in early multiple sclerosis: a six year follow up a Sardinia cohort. *Mult Scler* 2006; 12: 698-703.

119. Spence SA, Green RD, Wilkinson ID et al . Modafinil modulates anterior cingulate function in chronic schizophrenia. *Br J Psychiatry*. 2005; 187: 55-61

Satta Wanda Maria, Impiego del Modafinil nel trattamento dei disturbi cognitivi nella sclerosi multipla,tesi dottorato Fisiologia, Farmacologia, Morfologia e Fisiopatologia del Sistema Nervoso Università di Sassari

120. Stankoff B, Waubant E, Confavreux C et al. Modafinil for fatigue: a randomized placebo-controlled double-blind study. *Neurology* 2005; 64: 1139-1143.

121. Sybley WA, Bamford CR, Clark K. clinical viral infections and multiple sclerosis. *Lancet* 1985; 1: 1313-1315.

122. Turner DC, Clark L, Dowson J et al. Modafinil improves cognition and response inhibition in adult attention- deficit/ hyperactivity disorders. *Biol Psychiatry* 2004; 55(10): 1031-1040.

123. Turner DC, Clark L, Pomarol-Clotet E et al. Modafinil improves cognition and attentional set shifting in patients with chronic schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 2004; 29: 1363-73.

124. Turner DC, Clark L, Pomarol-Clotet E et al. Modafinil improves cognition and attentional set shifting in patients with chronic schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 2004; 29(7): 1363-1373.

Satta Wanda Maria, Impiego del Modafinil nel trattamento dei disturbi cognitivi nella sclerosi multipla,tesi dottorato Fisiologia, Farmacologia, Morfologia e Fisiopatologia del Sistema Nervoso Università di Sassari

125. US Modafinil Multicenter Study Group. *Ann Neurol.* 1998;43:88-97.
126. US Modafinil Multicenter Study Group. *Neurology.* 2000;54: 1166-1175.
127. Weinshenker BG, Bass B, Rice GP et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. I Clinical course and disability. *Brain* 1989; 112: 133-146.
128. Weinshenker BG, Penman M, Bass B et al. A double blind , randomized, cross-over trial of pemoline in fatigue associated with multiple sclerosis. *Neurology* 1992; 42: 1468-1471.
129. Wishart H, Sharpe D. Neuropsychological aspects of multiple sclerosis: a quantitative review. *J Clin Exp* 1997; 19: 810-824.
130. Zarei M, Chandran S, Compston A et al. Cognitive presentation of multiple sclerosis: evidence for a cortical variant. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74: 872-877.

Satta Wanda Maria, Impiego del Modafinil nel trattamento dei disturbi cognitivi nella sclerosi multipla,tesi dottorato Fisiologia, Farmacologia, Morfologia e Fisiopatologia del Sistema Nervoso Università di Sassari

131. Zifko UA, Rupp M, Schwartz S et al. Modafinil in treatment of fatigue in multiple sclerosis. Results of an open label study. J Neurol 2002; 249: 983- 987.
132. Zifko UA. Management of fatigue in patient with multiple sclerosis. Drugs 2004; 64: 1295-304(review).
133. Zimmerman M, Posternak MA, Chelminski I. Derivation of a definition of remission on the Montgomery – Asberg depression rating scale corresponding to the definition of remission on the Hamilton rating scale for depression. J Psychiatr Res 2004; 38: 577- 582.
134. Zipp F, Weber F, Huber S et al. Increased production of lymphotoxin and TNF –alpha by antigen specific T cell lines from HLA-DR2 positive individuals: implication for multiple sclerosis. Ann Neurol 1995; 38: 723-730.

Satta Wanda Maria, Impiego del Modafinil nel trattamento dei disturbi cognitivi nella sclerosi multipla,tesi dottorato Fisiologia, Farmacologia, Morfologia e Fisiopatologia del Sistema Nervoso Università di Sassari

Dr.ssa Wanda M . Satta, dottorato di ricerca in "Fisiologia, Farmacologia, Morfologia e Fisiopatologia del Sistema Nervoso". XXI CICLO.

Thesis: Modafinil in the treatment of cognitive symptoms in MS patients.

Abstract.

Multiple Sclerosis (MS) is a chronic inflammatory disease with typical areas of demyelination and of axonal loss into CNS.

MS presents a lot of symptoms, but Cognitive symptoms and Fatigue are very common and, at the moment, there are not specific therapies for cognitive and for fatigue. Aim of this study was to assess the effects of Modafinil on cognition and, secondary, on the fatigue. Modafinil is a memory improving and mood brightening psychostimulant; it enhances wakefulness and vigilance in part by its action in the anterior hypothalamus. It inhibits the reuptake of noradrenaline by the noradrenergic neurons, increase excitatory glutamatergic transmission, reduce

Satta Wanda Maria, Impiego del Modafinil nel trattamento dei disturbi cognitivi nella sclerosi multipla, tesi dottorato Fisiologia, Farmacologia, Morfologia e Fisiopatologia del Sistema Nervoso Università di Sassari

GABA activity etc. Modafinil is already proving in the treatment of narcolepsy, and, experimentally, it is used

in the treatment of fatigue in many diseases; also it's studied in cognition deficit and in add-therapy in depression.

Every patient included in this study was evaluated for cognitive deficits with a repeatable neuropsychological battery (at the baseline and after one month therapy). The same was evaluate for the efficacy on fatigue with a specific scale (FSS). All the patients were evaluated also for mood disturbances with the Montgomery Asberg Depression Rating Scale (MADRS).

Our data seem show an efficacy on some cognitive skills (sustained attention and working memory) in the PASAT test during therapy , but there's not improvement on fatigue. The MADRS shows an improvement on mood with decreasing of depression.

Satta Wanda Maria, Impiego del Modafinil nel trattamento dei disturbi cognitivi nella sclerosi multipla,tesi dottorato Fisiologia, Farmacologia, Morfologia e Fisiopatologia del Sistema Nervoso Università di Sassari

