



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI SASSARI

SCUOLA DI DOTTORATO DI RICERCA IN SCIENZE BIOMEDICHE

Direttore della Scuola: Prof. Andrea Fausto Piana

INDIRIZZO IN NEUROSCIENZE

XXVIII CICLO

**INFLUENCE OF PSYCHOLOGICAL AND
SOCIAL FACTORS ON SELF PERCEIVED
HEALTH-RELATED QUALITY OF LIFE IN
PATIENTS WITH MULTIPLE SCLEROSIS**

Direttore:

Prof. Andrea Fausto Piana

Tutor:

Prof. Maura Pugliatti

Tesi di dottorato di:

Dott. Ignazio Roberto Zarbo

Anno Accademico 2014 - 2015

INDICE

<u>BACKGROUND</u>	1
SCLEROSI MULTIPLA	2
GENERALITÀ	2
EPIDEMIOLOGIA	3
GENETICA	5
IMMUNOPATOGENESI	6
CLINICA	8
DIAGNOSI	11
DECORSO E PROGNOSI	12
TERAPIA	13
QUALITÀ DI VITA ED ASPETTI PSICOLOGICI NEI PAZIENTI AFFETTI DA SCLEROSI MULTIPLA	17
GENERALITÀ	17
STRUMENTI DI MISURA DELLA QUALITÀ DI VITA NELLA SM	17
FATTORI CHE INFLUENZANO LA QUALITÀ DI VITA	18
<u>MATERIALI E METODI</u>	19
DISEGNO DI STUDIO	20
ANAMNESI E VALUTAZIONE DELLA DISABILITA'	21
VALUTAZIONE DEL PROFILO PSICOLOGICO	21
SCHEDA 1 E SCHEDA 4: RACCOLTA DATI ED ANAMNESI	22
SCHEDA 2, 3, 10: VALUTAZIONE DELL'ANSIA	23
SCHEDA 5: QUESTIONARIO DELLA PERSONALITÀ	25
SCHEDA 6: DISTURBI PSICOFISIOLOGICI	26
SCHEDA 7: VALUTAZIONE DELLE PAURE	27

Dott. Ignazio Roberto Zarbo

Influence of psychological and social factors on self-perceived health-related quality of life in patients with multiple sclerosis

Scuola di Dottorato in Scienze Biomediche – Indirizzo Neuroscienze

Università degli Studi di Sassari

SCHEDA 8: QUESTIONARIO DEPRESSIONE	27
SCHEDA 9: MAUDSLEY OBSESSIONAL-COMPULSIVE QUESTIONNAIRE, VERSIONE ITALIANA (MOCQ-R)	28
VALUTAZIONE DELLA QUALITA' DI VITA: SF-36	29
<u>ANALISI STATISTICA</u>	<u>30</u>
<u>RISULTATI</u>	<u>31</u>
STATISTICHE DESCRITTIVE DELLA POPOLAZIONE	32
SCALA 3: ANSIA DI TRATTO	35
SCALA 5: QUESTIONARIO DELLA PERSONALITÀ DI EYSENCK (EYSENCK PERSONALITY QUESTIONNAIRE, EPQ)	36
SCALA 6 (DISTURBI PSICOSOMATICI)	39
SCHEDA 7: QUESTIONARIO DELLE PAURE (IP-7)	39
SCHEDA 8: QUESTIONARIO SULLA DEPRESSIONE	40
SCHEDA 9: MOCQ-R	41
FATTORI DETERMINANTI LA PERCEZIONE DELLA QUALITA' DI VITA IN PWMS CON BASSA DISABILITA'	43
<u>DISCUSSIONE E CONCLUSIONI</u>	<u>45</u>
<u>BIBLIOGRAFIA</u>	<u>52</u>

BACKGROUND

1

Dott. Ignazio Roberto Zarbo

Influence of psychological and social factors on self-perceived health-related quality of life in patients with multiple sclerosis

Scuola di Dottorato in Scienze Biomediche – Indirizzo Neuroscienze

Università degli Studi di Sassari

SCLEROSI MULTIPLA

GENERALITÀ

La sclerosi multipla (SM) è una malattia infiammatoria cronica del sistema nervoso centrale (SNC), causata da una complessa interazione fra predisposizione genetica e fattori ambientali. La SM ha in tutto il mondo un elevato impatto socio-economico, in quanto colpisce prevalentemente individui giovani adulti, nel pieno della loro capacità lavorativa. I costi diretti ed indiretti attribuibili alla SM sono molto elevati, sia per quanto riguarda l'elevato impatto economico dei trattamenti che modificano il decorso della malattia, sia dal punto di vista del costo sociale della disabilità del paziente, che influenza non solo l'individuo colpito, ma anche tutto il suo contesto familiare.

Dal punto di vista fisiopatologico, l'insorgenza della malattia è causata da una infiltrazione focale di linfociti e conseguente danno alla mielina ed agli assoni. Nel corso dei primi anni dall'esordio clinico, tale processo immunitario è transitorio, con successiva rimielinizzazione; il fenotipo clinico è quindi caratterizzato dall'insorgenza di episodi definiti ricadute, seguiti da periodi di relativo benessere. Nel corso degli anni, il processo patologico si caratterizza invece per una estesa attivazione microgliale, con conseguente neurodegenerazione diffusa, ed accumulo di disabilità (Compston et al. 2008). Il trattamento della SM è profondamente cambiato nel corso degli ultimi anni, sia per quanto concerne l'innovazione dal punto di vista farmacologico (farmaci modificanti il decorso della malattia e terapia sintomatica) sia in relazione alla diffusione e al miglioramento dei protocolli riabilitativi.

EPIDEMIOLOGIA

La SM rappresenta, nel mondo, la maggiore causa di disabilità nella popolazione giovane adulta, se si esclude la patologia traumatica (Ramagopalan et al, 2011).

La patologia ha una maggiore incidenza e prevalenza nel sesso femminile, con un rapporto F:M superiore a 2:1; tale rapporto è costantemente cresciuto nel corso delle ultime decadi (Alonso et al, 2008).

L'esordio clinico della malattia si verifica nella maggior parte dei casi fra i 15 e i 45 anni, ma è possibile un esordio in età pediatrica ed anche nel corso della sesta o settima decade di vita (Goodin, 2014). Alcuni studi hanno inoltre documentato il riscontro autoptico di lesioni patologiche tipiche della malattia in persone che non hanno manifestato alcuna sintomatologia durante la vita (Engell, 1989). Inoltre, con la diffusione su larga scala della risonanza magnetica (RM), spesso il quadro lesionale tipico della patologia viene evidenziato in pazienti che effettuano l'esame RM per altre indicazioni cliniche (Okuda et al, 2009)

Nel corso degli anni numerosi fattori ambientali sono stati chiamati in causa per cercare di comprendere la loro influenza nella patogenesi della SM. Fra questi, le maggiori evidenze si sono accumulate per: fattori geografici, agenti infettivi e vitamina D.

La SM ha una diffusione differente nelle diverse aree geografiche del Mondo. In Europa e nelle regioni settentrionali dell'America del Nord, aree maggiormente interessate, la prevalenza varia fra 100 e 200 casi/100.000 abitanti, con una incidenza di 5-6 casi/anno/100.000 abitanti.

Le stime di incidenza e la prevalenza della malattia sono estremamente variabili fra differenti nazioni, e tale variabilità sembrerebbe essere determinata in gran parte da fattori genetici. Per alcuni anni è stata avvalorata l'ipotesi della presenza di un gradiente di latitudine che potesse condizionare

la prevalenza della malattia, in base a fattori ambientali. Tale gradiente, presente per esempio nel continente americano, è però più probabilmente legato alla localizzazione di flussi migratori provenienti da regioni europee con rischio differente (per ragioni verosimilmente genetiche) (Pugliatti et al, 2002).

La Sardegna è un'area ad elevato rischio per lo sviluppo di SM, con dati di prevalenza stimati intorno a 150/100000 abitanti(Pugliatti et al,2001) ed una incidenza costantemente cresciuta nel corso degli anni (Pugliatti et al,2005).

In relazione all'ipotesi infettiva, il virus di Epstein-Barr (EBV) è l'agente per il quale il ruolo nel processo fisiopatologico della malattia sembra essere più probabile, anche se dal punto di vista epidemiologico, essendo l'infezione da EBV molto diffusa, non è semplice studiare la correlazione con la SM(Ascherio et al,2000, Levin et al,2010)

Per quanto riguarda l'esposizione alla luce solare e la vitamina D, nel corso degli anni si sono accumulati studi scientifici che dimostrano una associazione fra tali elementi e il rischio di sviluppare SM (Salzer et al, 2012, Mokry et al, 2015); i meccanismi sui quali tale associazione si basa rimangono però non perfettamente chiariti.

GENETICA

Nell'ambito della SM, la componente genetica è sempre stata considerata determinante nella predizione del rischio di sviluppare la malattia. Tale convinzione si basa innanzitutto sul fatto che il rischio di contrarre SM aumenta in proporzione alla presenza di consanguinei affetti da tale patologia, e che l'incremento del rischio è proporzionale al grado di parentela (Nielsen et al, 2005). Bisogna comunque anche considerare che, nel caso di vita in comune, anche i fattori ambientali che agiscono su due gemelli sono sostanzialmente simili, e ciò potrebbe contribuire a spiegare tale rischio elevato.

I primi dati sull'esistenza di loci genetici predisponenti allo sviluppo di SM hanno riguardato il sistema maggiore di istocompatibilità (*Major HistocompatibilityComplex*, MHC o *Human LeucocyteAntigens*, HLA), con particolare riferimento ai geni HLA-DRB1 e DRQ1 (Lincoln et al, 2005)

Recentemente, l'approccio alla SM dal punto di vista genetico è stato radicalmente modificato dallo sviluppo delle tecnologie che hanno permesso l'esecuzione di studi di *Genome-Wide Association* (GWAS). Tali studi hanno permesso di confermare la presenza di differenze a livello genetico fra pazienti SM e controlli, ma hanno anche definitivamente dimostrato che la SM non è una patologia riferibile a singoli geni, quanto piuttosto a un "tratto" che coinvolge diverse regioni del nostro patrimonio genetico (IMSGC, Beecham et al, 2013). Gli studi futuri vanno nella direzione di identificare quali siano le funzioni delle molecole codificate da tali geni, e di comprendere quale sia la funzione (sicuramente fondamentale) di tutti i meccanismi che controllano l'espressione genica (epigenetica).

IMMUNOPATOGENESI

La SM è considerata una patologia autoimmune del SNC, la cui eziologia è, allo stato attuale, sconosciuta. Si ritiene che la suscettibilità individuale allo sviluppo della malattia sia determinata dall'azione di diversi fattori ambientali nell'ambito di un substrato genetico. Dal punto di vista immunologico, fino a pochi anni fa il ruolo principale nello sviluppo della malattia veniva attribuito ai linfociti T; recenti studi hanno invece messo in discussione tale principio, evidenziando una partecipazione di diversi elementi del nostro sistema immunitario.

Le cellule dell'immunità innata hanno certamente un ruolo nell'infiammazione che caratterizza la malattia. In particolare, alcune cellule coinvolte nella risposta innata possono fungere da cellule presentanti l'antigene (*AntigenPresentingCells*, APC), ed attivare in questo modo la risposta linfocitaria. In questo processo rivestono importanza fondamentale le molecole MHC, che sono state oggetto di studio dal punto di vista genetico per quanto riguarda la suscettibilità alla malattia.

I linfociti T sono stati considerati per lungo tempo i principali attori della risposta immunologica che caratterizza la SM; secondo il modello classico, essi maturano all'esterno del SNC, ed in seguito attraversano la barriera emato-encefalica (BEE) e raggiungono i siti in cui causano il danno patologico (Weiner et al, 2004). Nel corso degli anni, tale concetto è stato parzialmente modificato dalla scoperta di alcuni sottotipi di LcT: le cellule T regolatorie (Tregs) che potrebbero fungere da modulatori della risposta immunitaria; le cellule Th17, che vengono invece ritenute, insieme alle cellule Th1, una componente fondamentale dell'aggressione immunitaria alle cellule del SNC (Kebir et al, 2007).

Il ruolo dei linfociti B (LcB) è stato invece trascurato per molti anni, ed evidenziato da studi recenti. La risposta anticorpale è sicuramente presente

nella SM, come dimostra anche la presenza di bande oligoclonali (BOC) nel liquido cefalo-rachidiano (LCR) dei pazienti. Recentemente, è stata evidenziata la presenza di strutture pseudofollicolari all'interno del SNC, e l'importanza della risposta anticorpale in una gran parte delle placche (Lucchinetti et al. 2000). Inoltre, è ormai consolidato il concetto che alcune terapie che agiscono sui LcB possono avere un impatto positivo in termini di riduzione dell'attività di malattia (Hauser et al 2008, Kappos et al 2011).

CLINICA

La SM è caratterizzata, nella sua forma classica, da episodi clinici denominati ricadute, rappresentate da sintomi neurologici variabili, in relazione all'area coinvolta dal processo infiammatorio (lesione demielinizzante). Le principali manifestazioni cliniche possono comprendere (Compston, 2008):

- Disturbi visivi
- Disturbi sensitivi
- Disturbi motori
- Disturbi dell'equilibrio
- Disturbi urinari
- Disturbi della deambulazione

Più raramente, la SM può manifestarsi con la comparsa di sintomi meno comuni (es. disturbi psichiatrici insorti in maniera subacuta).

Più in particolare, il coinvolgimento di distinte aree del SNC può portare alla comparsa dei seguenti quadri anamnestici e clinici (Gelfand, 2014):

- a. Neurite ottica: si presenta come un calo (fino a perdita) della vista, che si verifica nell'arco di alcune ore o giorni, ed è tipicamente associata a dolore oculare. Spesso l'esame del fundus mostra un quadro normale (neurite ottica in sede retrobulbare). Le difficoltà visive più evidenti si possono avere in condizioni di poca luminosità, e l'alterazione può interessare più specificamente alcuni colori. La neurite ottica può rappresentare il sintomo d'esordio nel 15-20% dei pazienti
- b. Sindromi del tronco encefalico: il tronco encefalico è spesso colpito da lesioni demielinizzanti in corso di SM. Può essere presente diplopia (III,IV,VI nervo cranico, n.c.), manifestazione clinica che caratterizzata anche l'oftalmoplegia internucleare (da coinvolgimento del fascicolo longitudinale mediale); paresi facciale o miochimie (VII n.c.); vertigini (VIII n.c.) o sintomi bulbari (disfagia, disartria, debolezza della lingua).

- Può essere presente anche deficit sensitivo del viso, anche se in questo caso la localizzazione della lesione può non essere limitata al tronco.
- c. Sintomi motori: compaiono, durante il decorso della malattia, in circa il 90% dei pazienti (Swingler e Compston, 1992). Il deficit motorio agli arti è normalmente conseguenza di una lesione del fascio cortico-spinale ad un determinato livello, e si associa ad altri segni di coinvolgimento del primo neurone di moto (iperreflessia propriocettiva, spasticità, segno di Babinski).
 - d. Disturbi sensitivi: rappresentano il più frequente sintomo di esordio, e sono rappresentati, solitamente, da parestesie o ipoestesia. Può essere presente, anche se meno di frequente, dolore con caratteristiche neuropatiche.
 - e. Instabilità nella deambulazione: tale problematica nei pazienti affetti da SM necessita di un preciso inquadramento clinico, non essendo riconducibile ad una lesione in un determinato distretto. Problemi della marcia possono infatti essere imputabili a debolezza muscolare, spasticità, atassia cerebellare o sensitiva, coinvolgimento del sistema vestibolare.
 - f. Deficit cognitivo: di norma, tale problematica nei pazienti affetti da SM non si manifesta con una chiara forma di demenza, se non in rari casi. I principali deficit cognitivi sono invece rappresentati da alterazioni delle funzioni esecutive e di specifici ambiti della memoria a lungo termine, oltre che da un rallentamento nella processazione delle informazioni (Chiaravallotti e De Luca 2008). La RM permette di rilevare segni radiologici correlati a deficit cognitivo, quali atrofia cerebrale, carico lesionale della sostanza bianca e soprattutto presenza di placche corticali (Calabrese 2009).

- g. Depressione: difficilmente valutabile con test oggettivi, la presenza di depressione potrebbe riguardare anche il 50% dei pazienti affetti da SM.
- h. Fatica: è uno dei principali (e più invalidanti) sintomi riferiti dai pazienti con SM. Non è stato individuato un chiaro substrato fisiopatologico, ma viene riferita come una cronica mancanza di energia nelle attività quotidiane. Nella valutazione della fatica bisogna comunque tenere presente la possibile presenza di fattori alternativi (depressione, anemia, alterazioni tiroidee, problemi del sonno), che in alcuni casi possono essere trattati in maniera specifica.
- i. Coinvolgimento del sistema urinario: può essere presente secondo diverse modalità, tra le quali la più frequente è sicuramente l'urgenza minzionale causata dall'iperreflessia del detrusore, presente in circa due terzi dei pazienti (De Seze et al. 2007). E' un sintomo piuttosto invalidante, e può essere trattato con terapia farmacologica specifica (anticolinergica), dopo attenta valutazione del residuo post-minzionale. Un problema inverso è infatti rappresentato dalla ritenzione urinaria, che può essere causa di frequenti infezioni. Raramente può presentarsi ritenzione urinaria acuta, conseguente a grave lesione midollare;
- j. Disturbi sessuali: molto frequenti e spesso gravemente disabilitanti, sono rappresentati principalmente da disfunzione erettile nell'uomo e perdita della libido nella donna
- k. Episodi polisintomatici: in forme di malattia particolarmente attive, le lesioni demielinizzanti possono insorgere nello stesso periodo, dando luogo ad un coinvolgimento di diversi sistemi. Ciò può verificarsi anche nell'esordio di malattia (in tal caso deve essere valutata ancora più attentamente la diagnosi differenziale con forme monofasiche, come l'encefalomielite acuta disseminata).

DIAGNOSI

I criteri diagnostici per la diagnosi di SM sono stati sottoposti, nel corso degli anni, a numerose revisioni; l'ultimo aggiornamento (Polman et al, 2010) ha ulteriormente aumentato la sensibilità di tali criteri, nell'ottica di permettere l'inizio precoce del trattamento con farmaci modificanti il decorso della malattia.

La diagnosi di SM rimane essenzialmente clinica, e si basa sul concetto di disseminazione nel tempo e nello spazio (almeno due episodi di malattia, e/o attività alla RM, in tempi e localizzazioni diverse).

Come già accennato, la RM è un esame fondamentale nella diagnosi, potendo essa stessa essere utilizzata per dimostrare, dopo il primo episodio clinico, la disseminazione nel tempo e nello spazio.

Per quanto riguarda le forme progressive di malattia, il principale criterio clinico è la presenza di progressione clinica per almeno un anno, accompagnata da almeno due dei seguenti tre criteri:

- Disseminazione nell'encefalo (una o più lesioni in almeno due sedi tipiche)
- Disseminazione nel midollo spinale (almeno due lesioni)
- Positività delle bande oligoclonali

E' importante comunque sottolineare che la diagnosi di SM continua a rimanere, entro certi limiti, di esclusione: è quindi importante analizzare tutte le possibili alternative in relazione al quadro clinico-strumentale prima di giungere ad una conclusione (“*no better explanation*”).

DECORSO E PROGnosi

La forma classica di SM comincia con un decorso a ricadute e remissioni (RR), nella maggior parte dei casi (85-90%). I pazienti lamentano episodi clinici caratterizzati da disturbi della durata di alcuni giorni, con successivo recupero (completo o parziale). Nel corso del tempo, la malattia si caratterizza poi, nella maggior parte dei casi, per il passaggio ad una forma cosiddetta secondariamente progressiva (SP). In tale stadio di malattia il paziente non lamenta più ricadute cliniche, ma un lento e progressivo peggioramento della performance motoria. Dopo un periodo di 15-30 anni dalla diagnosi, oltre la metà dei pazienti è costretto ad utilizzare un ausilio per la deambulazione (Tremlett et al, 2008, Confavreux et al, 2003).

Nel 10% dei casi la malattia si presenta invece come primariamente progressiva (PP) ed è caratterizzata fin dall'esordio da nessuna (o pochissime) ricadute cliniche ed un peggioramento progressivo della capacità deambulatoria nel corso degli anni.

Una interessante ipotesi di ricerca (Confavreux e Vukusic 2006) basata su dati epidemiologici ha messo in evidenza come la SM PP non sia differente rispetto alla SM SP, se non per il fatto che la fase a ricadute e remissioni non è stata clinicamente manifesta. Tale ipotesi è basata sul fatto che i pazienti con forme progressive (SP o PP) iniziano tale fase clinica sostanzialmente alla stessa età media.

TERAPIA

Il trattamento della SM si è profondamente modificato nel corso degli anni. Fino al termine degli anni '90 la terapia si basava sostanzialmente sull'utilizzo di immunosoppressori (ad esempio azatioprina) assunti in maniera cronica, e sull'utilizzo di terapia steroidea in fase acuta. I primi farmaci immunomodulanti (Interferone beta, glatiramer acetato) hanno modificato l'approccio terapeutico, venendo definiti come modificanti il decorso della malattia (*disease-modifyingdrugs*, DMD). Negli ultimi anni sono progressivamente stati approvati altri trattamenti, la maggior parte dei quali sono costituiti da anticorpi monoclonali diretti verso specifici bersagli implicati nella risposta immunitaria.

Al momento attuale, i trattamenti a disposizione sono rappresentati da:

- I. Interferoni: vengono somministrati per via intramuscolare (im) o sottocutanea (sc), con frequenza variabile (1 volta/settimana per la formulazione im di IFN beta 1a, 3/settimana per la formulazione sc di IFN beta 1a, a giorni alterni per la formulazione sc di IFN beta 1b) e con dosaggi differenti. Tali farmaci agiscono principalmente sull'attività infiammatoria nel decorso RR della SM, diminuendo il numero di ricadute cliniche e di nuove lesioni RM a livello del SNC. Dal punto di vista del paziente, oltre al disagio causato dalla via di somministrazione, possono essere scarsamente accettati per l'insorgenza, molto frequente in fase iniziale, di sindrome simil-influenzale (dolori muscolari, febbre, cefalea), la cui entità regredisce comunque, di norma, dopo alcuni mesi di trattamento.
- II. Glatiramer acetato: è un farmaco basato su una miscela racemica di proteine, che vengono iniettate quotidianamente in sede sc e che inducono immunomodulazione con meccanismi ancora non perfettamente chiariti. L'obiettivo della terapia è, anche in questo

caso, la riduzione del numero di ricadute di malattia e della formazione di nuove lesioni RM.

- III. Natalizumab: è stato il primo anticorpo monoclonale approvato per il trattamento della SM. Il meccanismo di azione è basato sul blocco di una integrina di membrana che viene utilizzata nel passaggio dei linfociti attraverso la BEE. Bloccando tale meccanismo, un numero inferiore di cellule immunitarie può raggiungere il SNC e di conseguenza si ottiene la diminuzione dell'attività infiammatoria. La terapia con Natalizumab si è dimostrata decisamente più efficace di quella con gli immunomodulanti precedentemente descritti. Rimane però collocata tra le terapie di seconda linea per ragioni di sicurezza: una certa percentuale di pazienti (inferiore all'1%) può infatti manifestare una malattia infettiva, la leucoencefalopatia progressiva multifocale (PML), causata dal virus JC. Tale patologia è tipica dei pazienti immunocompromessi (il JCV è un patogeno opportunistico), ma la immunosoppressione cronica indotta dal Natalizumab a livello del SNC può comportarne l'insorgenza. La PML può avere esiti gravemente disabilitanti, e può essere anche letale in alcuni casi.
- IV. Mitoxantrone: è un agente antineoplastico, che ha mostrato una significativa efficacia nel trattamento della SM, comprese le forme più attive di malattia. Il suo meccanismo di azione è sostanzialmente immunosoppressivo; l'utilizzo di tale farmaco è limitato dalla presenza di significativi effetti indesiderati, quali cardiotoxicità, leucemia, nausea, alopecia, leucopenia con conseguente aumento del rischio infettivo
- V. Fingolimod: è un farmaco che si lega al recettore per la sfingosina-1-fosfato (S1P) sui linfociti, bloccandone l'uscita dai linfonodi. In

tale modo esercita una azione immunosoppressiva selettiva, che ha come risultato un controllo della infiammazione senza grave deficit della protezione immunitaria fisiologica. Potrebbe inoltre esercitare un effetto neuroprotettivo, legandosi a recettori S1P delle cellule del SNC. Gli effetti indesiderati principali sono costituiti da possibili alterazioni del ritmo cardiaco; per tale motivo la prima somministrazione del farmaco viene effettuata con monitoraggio cardiologico in ambiente ospedaliero. Il fingolimod è stato il primo farmaco con somministrazione per via orale approvato per il trattamento della SM.

- VI. Teriflunomide: esercita la sua azione attraverso un meccanismo immunosoppressivo non completamente chiarito. E' stato recentemente approvato come trattamento di prima linea per la SM, e la sua efficacia sui parametri infiammatori sembra essere comparabile a quella di IFN e GA.
- VII. Dimetil-fumarato (BG-12): è un farmaco che deve essere assunto per via orale per due volte al giorno. Il meccanismo di azione non è ancora completamente chiarito, ma i dati a disposizione suggeriscono un effetto immunomodulante ed in parte neuroprotettivo. Recentemente, l'Agencia Europea del Farmaco (EMA) ha emesso una segnalazione su possibile correlazione fra la linfopenia indotta dal farmaco e l'insorgenza di casi di PML. In generale, comunque, per questo e per gli altri trattamenti recenti è necessario un attento monitoraggio degli effetti indesiderati dopo l'immissione in commercio (con un numero di pazienti trattati ovviamente superiore rispetto ai trial clinici).
- VIII. Alemtuzumab: anticorpo monoclonale diretto contro CD-52, molecola di superficie presente su linfomonociti. Causa una

deplezione persistente delle cellule immunitarie bersaglio, la somministrazione avviene in cicli brevi (3-5 giorni) una volta all'anno. Il farmaco si è dimostrato estremamente efficace nella riduzione dell'attività infiammatoria, ma anche in questo caso la somministrazione richiede un attento monitoraggio clinico degli effetti indesiderati noti e non noti.

- IX. Trapianto di cellule staminali: è una procedura che consente un reset del sistema immunitario, attraverso prelievo di cellule staminali, successiva immunosoppressione tramite trattamento chemioterapico e successiva reinfusione delle cellule staminali precedentemente prelevate. Si tratta di una procedura che comporta significativo rischio di effetti indesiderati, seppure a fronte di una elevata efficacia con persistente soppressione dell'attività di malattia. Viene riservata a gravi casi in cui le altre terapie farmacologiche si sono dimostrate inefficaci.

L'episodio acuto di ricaduta di malattia viene solitamente trattato con terapia steroidea (di norma metilprednisolone 1000 mg/die per 5 giorni). In caso di inefficacia è possibile utilizzare trattamenti alternativi, quali immunoglobuline ev o plasmateresi.

I trattamenti sopra descritti hanno purtroppo una efficacia minima nella prevenzione e trattamento della fase progressiva di malattia (sia nelle forme PP che SP). Come precedentemente descritto, tale stadio ha probabilmente un substrato fisiopatologico differente rispetto alla forma RR, e per tale motivo i trattamenti ad oggi disponibili non risultano efficaci. Nelle fasi progressive della SM sono pertanto fondamentali i trattamenti fisici (neuroriabilitazione) e, dal punto di vista farmacologico, la terapia sintomatica.

QUALITÀ DI VITA ED ASPETTI PSICOLOGICI NEI PAZIENTI AFFETTI DA SCLEROSI MULTIPLA

GENERALITÀ

La qualità di vita in relazione allo stato di salute (*Health-Related Quality of Life*, HRQoL) è definibile come “la misura in cui il benessere fisico, psicologico ed emozionale di un individuo è condizionato da una condizione medica e dal trattamento di essa” (Cella, 1995). Questa ed altre definizioni mettono in evidenza le due principali caratteristiche di cui bisogna tenere conto in questo campo di ricerca: la soggettività e la multidimensionalità della valutazione. In effetti, paziente nelle stesse condizioni cliniche possono differire significativamente nella percezione del loro stato di salute, in base a condizioni soggettive e capacità di *coping* (Testa, 1995).

Lo studio della HRQoL ha avuto inizio nell’ambito oncologico, ed è stato poi progressivamente esteso ad altre patologie croniche, fra le quali la SM. In generale, lo studio della qualità di vita rientra nell’ambito dei cosiddetti *patient reported outcomes* (PROs), poiché ovviamente, partendo dal principio di soggettività sopra enunciato, l’unico modo per poter valutare simili parametri è partire da strumenti in cui il paziente stesso esprime il proprio parere e descrive il proprio stato di salute. I questionari sulla HRQoL hanno lo scopo di cercare di standardizzare la raccolta di tali dati, cercando di limitare al massimo la perdita di informazioni derivante da tale processo.

STRUMENTI DI MISURA DELLA QUALITÀ DI VITA NELLA SM

Nella SM, come nelle altre patologie croniche, sono disponibili differenti strumenti per la raccolta di informazioni sulla HRQoL. Essi possono essere genericamente suddivisi in valutazioni dello stato generale di salute (come il

questionario SF-36) e in questionari specifici per patologia (nel caso della SM, il più diffuso è MSQoL-54). E' importante sottolineare la necessità di utilizzare un questionario per il quale sia stato svolto un rigoroso lavoro di validazione nella lingua italiana (ed in generale nell'idioma specifico per il Paese di utilizzo), poiché la attendibilità delle risposte varia in maniera molto significativa in relazione alla congruità della domanda.

FATTORI CHE INFLUENZANO LA QUALITÀ DI VITA

L'obiettivo principale di qualsiasi intervento è comunque quello di produrre un miglioramento nella qualità di vita del paziente affetto da SM, prevenendo lo sviluppo di disabilità legata alla malattia e mettendo in atto strategie differenti per garantire, a qualsiasi grado di disabilità, la massima autonomia possibile nell'esecuzione delle attività della vita quotidiana.

Fra tutti i fattori studiati nel corso degli anni, ve ne sono alcuni per i quali l'impatto sulla HRQoL è ormai definito: disabilità fisica (Miller et al. 2003), depressione (Benedict et al, 2005, Feinstein et al. 2007), fatica (Janardhan et al 2002), deficit cognitivo (Marrie et al 2003).

In letteratura non è tuttavia chiaro l'impatto di molti altri fattori psicologici sulla HRQoL; definire tale aspetto appare di grande importanza, considerando che il profilo psicologico rappresenta il vero elemento di soggettività di ogni individuo nel momento in cui deve confrontarsi con una patologia cronica come la SM.

MATERIALI E METODI

DISEGNO DI STUDIO

Il progetto è stato disegnato come uno studio cross-sectional, rivolto alla valutazione i fattori psicologici e sociali in grado di influenzare la percezione della HRQoL in pazienti afferenti al nostro Centro Sclerosi Multipla, presso l'Unità Operativa di Neurologia dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Sassari.

Tutti i pazienti reclutati hanno prestato il proprio consenso per la partecipazione allo studio, attraverso la firma di un modulo appositamente redatto.

Lo studio ha ricevuto l'approvazione del locale Comitato Etico (Comitato di Bioetica ASL di Sassari).

I criteri di esclusione prevedevano:

- Presenza di altre patologie croniche diverse dalla SM
- Presenza di ricadute e/o trattamento cortisonico nei 2 mesi precedenti
- Modifiche della terapia con DMD nei 6 mesi precedenti
- Diagnosi di depressione maggiore

I pazienti reclutati sono stati sottoposti a screening con test di Raven, per escludere assenza di deficit cognitivi che potessero condizionare la compilazione dei questionari. Il test di Raven (*Raven Coloured Progressive Matrices*, RCPM) è costituito da una serie di figure, con un particolare pattern, delle quali manca una parte. Il soggetto deve selezionare quale parte, fra le alternative fornite, è adatta a completare la figura di test. E' sostanzialmente uno strumento di valutazione dell'intelligenza non verbale, universalmente utilizzato per le ottime proprietà psicometriche e la semplicità d'uso; una delle caratteristiche che lo rendono particolarmente affidabile è il fatto di fornire risultati svincolati dai fattori culturali (Raven et al, 1998).

ANAMNESI E VALUTAZIONE DELLA DISABILITA'

Per tutti i pazienti reclutati sono stati raccolti i dati anamnestici utili ad inquadrare la SM ed eventuali patologie concomitanti.

Dopo valutazione obiettiva, a ogni paziente è stato attribuito un punteggio per la disabilità, misurata attraverso l'utilizzo dell'*Expanded Disability Status Scale* (EDSS).

L'EDSS è una scala clinica che fornisce per ogni paziente un punteggio relativo ai deficit neurologici causati dalla malattia (Kurtzke, 1983). Il punteggio 0 (zero) rappresenta l'assenza di qualsiasi segno clinico (esame neurologico nella norma), mentre il punteggio 10 identifica la morte causata da SM. I punteggi intermedi classificano livelli progressivamente ingravescenti di disabilità. In particolare, per i punteggi più bassi, l'EDSS risulta da una combinazione della compromissione dei diversi sistemi funzionali; l'EDSS 4 identifica invece il paziente che comincia ad avere una compromissione della capacità deambulatoria. Gli step successivi identificano la necessità di utilizzare un singolo appoggio per la deambulazione (EDSS 6), un doppio appoggio EDSS 6.5), fino alla condizione di paziente confinato alla sedia a rotelle (EDSS 7-7.5) o a letto (EDSS 8-9.5). EDSS 10 rappresenta decesso per SM.

La scala EDSS è utilizzata in maniera estesa nell'ambito della ricerca, nonostante le limitazioni sopra descritte (la progressione del punteggio si basa su valutazioni differenti).

VALUTAZIONE DEL PROFILO PSICOLOGICO

La valutazione degli aspetti psicologici è stata effettuata attraverso l'utilizzo della batteria di scale primarie del *Cognitive-Behavioural Assessment* (CBA).

Il CBA è costituito da un insieme di scale che permettono di valutare, attraverso le risposte del paziente, tutti i principali aspetti del profilo psicologico (Sanavio et al, 1997). La compilazione è facile e relativamente rapida, e per tale motivo viene utilizzato nella pratica clinica nell'ambito della prima valutazione di un paziente che afferisce a un servizio di psicologia. I risultati ottenuti nel CBA orientano poi il lavoro del professionista per successive valutazioni più approfondite di disturbi specifici.

Fra le schede incluse nel CBA, alcune di esse sono costituite da test precedentemente sviluppati per la valutazione di aree specifiche del profilo psicologico, e successivamente modificate per renderle di più rapida e semplice compilazione, cercando di mantenerne le proprietà.

Nel dettaglio, il CBA è costituito da 10 schede le cui caratteristiche principali sono descritte di seguito.

SCHEDA 1 E SCHEDA 4: RACCOLTA DATI ED ANAMNESI

Sono due schede autobiografiche, ovvero composte da una serie di domande utili a raccogliere la storia precedente (anamnesi) del soggetto, oltre a numerosi dati demografici e sociali. Lo sviluppo di cartelle autobiografiche in psicologia è un fenomeno che si è verificato piuttosto recentemente; l'obiettivo di tali strumenti non è ovviamente quello di sostituire il colloquio psicodiagnostico, ma di integrarlo e renderlo maggiormente efficiente. Spesso infatti il paziente gradisce alcune qualità di questo tipo di valutazione, in particolare il fatto di avere più tempo per elaborare le risposte e per riflettere sulle domande che vengono poste. In secondo luogo, molti argomenti che possono creare una difficoltà di risposta in quanto inerenti aspetti molto personali, possono essere affrontati in maniera efficiente, almeno in prima battuta, utilizzando il canale della scrittura.

Dal punto di vista della ricerca, le schede di questo tipo sono ovviamente preferibili rispetto agli appunti presi durante o successivamente ad un colloquio psicodiagnostico, perché possono fornire dati raccolti in modo standardizzato, e dunque più facilmente analizzabili. Le domande sono studiate in modo da ottenere questo obiettivo cercando di limitare al minimo la perdita di informazioni rispetto al colloquio (per quanto possibile).

All'interno del CBA, la scheda 1 contiene sostanzialmente i dati generali del paziente, oltre alla richiesta di una prima descrizione del problema che ha portato il paziente alla valutazione. La scheda 4 contiene invece domande che si riferiscono a:

- Storia educativa e scolastica
- Attuali condizioni di convivenza
- Relazioni affettive
- Vita sessuale
- Posizione lavorativa e grado di soddisfazione rispetto ad essa
- Abitudini di vita e cambiamenti recenti
- Attività sportive e ludiche
- Condizioni generali di salute, compresi problemi clinici attualmente presenti
- Abitudini alimentari ed eventuali aspetti voluttuari
- Sonno
- Eventuali problemi psicologici noti e trattamenti precedentemente effettuati
- Motivazione ad un eventuale trattamento psicologico

SCHEDA 2, 3, 10: VALUTAZIONE DELL'ANSIA

L'ansia può essere definita come una risposta normale, ed innata, alla presenza di una minaccia o all'assenza di persone o oggetti che assicurano e

“significano” sicurezza (Kandel, 1983). L’ansia adattativa, o fisiologia, è un fenomeno positivo, che prepara ad un potenziale pericolo; l’ansia disfunzionale, o patologica, è inappropriata rispetto al contesto, essendo spesso associata ad eventi neutri. La sintomatologia include una componente psichica (nervosismo, apprensione, insicurezza), neurovegetativa (ipersudorazione, dispnea, palpitazioni, vertigini, disturbi gastrointestinali) e motoria (tremoti, agitazione, contratture muscolari, ecc).

Storicamente, da oltre un secolo alcuni Autori hanno cominciato a suddividere l’ansia in condizione di stato (ovvero lo stato ansioso in un determinato momento) e l’ansia come tratto, relativamente stabile, di un individuo. Spielberger (1983) ha paragonato in passato la differenza fra i due tipi di ansia a quella che distingue l’energia cinetica che è presente in un determinato momento, rispetto ad una energia potenziale; in sostanza, il tratto ansioso più o meno marcato corrisponde alla attitudine a sviluppare uno stato di ansia in presenza di condizioni predisponenti (ovvero eventi e situazione particolarmente stressanti).

All’interno del CBA è stato inserito lo *State-Trait Anxiety Inventory* (STAI-X), secondo la versione italiana (Lazzari e Panchieri, 1980).

La Scheda 2 e la Scheda 10 valutano la presenza di ansia di stato, iniziale e finale. Lo stato ansioso può significativamente condizionare la capacità del soggetto di rispondere in maniera attendibile alle domande delle altre sezioni del CBA, e pertanto i soggetti che ottengono punteggi superiori al 95° percentile sono stati esclusi (cfr. risultati) dal nostro studio.

La Scheda 3 indaga invece la presenza e l’entità di un tratto ansioso, con il significato precedentemente delineato. L’ansia di tratto è una condizione che rimane sostanzialmente stabile nel corso del tempo, e rappresenta pertanto la valutazione di una caratteristica dell’individuo, che può condizionarne il comportamento e le scelte.

SCHEDA 5: QUESTIONARIO DELLA PERSONALITÀ

Il questionario della personalità di Eysenck (*Eysenck Personality Questionnaire*, EPQ) è inserito all'interno del CBA nella sua versione ridotta in lingua italiana (48 items).

Secondo la teoria di Eysenck (1946) la personalità di un individuo può essere “sintetizzata” attraverso la determinazione di tre distinti tratti: estroversione/introversione, nevroticismo e psicoticismo. La valutazione è completata dalla presenza di una scala di controllo (scala *Lie*) che riflette i livelli di desiderabilità sociale del soggetto.

La scala di estroversione (EPQ-E) descrive un continuum bipolare fra due estremi di personalità: una persona estroversa ha una predisposizione per una intensa vita sociale, partecipazione ad eventi, ricerca di sfide; è inoltre una persona impulsiva ed, in generale, ottimista. L'individuo introverso è invece una persona calma, tendenzialmente pessimista, che non ricerca particolari amicizie, se non quelle più intime; progetta prima di agire, ed è di norma una persona affidabile. E' importante sottolineare come in entrambi gli estremi non siano comprese caratteristiche necessariamente patologiche, ma semplicemente modi di affrontare le situazioni, e la vita in generale.

La scala di nevroticismo (EPQ-N) costituisce invece una valutazione di una intrinseca stabilità emotiva del soggetto. Punteggi elevati in tale scala delineano una persona emotivamente instabile, quindi ansiosa, preoccupata, di umore mutevole e che spesso soffre di insonnia. Anche in questo caso, però, la scala non è progettata per individuare una nevrosi patologica, ma per classificare un tratto della personalità (che può al massimo essere predisponente per lo sviluppo di patologia).

La scala P (psicoticismo, EPQ-P) rappresenta la dimensione di personalità più discussa, in quanto difficilmente definibile. In effetti, pazienti con punteggi

elevati in questa scala sono caratterizzati da comportamenti antisociali e, più in generale, ostili. Tale asocialità si manifesta nei freddi rapporti interpersonali e nell'aggressività anche nei confronti delle persone care. Anche in questo caso occorre sottolineare come la scala descriva un tratto di personalità non necessariamente patologico, anche se predisponente allo sviluppo di psicosi, in condizioni ambientali favorevoli.

SCHEDA 6: DISTURBI PSICOFISIOLOGICI

Indagano i disturbi che, nell'ambito del DSM-IV TR, sono categorizzati come somatoformi. Essi sono di difficile definizione e classificazione, ma comprendono in generale quadri caratterizzati da sintomi fisici (dolore, nausea, vertigini) che non sono riconducibili ad alterazioni somatiche o meccanismi fisiopatologici conosciuti; la diagnosi si basa anche sulla presenza di manifestazioni affettive e cognitive caratteristiche dei disturbi mentali.

La Scheda 6 comprende 30 items che indagano diverse possibili manifestazioni fisiche; un punteggio alto caratterizza in generale un soggetto con elevata attivazione generale, e ne quantifica le apprensioni sul suo stato di salute fisica. Il punteggio globale risente molto poco di eventuali condizioni mediche concomitanti (se per esempio un soggetto soffre di asma, tenderà a descrivere periodi in cui ha difficoltà a respirare, ma il singolo punteggio in questo ambito non influenza significativamente il punteggio medio globale). Ovviamente, i disturbi somatoformi (o secondo la dizione precedente, psicofisiologici) non possono essere visti come una entità separata dagli altri ambiti psicologici (ansia, depressione, personalità, ecc.) dai quali sono spesso influenzati.

SCHEDA 7: VALUTAZIONE DELLE PAURE

L'inventario delle Paure contenuto nel CBA permette di valutare, attraverso la risposta a 58 items, un punteggio globale di paure (una aspecifica condizione di paura generale) e cinque punteggi specifici, relativi a paure nei confronti di:

- calamità
- rifiuto sociale
- animali repellenti
- allontanamento
- sangue e procedure medico-chirurgiche

Per ogni item, il paziente deve scegliere fra 4 possibili opzioni in relazione al suo grado di paura rispetto ad una situazione specifica (da 0= per nulla a 4= moltissima).

SCHEDA 8: QUESTIONARIO DEPRESSIONE

La depressione viene generalmente inquadrata attraverso la presenza di sintomi di calo del tono dell'umore (tristezza, sensazione di sfiducia, anedonia), inibizione psicomotoria ed ideativa, ai quali si può abbinare il sentimento della colpa (REF).

La scheda sui disturbi depressivi inserita nel CBA è composta di 24 items, costruiti ex novo con l'obiettivo di avere a disposizione una scala breve, che non mostrasse sovrapposizione rispetto alle domande inserite nelle altre schede della batteria, e soprattutto che permettesse di evidenziare caratteristiche depressive di rilievo subclinico. Di conseguenza, il QD non è utile a discriminare la presenza e la gravità di depressione clinica, quanto piuttosto a stratificare i pazienti in base alla presenza di sintomi correlabili a calo del tono dell'umore, anche se essi non conducono a un disturbo clinicamente rilevante.

SCHEDA 9: MAUDSLEY OBSESSIVE-COMPULSIVE QUESTIONNAIRE, VERSIONE ITALIANA (MOCQ-R)

La Scheda 9 è utile per indagare la presenza di comportamenti ossessivi, associati o meno ad eventuali compulsioni. Essa si basa sul MOCQ, questionario redatto inizialmente in lingua inglese, e successivamente tradotto in italiano. Dopo traduzione, la scala è stata riesaminata per quanto riguarda i parametri di validità e consistenza, dal punto di vista globale e dei singoli item. Al termine del processo di validazione, è stato ottenuto il questionario definitivo, MOCQ-R, composto da 21 item che forniscono una misura globale della presenza di ossessioni/compulsioni, e stimano anche la presenza di comportamenti specifici, attraverso la presenza di tre sottoscale:

1. Controllo
2. Pulizia
3. Dubbi/ruminazioni

Anche in questo caso deve essere ribadito il concetto che riguarda tutte le schede del CBA: il MOCQ-R fornisce una descrizione della presenza di sintomi, non è costruito per dare indicazioni (o definire un *cut-off*) per la diagnosi di un quadro patologico.

VALUTAZIONE DELLA QUALITÀ DI VITA: SF-36

Per la valutazione della HRQoL è stato utilizzato il questionario SF-36, originariamente redatto in lingua inglese (Ware et al. 1993) e successivamente tradotto e validato in italiano (Apolone e Mosconi, 1998). Il questionario indaga diversi aspetti della qualità di vita del paziente, attraverso 36 item. I punteggi finali sono espressione di una percezione dello stato di salute dal punto di vista fisico (physical composite score, PCS) e mentale (mental composite score, MCS); sono inoltre presenti dei *subscores* per specifiche aree:

- Attività fisica (*physical functioning*, PF)
- Limitazioni del proprio ruolo legate a problemi di natura fisica (*role-
limitation, physical*, RP)
- Dolore fisico (*bodily pain*, BP)
- Salute in generale (*general health*, GH)
- Vitalità (*vitality*, VT)
- Attività sociali (*social functioning*, SF)
- Limitazioni del proprio ruolo legate a problemi di natura emotiva (*role-
limitation, emotional*, RE)
- Salute mentale (*mental health*, MH)

ANALISI STATISTICA

Per quanto riguarda le analisi descrittive delle variabili continue, sono state calcolate media, deviazione standard e test t per variabili indipendenti. Per la descrizione delle variabili categoriche è stato utilizzato numero, percentuale e test del chi-quadrato per analizzare eventuali differenze. Le modifiche dei punteggi della HRQoL in relazione alle diverse variabili psicologiche sono state testate attraverso l'utilizzo dell'analisi della varianza univariata (ANOVA), o della covarianza (ANCOVA) quando appropriato. Nell'analisi, i punteggi di HRQoL sono stati inseriti come variabili dipendenti, i punteggi relativi ai tratti psicologici come variabili indipendenti. I punteggi di SF-36 sono stati standardizzati rispetto a popolazione di riferimento, così come i dati relativi alla HRQoL; in entrambi i casi, i punteggi sono stati confrontati con i valori normativi attraverso l'utilizzo di *t-test* per campione unico. Il valore di significatività è stato considerato $p < 0.05$, test a due code.

Per tutta l'analisi statistica è stato utilizzato il software IBM SPSS, versione 21

RISULTATI

STATISTICHE DESCRITTIVE DELLA POPOLAZIONE

In totale, sono stati reclutati 253 pazienti (189 donne e 64 uomini) affetti da SM, presso il nostro Centro Sclerosi Multipla, U.O. Neurologia, AOU Sassari, ed hanno fornito il loro consenso informato per la partecipazione allo studio.

Attraverso l'utilizzo del test di Raven (RPCM) sono stati esclusi dallo studio 38 pazienti (33 uomini e 5 donne) che hanno ottenuto un punteggio corrispondente ad un QI inferiore a 69, al fine di ottenere una corretta compilazione dei questionari.

Fra i rimanenti 215 pazienti, 20 di loro hanno conseguito, nella compilazione del questionario sull'ansia di stato, un punteggio superiore al 95° percentile e sono stati dunque esclusi (come descritto in precedenza, un'eccessiva ansia al momento della compilazione del questionario comporta delle risposte non attendibili).

L'analisi statistica è stata dunque eseguita sui rimanenti 195 pazienti (52 uomini e 143 donne). Le caratteristiche della popolazione oggetto di studio sono elencate nella tabella 1.

Tabella 1. Caratteristiche demografiche e cliniche dei 195 pazienti inclusi nello studio

	N (%)	Media (DS)
Sesso		
Uomini	52 (26.7)	
Donne	143 (73.3)	
Età al momento dello studio (anni)		41.7 (10.2)
Uomini		42.8 (10.4)
Donne		41.3 (10.1)
Decorso clinico		
Ricadute-remissioni	164 (84.1)	
Secondariamente progressivo	26 (13.3)	
Primariamente progressivo		
Durata di malattia dall'esordio (anni)		13.3 (8.2)
Uomini		13.8 (9.5)
Donne		13.0 (7.8)
Durata di malattia dalla diagnosi (anni)		9.8 (6.6)
Uomini		10.1 (7.9)
Donne		9.7 (6.2)
EDSS		2.6 (1.6)
Uomini		2.7 (1.9)
Donne		2.6 (1.5)
Età media all'esordio (anni)		28.4 (8.7)
Uomini		28.9 (8.1)
Donne		28.2 (8.9)
Scolarità		
Nessuna	1 (0.5)	
Scuola elementare	11 (5.6)	
Scuola media	51 (26.2)	
Diploma	99 (50.8)	
Laurea	26 (13.3)	
Non noto	7 (3.6)	
Punteggio grezzo Matrici Progressive di Raven		32.1 (3.0)
Uomini		32.3 (3.7)
Donne		32.1 (2.7)

La risposta al questionario SF-36 è risultata completa nel 97.4% (190) dei pazienti. I punteggi di qualità di vita sono risultati ridotti rispetto alla popolazione normale (confronto effettuato utilizzando i dati normativi di

riferimento), eccetto le sottoscale del dolore fisico e della salute mentale. Tale dato è raffigurato nella Figura 1

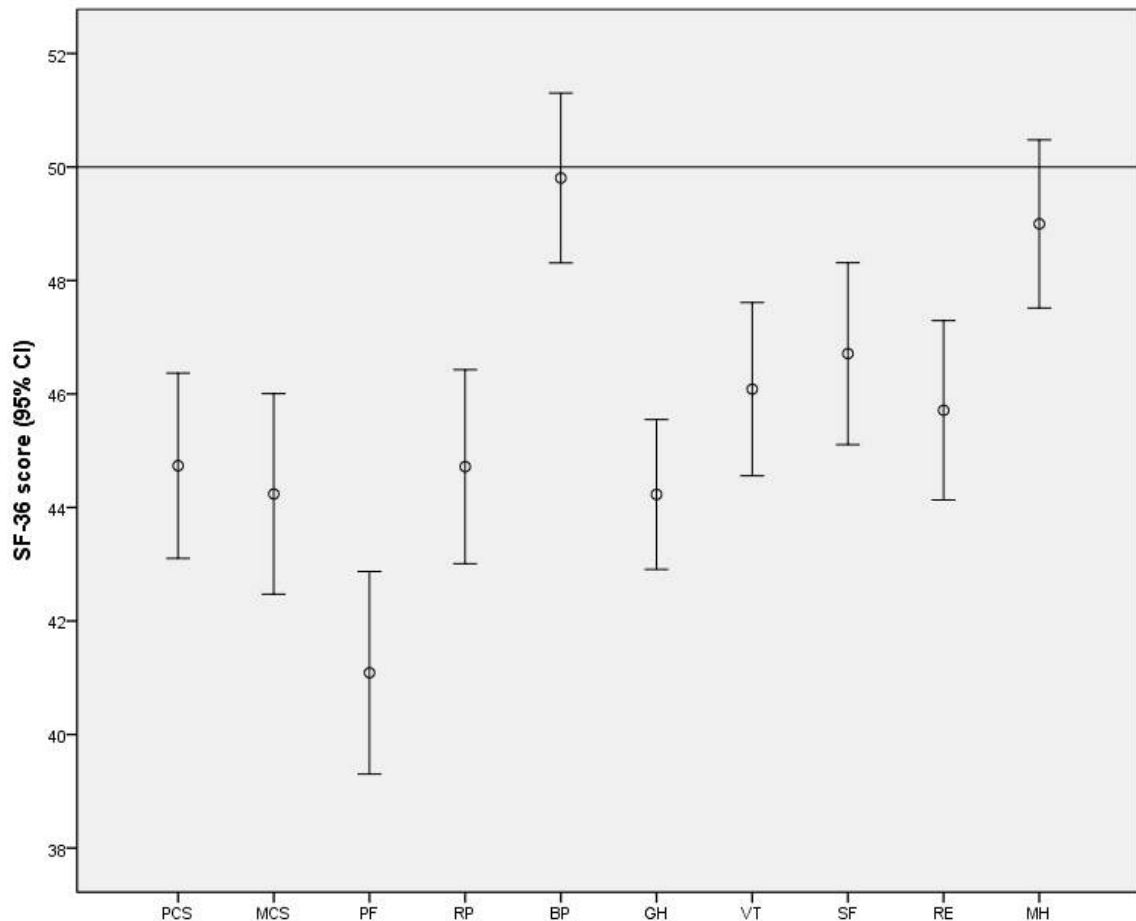


Figura 1. Punteggi medi standardizzati (intervallo di confidenza 95%) per ciascuna scala e sottoscala nei pazienti affetti da SM rispetto alla popolazione generale italiana (punteggio medio di 50); PCS=Physical Composite Score (Punteggio Fisico Globale), MCS= Mental Composite Score (Punteggio Mentale Globale, PF: PhysicalFunctioning (Funzionamento Fisico), RP: Rolelimitation-Physical (Limitazione Fisica), BP: BodilyPain (Dolore Fisico), GH: General Health (Salute Generale), VT: Vitality (Vitalità); SF: Social Functioning (Funzionamento Sociale); RE: Rolelimitation-Emotional (Limitazione dal punto di vista Emotivo), MH: MentalHealth (Salute Mentale)

Non sono state osservate differenze significative, per quanto riguarda i punteggi di Qualità di Vita, fra uomini e donne, fatta eccezione per il punteggio MCS (donne: 42.8, uomini 48.6, $p=0.004$).

SCALA 3: ANSIA DI TRATTO

Per quanto riguarda la scheda 3 del questionario, utile per la valutazione della presenza di un tratto ansioso, il punteggio medio standardizzato del nostro campione è risultato essere di 50.7 (DS 11.6), non significativamente differenze rispetto alla popolazione generale.

I nostri dati evidenziano un impatto della variabile sulla qualità di vita, nell'ambito di diversi punteggi. L'analisi è stata successivamente ripetuta inserendo nel mondo altri due fattori, quali l'EDSS e il punteggio relativo alla depressione, per i quali è noto l'impatto sulla qualità di vita nei pazienti affetti da SM. I risultati dell'analisi con l'utilizzo della sola variabile ansia di tratto e dopo l'inserimento delle covariate depressione ed EDSS sono riportate rispettivamente nella Tabella 2 e nella Tabella 3.

Tabella 2

	Ansia di tratto
PCS	0.30 ($p=0.01$)
MCS	0.59 ($p<0.0001$)
PF	ns
RP	ns
BP	ns
GH	ns
VT	0.39 ($p=0.01$)
SF	0.39 ($p=0.001$)
RE	0.22 ($p=0.039$)
MH	0.21 ($p=0.046$)

Tabella 3

	Ansia di tratto
PCS	0.42 (p=0.001)
MCS	0.59 (p<0.0001)
PF	0.31 (p=0.01)
RP	0.27 (p=0.022)
BP	0.026 (p=0.03)
GH	ns
VT	0.46 (p=0.0002)
SF	0.41 (p=0.001)
RE	0.27 (p=0.022)
MH	0.27 (p=0.023)

Covariate: EDSS, Q.Depressione (QD)

SCALA 5: QUESTIONARIO DELLA PERSONALITÀ DI EYSENCK (EYSENCK PERSONALITY QUESTIONNAIRE, EPQ)

Il confronto con la popolazione generale non mostra differenze significative per quanto riguarda i punteggi delle singole scale di personalità. Confrontando i punteggi stratificati per sesso, emerge una differenza fra uomini e donne nel punteggio della scala EPQ-L (Figura 2)

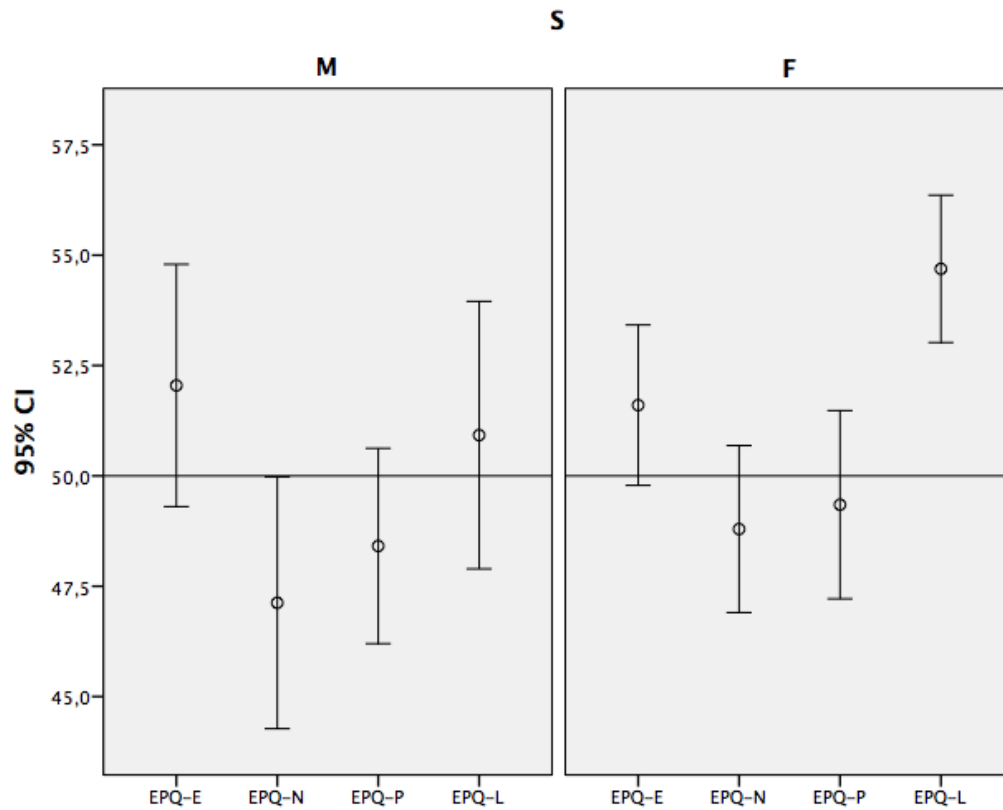


Figura 2. Punteggi medi standardizzati divisi per sesso (intervallo di confidenza 95%) per ogni tratto di personalità nei pazienti affetti da SM rispetto alla popolazione generale italiana

L'analisi dei dati ha mostrato come vi sia una associazione fra singoli tratti di personalità e punteggi di qualità di vita ottenuti con il questionario SF-36, come illustrato nella Tabella 4.

Tabella 4 Coefficienti di regressione (*) fra punteggi della scala SF-36 (punteggi complessivi fisico e mentale e sottoscale) e sottoscale EPQ in pazienti SM (n=195)

	PCS	MCS	PF	RP	BP	GH	VT	SF	RE	MH
Estroversione	0.34 (p<0.0001)	0.43 (p<0.0001)	ns	ns	0.14 (p=0.028)	ns	0.14 (p=0.025)	0.18 (p=0.008)	ns	ns
Neuroticismo	0.38 (p<0.0001)	0.48 (p<0.0001)	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
Psicoticismo	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns

(*) corretto per sesso, età, EDSS, depressione

SCALA 6 (DISTURBI PSICOSOMATICI)

Anche nel caso della scala riguarda i disturbi psicosomatici, derivante dal questionario psicofisiologico (Scala 6 del CBA), i punteggi conseguiti dai pazienti del nostro campione non si differenziano rispetto alla popolazione generale, con un punteggio medio di 51.1 (DS 12.1). Non si osservano inoltre significative differenze fra i punteggi conseguiti dagli uomini rispetto alle donne.

L'ANOVA ha evidenziato una associazione fra punteggio ottenuto al Questionario Psicofisiologico e la percezione della qualità di vita dal punto di vista fisico (PCS, r quadrato corretto 0.25, $p=0.024$). Per tutte le altre scale, l'associazione non è significativa.

SCHEDA 7: QUESTIONARIO DELLE PAURE (IP-7)

Nel nostro campione, i risultati relativi all'Inventario delle Paure mostrano punteggi significativamente più bassi, nei pazienti SM, rispetto ai valori di riferimento ricavati dalla popolazione normale ($p < 0.001$, Figura 3)

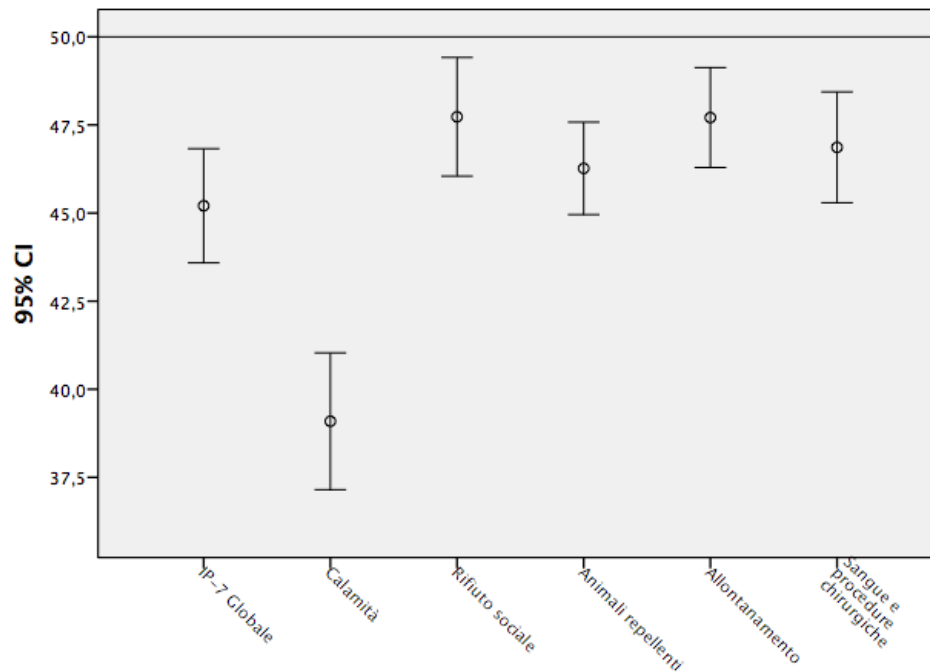


Figura 3. Punteggi medi standardizzati (intervallo di confidenza 95%) per ogni punteggio relativo a IP-7 nei pazienti affetti da SM rispetto alla popolazione generale italiana

L'analisi dell'associazione fra i punteggi relativi alle paure e i punteggi di qualità di vita non ha mostrato, in generale, un significativo impatto di questa variabile psicologica sulla percezione della HRQoL. L'unica eccezione a tale affermazione è il significativo impatto sulla percezione dello stato di salute fisico (PCS) da parte del punteggio della sottoscala 4, relativa alla paura dell'allontanamento delle persone care (r quadrato corretto=0.12, $p=0.049$).

SCHEDA 8: QUESTIONARIO SULLA DEPRESSIONE

L'analisi dei dati su 195 pazienti ha evidenziato come il punteggio di depressione sia più elevato nei pazienti rispetto alla popolazione generale; il valore medio standardizzato è infatti di 56.6 (DS 10.1), $p<0.0001$. Non si è osservata nessuna differenza significativa fra uomini e donne.

Il tratto depressivo ha un impatto significativo rispetto alla percezione della HRQoL, come evidenziato nella tabella X

Tabella 5. Valori di R quadrato corretto per ANOVA, Questionario Depressione

	Ansia di tratto
PCS	0.30 (p=0.0001)
MCS	0.46 (p<0.0001)
PF	0.15 (p=0.032)
RP	0.22 (p=0.002)
BP	ns
GH	ns
VT	0.20 (p=0.006)
SF	0.24 (p=0.001)
RE	ns
MH	0.16 (p=0.021)

SCHEDA 9: MOCQ-R

L'analisi dei dati ottenuti dalla compilazione della Scheda 9 ha messo in evidenza che i pazienti SM tendono a riferire meno sintomi riferibili a ossessioni/compulsioni rispetto alla popolazione normativa di riferimento, come rappresentato in Figura 4

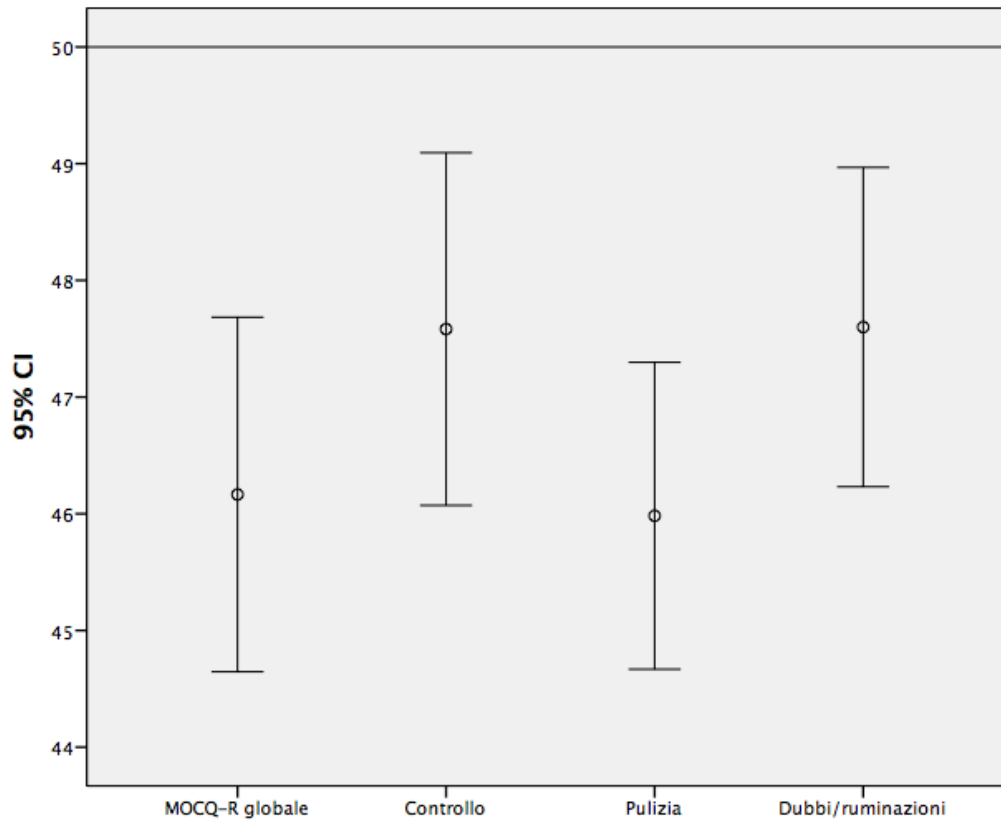


Figura 4. Medie (intervalli di confidenza) per valori standardizzati rispetto a popolazione normativa di riferimento

Nella Tabella 6 sono invece riportate le associazioni fra punteggi MOCQ-R e percezione della HRQoL nel nostro campione di pazienti. Mentre non si rilevano significative associazioni fra punteggio globale e qualità di vita, si può osservare un significativo impatto per quanto riguarda la scala “dubbi e ruminazioni”, non soltanto per gli score globali, ma anche per i subscores.

Tabella 6

	PCS	MCS	PF	RP	BP	GH	VT	SF	RE	MH
MOCQ-R Globale	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
Controllo	0.17 (p=0.004)	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
Pulizia	0.10 (p=0.026)	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
Dubbi e ruminazioni	0.13 (p=0.001)	0.23 (p<0.001)	0.10 (p=0.005)	ns	ns	ns	0.08 (p=0.022)	0.14 (p=0.001)	0.14 (p<0.001)	0.08 (p=0.018)

FATTORI DETERMINANTI LA PERCEZIONE DELLA QUALITÀ DI VITA IN PWMS CON BASSA DISABILITÀ

In una fase successiva dell'elaborazione dei risultati, l'attenzione è stata rivolta ad un gruppo di pazienti nei quali la disabilità legata alla malattia è nulla o molto bassa. Tale gruppo è rappresentato dai soggetti il cui punteggio EDSS è uguale o inferiore a 2.

Nella Tabella 7 sono rappresentate le caratteristiche demografiche e cliniche degli 88 pazienti inclusi nell'analisi.

Tabella 7. Caratteristiche demografiche e cliniche di n.88 pazienti a bassa disabilità

	N (%)	Media (ds)
Sesso		
Uomini	21 (23.9)	
Donne	67 (76.1)	
Età al momento dell'inclusione (anni)		38.5 (9.5)
Uomini		38.4 (9.8)
Donne		38.5 (9.4)
Durata di malattia dall'esordio (anni)		10.3 (7.5)
Uomini		9.4 (8.0)
Donne		10.6 (7.4)
Durata di malattia dalla diagnosi (anni)		7.4 (5.6)
Uomini		7.5 (6.7)
Donne		7.4 (5.3)
EDSS		1.3 (0.7)
Uomini		0.9 (0.7)
Donne		1.4 (0.6)
Scolarità		
Nessuna	1 (1.1)	
Elementari	4 (4.5)	
Medie	24 (27.3)	
Diploma superiore	41 (46.6)	
Laurea	12 (13.6)	
Non noto	6 (6.8)	
Punteggi medi RCPM		32.1 (3.6)
Uomini		32.2 (4.9)
Donne		32.1 (3.2)
Partner		

Si	66 (75.0)
No	20 (22.7)
Non noto	2 (2.3)
<hr/>	
Disturbisessuali	
SI	50 (56.8)
No	29 (33.0)
Non noto	9 (10.2)
<hr/>	
Presenza di dolore	
Si	37 (42.0)
No	49 (55.7)
Non noto	2 (2.3)
<hr/>	

L'analisi dei dati ha evidenziato un significativo impatto delle singole variabili psicologiche sui punteggi complessivi di HRQoL, sia dal punto di vista fisico e mentale, come evidenziato in Tabella 8

Tabella 8 Associazione fra variabili psicologiche e scoresHRQoL (p values)

		PCS	MCS
Ansia di tratto		ns	0.022
Personalità	Estroversione	0.044	Ns
	Neuroticismo	ns	<0.001
	Psicoticismo	ns	Ns
Disturbipsicofisiologici		0.036	Ns
Inventariodellepaure	Globale	0.046	ns
	Calamità	ns	ns
	Rifiutosociale	ns	ns
	Animalirepellenti	ns	ns
	Allontanamento	ns	ns
	Sangue, interventichirurgici	ns	ns
	Depressione	0.004	0.001
Trattoossessivo-compulsivo	Globale	ns	ns
	Controllo	ns	Ns
	Pulizia	ns	ns
	Dubbi e ruminazioni	ns	0.005

DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

La SM è una patologia ad elevato impatto sociale, poiché esordisce in un periodo della vita in cui le persone sono nel pieno della loro attività. Essa ha inoltre un decorso imprevedibile, ma porta in una notevole percentuale di pazienti ad un significativo grado di disabilità. Il decorso della malattia può essere modificato soltanto attraverso l'utilizzo di farmaci che agiscono sul sistema immunitario, che hanno costi considerevoli ed una efficacia limitata e anche in questo caso scarsamente prevedibile.

In tale contesto, spesso la persona affetta da SM vive in una costante incertezza, che condiziona notevolmente i meccanismi di *coping* e la pianificazione del futuro; bisogna infatti considerare che la tipologia di paziente è spesso una donna in età fertile, che può manifestare l'esigenza di programmare una o più gravidanze.

In ambito economico-sanitario, la disabilità precoce a cui molti pazienti vanno incontro rappresenta un ulteriore costo, sia in termini di eventuali trattamenti riabilitativi che per quanto riguarda la prescrizione di ausili, eliminazione di barriere architettoniche, perdita di giornate lavorative o della stessa attività.

L'efficacia dei farmaci o di qualsiasi altra strategia di intervento è stata storicamente valutata attraverso l'utilizzo di parametri clinici (numero di ricadute, presenza di lesioni alla RM, EDSS, test motori). Negli ultimi anni hanno invece assunto importanza gli *outcome* basati sulla percezione del paziente del proprio stato di salute, intesi come valutazione della propria qualità di vita, sotto diversi aspetti. Questo tipo di variabile è difficilmente quantificabile e standardizzabile, in quanto, cercando di schematizzare ciò che il paziente riporta, vengono perdute inevitabilmente alcune informazioni.

Nel campo dei PROs, il paziente è l'unica fonte di informazione; per tale ragione, assume ovviamente importanza fondamentale il suo profilo psicologico, sia per quanto riguarda i suoi tratti distintivi e, in un certo modo, stabili nel tempo, sia eventuali importanti esperienze di vita, che condizionano inevitabilmente la sua percezione e i suoi bisogni in termini di salute. Il presente studio aveva quindi l'obiettivo di utilizzare uno strumento di facile compilazione, che in un tempo relativamente breve permettesse di inquadrare il paziente dal punto di vista psicologico. La compilazione del questionario CBA, ed i risultati che esso fornisce, non hanno la finalità di sostituire il colloquio psicodiagnostico, che continua a mantenere una importanza ben superiore in relazione alla possibilità di diagnosticare, ed eventualmente trattare, degli elementi psicopatologici che possono insorgere nell'ambito di una patologia cronica. La possibilità di convertire in punteggio le principali variabili psicologiche ha però l'indubbio vantaggio di poter contare su una rilevazione standardizzata ai fini della ricerca.

Per quanto concerne la valutazione della qualità di vita, è stato scelto come strumento l'SF-36, che, come descritto in precedenza, non è un questionario specifico per patologia, ma viene estesamente utilizzato in diversi ambiti della medicina. Tale scelta è stata fatta nell'ottica di avere la possibilità di rendere i nostri risultati confrontabili con altri studi dello stesso tipo, condotti in pazienti affetti da altre patologie croniche, non soltanto in ambito neurologico.

L'intera batteria di valutazione inserita all'interno del protocollo di studio (CBA, SF-36) richiedeva un minimo livello di capacità intellettiva per poter rispondere in maniera affidabile a tutte le domande poste; per tale motivo, si è ritenuto necessario effettuare uno screening dei pazienti attraverso il test di Raven, ed escludere tutti quelli che non riuscissero a raggiungere un punteggio superiore a quello corrispondente ad un Q.I. di 69. Gli altri criteri

di esclusione erano sostanzialmente indirizzati a selezionare pazienti con un quadro di malattia stabile, al fine di poter studiare uno stato psicologico, e non la condizione successiva ad un cambiamento nell'ambito della malattia, costituito ad esempio da una ricaduta clinica recente o ad una modifica della terapia in atto. Per quanto riguarda l'aspetto farmacologico, ogni principio attivo utilizzato ha inoltre degli effetti indesiderati distinti, ed anche questo aspetto poteva costituire un *bias* nella valutazione della percezione della qualità di vita. Dal punto di vista psichiatrico, abbiamo ritenuto necessario invece escludere i pazienti con patologia mentale diagnosticata ed in atto, con particolare riferimento alla depressione maggiore.

Sempre nell'ambito della valutazione iniziale, è stata scelta, per la valutazione della disabilità, la scala EDSS, che presenta certamente dei limiti soprattutto dal punto di vista scientifico; per gli obiettivi dello studio era comunque importante avere una quantificazione del deficit neurologico standardizzata ed universalmente riconosciuta, e che permettesse di distinguere pazienti con disabilità grave o modesta.

Nell'analisi statistica sono stati inseriti, dopo gli screening sopra descritti, 215 pazienti, tra i quali sono stati poi individuati 20 soggetti che avevano un punteggio di ansia di stato superiore al 95° percentile. Come indicato dagli stessi autori del CBA, una ansia di stato molto elevata condiziona in maniera significativa la capacità di risposta del paziente. Nel nostro caso era fondamentale una adeguata selezione dei pazienti, per evitare la presenza di ulteriori *bias* all'interno della valutazione fatta interamente con questionari autocompilati. Tutti i risultati dello studio sono quindi stati ricavati da un totale di 195 pazienti.

Nell'ambito delle statistiche descrittive, è emerso un rapporto F:M=2.75:1, quindi sostanzialmente paragonabile ai dati di prevalenza della SM disponibili in letteratura. Non si è comunque rilevata nessuna differenza fra i due sessi

per quanto riguarda l'età, la durata di malattia, la scolarità, la disabilità ed il livello cognitivo.

I punteggi di qualità di vita sono risultati ridotti rispetto alla popolazione normale, fatta eccezione per due subscores (Dolore Fisico, Salute Mentale). Anche in questo caso non si sono rilevate differenze significative fra uomini e donne, fatta eccezione per il punteggio mentale globale (MCS): secondo i nostri dati, come riportato in precedenza, in questo ambito le donne percepiscono un livello di qualità di vita mediamente inferiore.

In relazione al primo aspetto psicologico preso in esame all'interno del CBA, l'ansia di tratto, il nostro campione ha ottenuto un punteggio medio sostanzialmente uguale rispetto alla popolazione italiana di riferimento; ciò evidenzia il fatto che il tratto ansioso indagato è espressione di una caratteristica stabile dell'individuo, e non viene influenzato dalla presenza di una patologia come la SM. L'analisi dei dati ha evidenziato una significativa associazione fra elevati punteggi di ansia di tratto e peggioramento della percezione della qualità di vita. Tale associazione viene mantenuta, ed in certi casi si rafforza, se vengono inserite, come covariate, nel modello di analisi due fattori quali EDSS e depressione, il cui impatto sulla HRQoL è stato descritto in diversi studi. Il motivo per il quale l'aumento dell'ansia di tratto abbia una influenza sulla HRQoL è probabilmente da ricercare nel fatto che le persone con elevata ansia costituzionale abbiano una maggiore tendenza a sviluppare stati ansiosi nelle occasioni in cui siano presenti eventi stressanti, come quelli che si possono presentare nel corso di una patologia come la SM. Inoltre, lo stato ansioso potrebbe influenzare anche le strategie di *coping* nei confronti di una malattia il cui decorso è per molti versi imprevedibile.

Per quanto riguarda le scale di personalità, è stata già descritta in letteratura l'influenza che alcuni tratti propri di ogni individuo possono avere sulla qualità di vita in patologie croniche (Dubayova et al. 2009, Samartzis et al.

2014). Nel nostro studio, i punteggi conseguiti dai pazienti per i singoli tratti di personalità non hanno evidenziato differenze rispetto alla popolazione di riferimento; anche in questo caso, il dato supporta la descrizione iniziale dei tratti di personalità come caratteristiche intrinseche della persona, che si consolidano dalla nascita ai primi anni di vita e sono successivamente poco modificabili da eventi anche significativi come una diagnosi di SM e relative conseguenze.

Nell'ambito della SM, è stato già evidenziato come i tratti di personalità possano influenzare le strategie di *coping* del paziente (Goretti et al. 2009). I nostri dati mostrano come la percezione della qualità di vita sia migliore nei soggetti estroversi e con bassi livelli di nevroticismo. Per quanto riguarda l'estroversione, tale risultato può avere due differenti chiavi di lettura: il paziente estroverso tende senza dubbio ad avere un miglior tessuto sociale, a circondarsi di persone e ad accettare più facilmente, e con maggiore ottimismo, qualsiasi cambiamento. D'altra parte, il nostro dato potrebbe essere anche messo in relazione con un approccio in generale più superficiale rispetto alla vita in generale, ed alla malattia in particolare, con conseguente minore attenzione e riflessione sulle limitazioni derivate dalla disabilità. Per quanto riguarda il nevroticismo, è un tratto che è stato ridefinito dallo stesso autore "emozionabilità", e riflette la tendenza ad instabilità emotiva; tale caratteristica ha probabilmente un impatto negativo su una persona che deve confrontarsi con una malattia dal decorso imprevedibile, per il quale sarebbe invece richiesto un grande equilibrio.

Riguardo ai dati ottenuti per la Scheda 6, relativa ai disturbi psicosomatici, essi mettono in evidenza una associazione fra peggiore percezione della HRQoL dal punto di vista fisico ed alti punteggi in questa scala. E' possibile ipotizzare che questa categoria di pazienti sia particolarmente sensibile ai disturbi fisici, al punto di trasferire sul piano somatico le situazioni di disagio

correlate alla malattia. Per tale motivo, il paziente percepisce probabilmente maggiori problematiche relative al suo stato di disabilità, e tende a valutare negativamente la sua qualità di vita sotto questo aspetto. Sia per quanto riguarda le paure (fobie) di diverso tipo, sia relativamente a possibili comportamenti ossessivi, i pazienti del nostro studio hanno mostrato punteggi inferiori rispetto alla popolazione generale. Questo dato è difficilmente spiegabile, ma è verosimile che il paziente sia psicologicamente molto orientato verso la percezione delle paure e delle problematiche relative alla SM, e tenda a preoccuparsi in maniera inferiore rispetto a paure differenti da quelle strettamente connesse alla patologia di base. Una spiegazione a parte merita invece la diminuzione della paura nei confronti del sangue, probabilmente legata al continuo accesso in ambiente ospedaliero che ridimensiona questo tipo di fobia specifica.

Dall'analisi dei nostri dati emerge inoltre che la HRQoL è influenzata dalla paura dell'allontanamento delle persone care; tale aspetto potrebbe essere legato al fatto che il paziente ritiene di avere bisogno, nel presente e nel futuro, dell'assistenza delle altre persone in relazione alla disabilità, e quindi percepisce con angoscia la possibile mancanza di aiuto. Dal punto di vista dei comportamenti ossessivi, nel nostro gruppo di pazienti sembrerebbe essere evidente una associazione fra la presenza di dubbi e ruminazioni e una peggiore percezione della qualità di vita; in questi casi, i pazienti che tendono ad avere questo tipo di pensiero ossessivo vengono probabilmente messi in crisi dalla presenza di dubbi in relazione al loro stato di salute, con la conseguente tendenza a percepirlo come peggiore.

Infine, i nostri dati confermano gli studi già presenti in letteratura sull'impatto negativo dei sintomi di depressione sulla percezione della HRQoL; è interessante notare come, a differenza di altre scale, il questionario sulla depressione del CBA sia studiato per valutare anche problematiche di tipo

subclinico. L'impatto di questa variabile psicologica sulla qualità di vita è dunque presente non soltanto quando è espressione di un chiaro quadro patologico, ma anche se fa semplicemente parte dei tratti caratteriali dell'individuo/paziente.

Complessivamente, il nostro studio ha mostrato che i singoli tratti, e quindi più in generale il profilo psicologico di un individuo nel suo insieme, possono influenzare in maniera significativa la percezione della qualità di vita. Tale associazione è mantenuta anche in pazienti con basso livello di disabilità.

I nostri dati suggeriscono quindi che, sul piano clinico, il benessere psicologico del paziente è determinante per la qualità di vita. L'eventuale presenza di disagio deve essere costantemente valutata e, se necessario, trattata.

Nell'ambito della ricerca, inoltre, tutti gli studi sulla qualità di vita dovrebbero prevedere una valutazione di tali aspetti, in quanto essi potrebbero agire da fattori di confondimento.

BIBLIOGRAFIA

1. Alonso A, Hernán MA. Temporal trends in the incidence of multiple sclerosis: A systematic review. *Neurology* 2008; 71(2): 129-135.
2. Apolone G e Mosconi P. The Italian SF-36 Health Survey: translation, validation and norming. *J ClinEpidemiol.* 1998; 51: 1025–1036.
3. Ascherio A, Munch M. Epstein-Barr virus and multiple sclerosis. *Epidemiology.* 2000; 11(2): 220-4.
4. Benedict RHB, Wahlig E, Bakshi R, et al. Predicting quality of life in multiple sclerosis: Accounting for physical disability, fatigue, cognition, mood disorder, personality and behaviour change *J Neurol Sci.* 2005; 231: 29–34.
5. Calabrese M, Agosta F, Rinaldi F, et al. Cortical lesions and atrophy associated with cognitive impairment in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Arch Neurol.* 2009; 66: 1144–50.
6. Cella D. Measuring quality of life in palliative care. *Seminars in Oncology.* 1995; 22: 73–81.
7. Chiaravalloti ND, DeLuca J. Cognitive impairment in multiple sclerosis. *Lancet Neurology.* 2008; 7(12): 1139–1151.
8. Compston A and Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet* 2008; 372: 1502–1517.
9. Confavreaux C, Vukusic S, Adeleine P. Early clinical predictors and progression of irreversible disability in multiple sclerosis: an amnesic process. *Brain.* 2003; 126: 770–782.
10. Confavreaux C, Vukusic S. Natural history of multiple sclerosis: a unifying concept. *Brain.* 2006; 129(Pt 3):606–16.

11. deSèze M, Ruffion A, Denys P, et al. The neurogenic bladder in multiple sclerosis review of the literature and proposal of management guidelines. *MultScler.* 2007; 13: 915–928.
12. Dubayova T, Nagyova I, Havlikova E, et al. Neuroticism and extraversion in association with quality of life in patients with Parkinson's disease. *Qual Life Res* 2009; 18: 33–42.
13. Engell T. A clinical patho-anatomical study of clinically silent multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand.* 1989; 79(5): 428-30.
14. Eysenck HJ. The measurement of personality (Resume). *Proc R Soc Med* 1946; 40: 75–80
15. Feinstein A. Neuropsychiatric syndromes associated with multiple sclerosis. *J Neurol.* 2007; 254: II73–II76.
16. Gelfand JM. Multiple sclerosis: diagnosis, differential diagnosis, and clinical presentation. *Handb Clin Neurol.* 2014; 122: 269-90.
17. Goodin DS. The epidemiology of multiple sclerosis: insights to disease pathogenesis. *Handb Clin Neurol.* 2014; 122: 231-66.
18. Goretti B, Portaccio E, Zipoli V, et al. Coping strategies, psychological variables and their relationship with quality of life in multiple sclerosis. *Neurol Sci.* 2009; 30: 15–20.
19. Hauser SL, Waubant E, Arnold DL, et al. B-cell depletion with rituximab in relapsing-remitting multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2008; 358: 676–88.
20. International Multiple Sclerosis Genetics Consortium (IMSGC), Beecham AH, Patsopoulos NA, et al. Analysis of immune-related loci identifies 48 new susceptibility variants for multiple sclerosis. *Nature genetics.* 2013; 45(11): 10.1038/ng.2770.

21. Janardhan V, Bakshi R. Quality of life in patients with multiple sclerosis: the impact of fatigue and depression. *J Neurol Sci.* 2002; 205: 51–58.
22. Kandel ER. From metapsychology to molecular biology : explorations into the nature of anxiety. *American Journal of Psychiatry.* 1983; 140: 1277–1293.
23. Kappos L, Li D, Calabresi PA, O'Connor P, et al. Ocrelizumab in relapsing-remitting multiple sclerosis: a phase 2, randomised, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet.* 2011; 378: 1779–87.
24. Kebir H., Kreymborg K., Ifergan I., et al. Human TH17 lymphocytes promote blood-brain barrier disruption and central nervous system inflammation. *Nature Medicine.* 2007; 13(10): 1173–1175.
25. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: An Expanded Disability Status Scale (EDSS). *Neurology* 1983; 33: 1444–1452.
26. Lazzari R, Panchieri P. S.T.A.I. Questionario di autovalutazione dell'ansia di stato e di tratto. Firenze: OrganizzazioniSpeciali, 1980.
27. Levin LI, Munger KL, O'Reilly EJ, et al. Primary Infection with the Epstein-Barr Virus and Risk of Multiple Sclerosis. *Annals of neurology.* 2010; 67(6): 824-830.
28. Lincoln MR, Montpetit A, Cader MZ, et al. A predominant role for the HLA class II region in the association of the MHC region with multiple sclerosis. *Nat Genet.* 2005; 37: 1108-12.
29. Lucchinetti C, Bruck W, Parisi J, et al. Heterogeneity of multiple sclerosis lesions: implications for the pathogenesis of demyelination. *Ann Neurol.* 2000; 47: 707–717.

30. Marrie RA, Miller DM, Chelune GJ, et al. Validity and reliability of the MSQLI in cognitively impaired patients with multiple sclerosis. *MultScler* 2003; 9: 621–626.
31. Miller DM, Rudick RA, Baier M, et al. Factors that predict health-related quality of life in patients with relapsing–remitting multiple sclerosis. *MultScler*. 2003; 9: 1– 5.
32. Mokry LE, Ross S, Ahmad OS, et al. Vitamin D and Risk of Multiple Sclerosis: A Mendelian Randomization Study. *PLoS Med*. 2015;12(8):e1001866
33. Nielsen NM, Westergaard T, Rostgaard K, et al. Familial risk of multiple sclerosis: A nationwide cohort study *Am J Epidemiol*. 2005; 162: 774–778
34. Okuda DT, Mowry EM, Beheshtian A, et al. Incidental MRI anomalies suggestive of multiple sclerosis: the radiologically isolated syndrome. *Neurology* 2009; 72: 800-805.
35. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald criteria. *Annals of Neurology*. 2011; 69(2):292-302.
36. Pugliatti M, Sotgiu S, Rosati G. The worldwide prevalence of multiple sclerosis. *ClinNeurolNeurosurg*. 2002; 104: 182–191.
37. Pugliatti M, Sotgiu S, Solinas G, et al. Multiple sclerosis epidemiology in Sardinia: evidence for a true increasing risk. *ActaNeurol Scand*. 2001; 103: 20–26.
38. Pugliatti M, Sotgiu S, Solinas G, et al. Multiple sclerosis prevalence among Sardinians: further evidence against the latitude gradient theory. *Neurol Sci*. 2001; 22(2): 163–5.
39. Ramagopalan and Sadovnick AD. Epidemiology of multiple sclerosis. *NeurolClin*. 2011; 29(2): 207-217

40. Raven JC, Court JH e Raven J. Manual for Raven's Coloured Progressive Matrices and Vocabulary Scales. *Oxford: Oxford Psychologists Press*, 1998.
41. Salzer J, Hallmans G, Nyström M, et al. Vitamin D as a protective factor in multiple sclerosis. *Neurology* 2012; 79: 2140–2145
42. Samartzis L, Dimopoulos S, Manetos C, et al. Neuroticism personality trait is associated with Quality of Life in patients with Chronic Heart Failure. *World J Cardiol.* 2014; 6: 1113–1121.
43. Sanavio E, Bertolotti G, Michielin P, et al. Cognitive Behavioural Assessment 2.0 (Italian version). Firenze: Organizzazioni Speciali, 1997.
44. Spielberger CD, Gorsuch RL e Lushene RE. The State-Trait Anxiety Inventory (STAI) Test Manual for Form X. Palo Alto: Consulting Psychologist Press, 1970.
45. Swingler RJ, Compston DA. The morbidity of multiple sclerosis. *Q J Med.* 1992; 83: 325–337.
46. Testa MA, Simonson DC. Assessment of quality-of-life outcomes. *N Engl J Med.* 1996; 334: 835–840.
47. Tremlett H, Zhao Y, Devonshire V. Natural history of secondary progressive multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis.* 2008; 14: 314–324.
48. Ware JE. SF-36 Health Survey. Manual and interpretation guide. Boston: Health Institute, New England Medical Center, 1993.
49. Weiner HL. Multiple sclerosis is an inflammatory T-cell-mediated autoimmune disease. *Arch Neurol.* 2004; 61:1613–1615.