

Tesi di dottorato in Scienze dell'Invecchiamento e della Rigenerazione Tissutale, di Simone Migliore, discussa presso l'Università Campus Bio-Medico di Roma in data 13/5/2015. La disseminazione e la riproduzione di questo documento sono consentite per scopi di didattica e ricerca, a condizione che ne venga citata la fonte.



UNIVERSITA' CAMPUS BIO-MEDICO DI ROMA

Dottorato di ricerca in Scienze dell'invecchiamento e della
rigenerazione tissutale.
XXVII ciclo - Anno 2012

**Studio delle funzioni prefrontali in pazienti con sclerosi multipla
cognitivamente integri: un approccio neuropsicofisiologico.**

Simone Migliore

Coordinatore: Prof. Raffaele Antonelli Incalzi

Tutor: Prof. Fabrizio Vernieri

13 Maggio 2015

Tesi di dottorato in Scienze dell'Invecchiamento e della Rigenerazione Tissutale, di Simone Migliore,
discussa presso l'Università Campus Bio-Medico di Roma in data 13/5/2015.
La disseminazione e la riproduzione di questo documento sono consentite per scopi di didattica e ricerca,
a condizione che ne venga citata la fonte.

La natura non ci inganna mai; noi inganniamo noi stessi.

Non è la sensazione che è sbagliata, ma il giudizio che ci formiamo su di essa.

Jean-Jacques Rousseau

Tesi di dottorato in Scienze dell'Invecchiamento e della Rigenerazione Tissutale, di Simone Migliore,
discussa presso l'Università Campus Bio-Medico di Roma in data 13/5/2015.
La disseminazione e la riproduzione di questo documento sono consentite per scopi di didattica e ricerca,
a condizione che ne venga citata la fonte.

*A Viviana,
compagna di vita.*

I. INTRODUZIONE

1. Sclerosi Multipla
 - 1.1 Epidemiologia, caratteristiche cliniche e decorso della malattia
 - 1.2 Eziologia e patogenesi
 - 1.3 Diagnosi e terapia
2. Deficit cognitivi e valutazione neuropsicologica
 - 2.1 Caratteristiche cliniche
 - 2.2 Correlati neuroanatomici
 - 2.3 Batterie di assessment
 - 2.4 Domini cognitivi e profilo neuropsicologico
3. Deficit nel processamento delle emozioni
 - 3.1 Social Cognition e Teoria della mente
 - 3.2 Correlati neuroanatomici

II. SCOPI DELLA RICERCA

III. STUDIO PRELIMINARE: VALIDAZIONE DELLA VERSIONE ITALIANA DELLA MACFIMS

1. Introduzione
2. Materiale e Metodi
 - 2.1 Soggetti
 - 2.2 Assessment neuropsicologico
 - 2.3 Traduzione ed adattamento cross-culturale
 - 2.4 Analisi Statistica
3. Risultati
4. Discussione

IV. VALUTAZIONE DELLE FUNZIONI ESECUTIVE ATTRAVERSO PARADIGMA SPERIMENTALE DI TASK SWITCHING

1. Introduzione
2. Materiale e Metodi
 - 2.1 Soggetti
 - 2.2 Task switching paradigm
 - 2.3 Analisi statistica
3. Risultati
4. Discussione

V. EMOTIONAL PROCESSING NELLA SCLEROSI MULTIPLA: UN'INDAGINE EVENT-RELATED POTENTIALS (ERPs)

1. Introduzione
2. Materiale e Metodi
 - 2.1 Soggetti
 - 2.2 Procedura sperimentale
 - 2.3 Analisi statistica
3. Risultati
4. Discussione

VI. CONCLUSIONI

VII. BIBLIOGRAFIA

I. INTRODUZIONE

1. Sclerosi Multipla

1.1 Epidemiologia, caratteristiche cliniche e decorso della malattia

La sclerosi multipla (MS) è una malattia autoimmune cronica demielinizzante che colpisce il sistema nervoso centrale (SNC) causando un ampio spettro di segni e sintomi sensoriali, motori e neuropsichiatrici.

La malattia si manifesta generalmente tra i 15 ed i 50 anni ed ha un incidenza maggiore nel sesso femminile, con un rapporto 2:1. Circa l'85% dei Pazienti manifesta un decorso di malattia bifasico: la fase iniziale è definita sclerosi multipla 'relapsing-remitting' (RRMS) ed è caratterizzata dalla comparsa subacuta di sintomi neurologici che regrediscono dopo diversi giorni spontaneamente o dopo l'utilizzo di una terapia corticosteroidea. Con il decorso del tempo, circa il 90% dei pazienti RRMS evolve in una forma di malattia definita 'secondary progressive' (SPMS) caratterizzata da un costante e progressivo declino. Il 10 % dei pazienti MS, invece, viene classificato come 'primary progressive' (PPMS) poiché sin dalle prime fasi della malattia manifesta un lento ma costante declino delle funzioni legate al SNC; in quest'ultimo caso, l'incidenza tra uomo e donna è pressoché uguale. Una piccola percentuale di pazienti (5%) mostra, infine, un progressivo declino neurologico associato ad attacchi acuti con o senza successivo recupero; tale decorso di malattia è classificato 'progressive relapsing' (PRMS) (Noseworthy et al., 2000).

1.2 Eziologia e patogenesi

L'esatta eziologia e patogenesi della MS rimane ad oggi sconosciuta, nonostante ci sia una certa condivisione nel ritenere che si tratti di una patologia autoimmune a genesi multifattoriale, dovuta alla combinazione variabile di fattori immunologici, ambientali ed alla suscettibilità genetica (Trapp et al., 1998).

L'origine autoimmune della malattia è fortemente supportata dalla presenza di infiltrati infiammatori nel cervello: la presunta reazione immunitaria consiste nell'attivazione delle cellule T, nella migrazione delle cellule infiammatorie all'interno del SNC, nella successiva penetrazione attraverso la barriera emato-encefalica e nel riconoscimento delle proteine della mielina come estranee. Tipicamente, le lesioni dovute alla MS comportano la rottura della barriera emato-

encefalica, l'infiammazione multifocale, la demielinizzazione, la perdita di oligodendrociti e la degenerazione assonale (Trapp et al., 2008).

Tradizionalmente, la demielinizzazione infiammatoria è stata considerata il principale processo di malattia; tuttavia, numerose ricerche (Trapp et al., 1998) hanno documentato ampiamente la presenza di perdita assonale anche nelle prime fasi di malattia.

L'ipotesi attuale è che il processo primario di demielinizzazione infiammatoria sia la causa sottostante la perdita assonale durante le fasi iniziali di MS. Il passaggio da RRMS a SPMS sarebbe quindi dovuto al raggiungimento di un livello 'x' di perdita assonale associata alla mancata capacità compensatoria del SNC che porterebbe ad una progressione costante dei sintomi neurologici tipici della MS.

La suscettibilità genetica della MS è associata con l'allele HLA-DRB1*1501. Alcuni agenti infettivi, tra cui l'infezione con Epstein-Barr, sembrano aumentare il rischio di sviluppare la malattia. L'esposizione a virus potrebbe avviare un processo immunopatologico associato a mimetismo molecolare tra proteine virali e proteine del SNC. Recentemente, la carenza di vitamina D è stata proposta come fattore di rischio ambientale per sviluppare la MS: alcuni studi hanno difatti mostrato che vi è una maggiore prevalenza di malattia in ambienti poveri di vitamina D.

I principali sforzi diagnostici e di ricerca nella MS si sono incentrati sulla patologia della sostanza bianca. Tuttavia, nel 1962, uno studio di anatomia-patologica ha preso in esame 32 cervelli con MS e ha concluso che il 26% di tutte le lesioni cerebrali è localizzato nella sostanza grigia, di cui nello specifico il 17% a livello della giunzione sostanza bianca-sostanza grigia, il 4% nei nuclei della sostanza grigia profonda ed il 5% a livello corticale (Brownell et al., 1962).

Grazie ai recenti progressi nelle tecniche di diagnostica per immagine l'interessamento della sostanza grigia sta di nuovo ricevendo considerevole attenzione. Studi istopatologici e di risonanza magnetica (MRI) hanno dimostrato che la patologia della sostanza grigia è presente sin dalle prime fasi di malattia (Kutzelnigg et al., 2005; De Stefano et al., 2003), ma diventa rilevante solo in fasi più avanzate (Kutzelnigg et al., 2005; Fisniku et al., 2008). Il danno alla sostanza grigia diventa clinicamente rilevante sia in termini di conversione tra una 'sindrome clinicamente isolata' (CIS) ed una MS, sia in termini di accumulo di disabilità. Peraltro l'esatta relazione tra fattori primari (lesioni corticali demielinizzanti) e secondari (atrofia della sostanza grigia) che causano il danno alla sostanza grigia rimane ancora adesso poco chiaro.

1.3 Diagnosi e terapia

La diagnosi di MS si focalizza sulla dimostrazione della presenza di placche demielinizzanti infiammatorie multifocali disseminate nel tempo e nello spazio attraverso una serie di dati clinici, MRI, liquido cerebrospinale e potenziali evocati. Un gruppo internazionale di esperti sulla MS ha delineato delle linee guida per la diagnosi della MS ('McDonald Criteria') (Polman et al., 2005).

Va precisato che i dati clinici possono essere sufficienti per fare diagnosi di MS solo se il paziente riporta almeno due episodi caratterizzati da sintomi neurologici diversi e specifici della MS. In proposito, nella pratica clinica uno strumento largamente utilizzato a livello internazionale per misurare la disabilità fisica è la Kurtzke Expanded Disability Status Scale (EDSS) (Kurtzke et al., 1983), il cui punteggio può variare da 0 a 10 secondo lo stato clinico del paziente.

La MRI è un utile strumento per rilevare le anomalie del SNC causate dalla MS. In aggiunta alla MRI tradizionale, che include dual-echo, fast fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) ed immagini pesate in T1 (con o senza somministrazione di mezzo di contrasto), sono state utilizzate diverse tecniche di risonanza magnetica quantitativa (magnetization transfer MRI, diffusion-weighted and diffusion tensor MRI, and proton MR spectroscopy) per studiare i cambi strutturali cerebrali associati alla malattia. Queste tecniche, rispetto a quelle tradizionali, presentano il vantaggio rappresentato dalla maggiore specificità nella rilevazione dei substrati patologici eterogenei della malattia. Di recente è stata introdotta anche la tecnica Double Inversion Recovery (DIR) per una migliore valutazione e quantificazione delle lesioni nella sostanza grigia.

Infine, la MRI funzionale rappresenta un approccio nuovo alla MS principalmente utilizzato per seguire nel tempo i meccanismi di riorganizzazione corticale dovuti all'accumulo di tessuto danneggiato.

Il ruolo cruciale dei processi immunitari infiammatori nella MS giustifica l'ampio utilizzo di terapie immunomodulanti che tentano di cambiare il sistema immunitario da pro- infiammatorio ad anti- infiammatorio, così da indurre meccanismi di regolazione. La crescente comprensione del ruolo ricoperto dalle cellule immunitarie e dai meccanismi molecolari, associata ai progressi delle moderne bio-tecnologie, hanno difatti portato a promettenti strategie di trattamento immunomodulanti con meccanismi di azione innovativi e diversi livelli di specificità. Alcuni di questi trattamenti hanno mostrato ottimi risultati in studi clinici di fase II e III attraverso la riduzione dell'attività di malattia e l'accumulo di disabilità.

Va comunque dato atto che con l'avvento di nuove e potenti terapie non sono mancati alcuni importanti, anche se rari, eventi avversi come neoplasie ed infezioni del SNC.

2. Deficit cognitivi e valutazione neuropsicologica

2.1 Caratteristiche cliniche

La presenza di deficit cognitivi nella MS è stata riferita sin dalle prime descrizioni della malattia, tuttavia soltanto negli ultimi decenni ha ricevuto la dovuta attenzione scientifica. A dispetto del crescente numero di pubblicazioni emerse negli ultimi anni sull'argomento "cognition in MS", finora non è stata del tutto chiarita l'esatta natura del disturbo, la frequenza e la sua evoluzione. Ciò è principalmente dovuto a limiti metodologici, tra cui campioni eterogenei di pazienti in termini di forma clinica e durata di malattia, bias nella selezione del campione, differenti definizioni di deficit cognitivo, metodologia neuropsicologica inadeguata.

Una review del 2008 pubblicata su *Lancet Neurology* (Chiaravalloti et al., 2008) riporta che la percentuale di Pazienti MS affetta da disturbi cognitivi può variare tra il 40 % ed il 70% dei casi.

Appare utile precisare che i disturbi cognitivi hanno un notevole impatto sulla vita sociale, lavorativa ed affettiva dei pazienti in quanto portano ad una sostanziale riduzione delle loro qualità di vita (Kinsinger et al., 2010). I suddetti deficit possono essere riscontrati in qualsiasi fase della malattia, essendo descritti sin dall'esordio dei sintomi neurologici in pazienti con CIS (Potagas et al., 2008) o addirittura in fase pre-sintomatica in soggetti con sindrome radiologicamente isolata (RIS) (Okuda et al., 2009).

Ai suindicati deficit cognitivi è stato recentemente attribuito anche un valore prognostico: da un lavoro condotto su 56 pazienti CIS seguiti per un periodo di circa 3 anni è emerso che coloro che presentano performance cognitive deficitarie sin dall'esordio della malattia hanno un maggior rischio di conversione ad MS clinicamente definita (Zipoli et al., 2010).

Peraltro, si è riscontrato che la prevalenza del deficit cognitivo è diversa nelle varie forme cliniche di malattia: purtroppo la mancanza di studi estesi e ben controllati ne ha influenzato la corretta identificazione. Così, ad esempio, nei pazienti CIS la presenza di deficit cognitivi è limitata e può variare sulla base del campione di riferimento, della metodologia utilizzata e del tempo intercorso dall'esordio dei sintomi.

In uno studio che ha incluso pazienti appena diagnosticati con una forma di malattia RRMS, il 56 % sono stati classificati come 'cognitivamente deficitari' (2 test con punteggio inferiore al 5° percentile) (DeLoire et al., 2005); uno studio italiano multicentrico in cui sono stati arruolati 461 RRMS, circa il 30 % ha mostrato deficit cognitivi (almeno 2 test falliti; Nocentini et al., 2006); da un ulteriore studio italiano multicentrico su un campione di 550 RRMS è emerso che il 34.9% dei

pazienti ha ottenuto un punteggio inferiore al 5° percentile in almeno due test tra quelli somministrati (Patti et al., 2009). In ogni caso, l'attuale frequenza di disturbi cognitivi nelle forme progressive di malattia (SPMS-PPMS) è un importante argomento su cui dibattere, tenuto conto della mancanza di studi sistematici. I pochi studi, infatti, che hanno utilizzato una metodologia pressoché simile hanno evidenziato un più frequente e grave disturbo cognitivo nelle forme progressive rispetto alle forme relapsing-remitting (Huijbregts et al., 2004).

Nell'ultimo decennio si registrano numerosi studi relativi alle possibili correlazioni tra cognizione e variabili cliniche, principalmente in termini di durata di malattia, disabilità e decorso clinico. Nella maggior parte dei casi si tratta di studi con risultati conflittuali. In tale ambito, i predittori maggiormente significativi sembrano essere il livello di disabilità e il decorso progressivo di malattia; una correlazione più debole è, invece, stata evidenziata tra i disturbi cognitivi e la durata di malattia (Amato et al., 2008), dato, quest'ultimo, probabilmente inficiato dalla difficoltà di determinare con precisione l'esordio biologico della malattia che spesso precede di molti anni l'esordio dei sintomi.

Uno studio longitudinale condotto per circa 10 anni (Amato et al., 2001) ha affermato l'esistenza di un'elevata correlazione tra disturbi cognitivi e grado di disabilità fisica: in particolare, è emerso che il peggioramento nel tempo della disabilità fisica ed il passaggio da una forma RRMS ad una SPMS sono correlati in modo significativo con il peggioramento dei disturbi cognitivi; pertanto, ne consegue che il deficit neuropsicologico ed i parametri clinici considerati potrebbero negli anni tendere ad una convergenza. Inoltre, le alterazioni cognitive possono essere presenti anche in pazienti senza alcuna disabilità fisica, ad esempio nelle forme cosiddette "benigne", in cui è stato riscontrato un coinvolgimento cognitivo nel 45% dei soggetti a fronte di una bassa disabilità fisica (Amato et al., 2006).

I pazienti con decorso progressivo di malattia tendono a mostrare una percentuale più elevata di deficit cognitivi rispetto a RRMS e CIS (Amato et al., 2008). In uno studio di Comi et al. (1995) SPMS e PPMS hanno mostrato una differente frequenza di disturbo cognitivo: in particolare, il deficit è quasi totalmente a carico dei pazienti secondariamente progressivi. Tali dati non sono però stati confermati da un successivo studio (Foong et al., 2000) dove sia SPMS che PPMS hanno mostrato gli stessi livelli di compromissione cognitiva. Infine, un recente studio di Potagas et al., (2008) riporta una prevalenza del 55% di deficit cognitivi in un campione di PPMS, sottolineando come la presenza di una compromissione cognitiva in pazienti primariamente progressivi sia più comune di quanto rilevato da precedenti lavori.

Fatica e depressione sono spesso associate ai disturbi cognitivi e, sebbene al momento la fisiopatologia di questa associazione rimane per lo più sconosciuta dovrebbero essere sempre valutate, tenuto conto dell'influenza negativa sulle performance neuropsicologiche.

2.2 Correlati neuroanatomici

Diversi aspetti contribuiscono alla presenza e al peggioramento dei deficit cognitivi nella MS. L'avvento delle moderne tecniche di MRI per valutare la possibile relazione tra la clinica ed i sottostanti funzionamenti patologici ha altamente contribuito ad una migliore comprensione dei disturbi cognitivi.

La relazione tra i cambiamenti neuropsicologici e le scoperte fatte attraverso MRI coinvolgono diversi fattori tra cui: il volume delle lesioni della sostanza bianca, l'atrofia cerebrale totale, l'atrofia della sostanza grigia corticale e profonda e le anomalie del tessuto cerebrale apparentemente normale alla MRI convenzionale.

Un importante studio (Calabrese et al., 2010; Camp et al., 1999); ha consentito di rilevare particolari correlazioni tra performance cognitive e carico lesionale pesato in T2 : ne deriva che il danno diffuso alla sostanza bianca potrebbe portare alla disconnessione di diverse aree corticali e strutture profonde di sostanza grigia (ad es. il talamo), causando a sua volta lo sviluppo dell'impairment cognitivo.

Un'altra correlazione è stata individuata attraverso la valutazione delle lesioni ipointense in T1 (black holes): queste ultime, infatti, riflettono realisticamente la severità del danno assonale (Summers et al., 2008). Inoltre, l'analisi del carico lesionale regionale, in particolare nei lobi frontali, indica una forte associazione con il pattern specifico di declino cognitivo nella MS (Arnett et al., 1994; Swirsky-Sacchetti et al., 1992).

Numerosi studi effettuati con MRI hanno dimostrato che la quantificazione del grado di atrofia generale o in specifiche regioni cerebrali (ad es. corpo calloso e lobi frontali) fornisce un correlato più robusto di disfunzione cognitiva associata a MS. Il grado di atrofia, più del carico lesionale totale, spiegherebbe in maniera esaustiva il deterioramento cognitivo in pazienti RRMS. Inoltre, la progressione del livello di atrofia cerebrale fungerebbe da predittore di deficit cognitivi per un arco temporale di circa 5 anni (Summers et al., 2008). Sul punto, recenti studi suggeriscono che la distribuzione regionale dell'atrofia corticale differisce tra pazienti cognitivamente integri e pazienti con deficit in particolari domini cognitivi (Calabrese et al., 2010; Morgen et al., 2006).

Studi di MRI funzionale hanno, infine, dimostrato che parallelamente ai processi degenerativi si associano processi di riorganizzazione corticale che consentono un adattamento funzionale ed una compensazione delle strutture danneggiate (Mainero et al., 2004).

2.3 Batterie di assessment

La valutazione neuropsicologica è una procedura clinica che comprende la somministrazione di test psicometrici, la valutazione neuro-comportamentale ed l'anamnesi psicologica; essa postula la presenza di personale qualificato nonché una durata temporale non indifferente. Per questi motivi ma anche, ad esempio, in quanto il coinvolgimento cognitivo non è ad oggi incluso tra i criteri diagnostici di MS, una tale valutazione non è ancora abitualmente utilizzata in tutti i centri MS.

Difatti, le batterie neuropsicologiche ad oggi considerate come gold standard per la diagnosi e il monitoraggio dei disturbi cognitivi associati alla MS sono la Brief Repeatable Battery (BRB) e il Minimal Assessment of Cognitive Function in Multiple Sclerosis (MACFIMS) (Chiaravalloti et al., 2008).

Brief Repeatable Battery (BRB)

Nel 1991 è stato condotto uno studio su 102 pazienti affetti da SM, le cui funzioni cognitive sono state valutate attraverso 22 test neuropsicologici (Rao et al., 1991). Il 43% dei soggetti ha mostrato la presenza di un coinvolgimento cognitivo con particolare interessamento dei processi riguardanti la velocità di elaborazione delle informazioni e la memoria episodica. In collaborazione con il Cognitive Function Study Group degli Stati Uniti d'America, la National Multiple Sclerosis Society ha proposto come strumento di valutazione la 'Batteria Neuropsicologica di Screening per la MS' (NSBMS), che comprende una selezione di test giudicati maggiormente sensibili nell'individuare alterazioni cognitive nella MS: nello specifico, il Selective Reminding Test (SRT) valuta l'apprendimento e la memoria verbale; il 7/24 Spatial Recall Test (SPART) valuta l'apprendimento visuo-spaziale e il richiamo differito; il Controlled Oral Word Association Test (COWAT) valuta la fluency verbale/funzioni esecutive; il PASAT valuta la working memory e la velocità di processamento dell'informazione.

Successivamente, al fine di creare una batteria cognitiva breve, ripetibile e completa, tale strumento è stato trasformato nel Brief Repeatable Battery (BRB): si aggiunge alla precedente versione una misura della velocità di elaborazione, il Symbol Digit Modalities Test (SDMT), e si

sostituisce il 7/24 Spatial Recall Test con il 10/36 SRT, che vanta una matrice più grande. La BRB richiede circa 45 minuti per la sua somministrazione, mostra una sensibilità del 71% ed una specificità del 94% nel riconoscere alterazioni cognitive associate alla MS (Amato et al., 2006); ha, inoltre, la capacità di monitorizzare nel tempo i disturbi cognitivi e correla bene con misure di RM quali la dilatazione ventricolare (Amato et al., 1995; Christodoulou et al., 2003) e il volume neocorticale (Amato et al., 2004).

La BRB è stata tradotta in molte lingue europee: ad oggi risulta la batteria più utilizzata in Europa (Sepulcre et al., 2006). E' peraltro disponibile anche una versione italiana validata su una popolazione di 200 soggetti sani (Amato et al., 2006).

Minimal Assessment of Cognitive Function in Multiple Sclerosis (MACFIMS)

Nel 2001 è stata indetta una Consensus Conference internazionale con l'intento di definire la batteria più valida ed affidabile da utilizzare in campo clinico e nella ricerca (Benedict et al., 2002).

Una tale batteria avrebbe dovuto soddisfare diversi criteri, tra cui:

- sensibilità, così da individuare deficit cognitivi lievi e distinguere pazienti con deficit sottosoglia e controlli sani;
- monitoraggio, ovvero possibilità di rilevare cambiamenti legati alla patologia di base, all'età o a possibili trattamenti;
- riproducibilità.

Anzitutto si sono definiti i domini cognitivi da investigare; sono stati quindi presi in esame tutti i test disponibili per l'esplorazione del singolo dominio e gli stessi sono stati posti a confronto in modo da individuare il test più sensibile e specifico, secondo regole metodologicamente affidabili. Il risultato finale è stato l'implementazione di una batteria che comprende sette test in grado di esplorare i domini cognitivi maggiormente coinvolti nella MS (Benedict et al., 2002):

1. PASAT: velocità di elaborazione delle informazioni e memoria di lavoro.
2. SDMT: velocità di elaborazione e memoria di lavoro. Viene utilizzata la versione orale per minimizzare il possibile effetto di un disordine motorio degli arti superiori. La sua sensibilità nell'individuare soggetti con alterazioni cognitive nei primi stadi di malattia sembra essere più elevata rispetto al PASAT, tuttavia la sua specificità sembra essere minore.
3. California Verbal Learning Test - seconda edizione (CVLT-II): valutazione dell'apprendimento e della memoria verbale. Tale test permette la valutazione di una serie

di variabili che comprendono il raggruppamento semantico, la suscettibilità all'interferenza e la curva di apprendimento.

4. Brief Visuospatial Memory Test-Revised (BVM-T-R): misurazione dell'apprendimento spaziale e della memoria visiva.
5. Delis-Kaplan Executive Function System - Sorting Test (D-KEFS): valutazione delle funzioni esecutive, quali il ragionamento astratto e la flessibilità concettuale.
6. Benton's Judgement of Lines Orientation Test (JLO): valuta le abilità visuo-spaziali.
7. Controlled Oral Word Association Test (COWAT): valuta la fluenza fonemica e approfondisce le strategie utilizzate per la risoluzione del compito, quali il raggruppamento e il passaggio da un gruppo di parole ad un altro.

La validità dell'intero protocollo è stata valutata su un campione americano di 291 pazienti MS e 56 controlli sani: è emerso che i sette test utilizzati sono efficaci nel discriminare pazienti affetti da MS da soggetti sani e pazienti con decorso RRMS da quelli SPMS (Benedict et al., 2006).

In Italia, tuttavia, l'applicabilità della MACFISM è ad oggi limitata, stante la mancanza di studi di validazione e l'assenza di dati normativi per alcuni subtest (CVLT2, BVM-T-R, DKEFS).

BRB e MACFIMS a confronto

La MACFIMS include alcuni test utilizzati anche nella BRB (PASAT, SDMT e COWAT): per la valutazione della memoria visuo-spaziale il 10/36 Spatial Recall Test viene sostituito con il BVM-T-R, mentre per la memoria verbale il SRT viene sostituito con il CVLT-II.

Tali modifiche rappresentano il frutto di un attento lavoro metodologico svolto dai ricercatori in occasione della Consensus Conference del 2002: quest'ultimi hanno ritenuto che le evidenze a sostegno del CVLT-II e del BVM-T-R come strumenti di valutazione dei deficit cognitivi fossero maggiori e sostenute anche da studi in patologie diverse dalla MS.

Peraltro la MACFIMS indaga altri due domini cognitivi non compresi nella BRB: le funzioni esecutive (DKEFS) e l'elaborazione visuo-spaziale (JLO) (Tabella 1).

Tabella 1. Confronto dei domini cognitivi esplorati dalla BRB e MACFIMS.

DOMINIO	BRB	MACFIMS
Velocità di elaborazione verbale e memoria di lavoro	PASAT	PASAT
Velocità di elaborazione visiva e memoria di lavoro	SDMT	SDMT
Apprendimento verbale	SRT	CVLT2
Memoria visuospaziale	10/36	BVMTR
Linguaggio e richiamo di parole	COWAT	COWAT
Elaborazione visuo-spaziale	-	JLO
Funzioni esecutive superiori	-	DKEFS Sorting

In un recente studio (Strober et al., 2009) dal confronto tra le due batterie sono emersi risultati simili circa la capacità di discriminare pazienti MS da controlli sani, con un'accuratezza dell' 83% per la MACFIMS e del 79% per la BRB. Tuttavia, nello specifico, valutando le capacità discriminatorie dei vari subtests, il BVMT-R si è mostrato una misura più sensibile rispetto al 10/36 (Strober et al., 2009). Inoltre, sebbene le due batterie abbiano una paragonabile accuratezza nel discriminare i pazienti dai controlli, la MACFIMS risulta essere più completa in quanto indaga anche le funzioni esecutive superiori.

2.4 Domini cognitivi e profilo neuropsicologico

Nella presentazione clinica dei deficit cognitivi si riscontra un elevato tasso di variabilità interindividuale: si passa da una compromissione lieve di una o più funzioni cognitive ad un coinvolgimento più grave, fino ad un quadro, molto raro, di demenza (Stoquart-Elsankari et al., 2010). I deficit cognitivi descritti nella MS includono prevalentemente memoria, funzioni esecutive, attenzione e working memory. Tuttavia, una riduzione della velocità nel processare le informazioni (IPS, cioè il tempo necessario ad elaborare un quantitativo di informazioni – Deluca et

al., 2007) sembra essere il deficit centrale; la compromissione di tale funzione si riscontra nel 30% dei soggetti.

In una meta-analisi del 2000 (Zakzanis, 2000), che include 34 studi controllati per un totale di 1845 pazienti, è emerso un effect-sizes molto ampio per IPS, attenzione e working memory. Si è pertanto ipotizzato che, perlomeno nelle fasi iniziali di malattia, il deficit di IPS potrebbe spiegare le difficoltà di working memory, attentive e delle funzioni esecutive. In proposito, si è dimostrato come un aumento della complessità del compito cognitivo (incremento del carico cognitivo o della complessità della domanda da processare) porti ad una maggiore differenza nelle risposte tra pazienti MS e controlli sani (Bonnet et al., 2010).

Nell'intento di analizzare il contributo della IPS e della memoria di lavoro nell'elaborazione di informazioni complesse, alcuni autori hanno riscontrato che il 70% di individui affetti da MS sono capaci di produrre risultati con un'accuratezza comparabile a quella dei controlli soltanto se non sottoposti a compiti con tempo di esecuzione limitato (Lengenfelder et al., 2006). Il restante 30% di soggetti non esprime, per contro, percentuali di accuratezza comparabili ai controlli nemmeno allorché è concesso del tempo addizionale; anzi, in tali soggetti si rinviene altresì un'alterazione della memoria di lavoro. In accordo con tali evidenze, De Luca e colleghi hanno affermato che la causa principale della scarsa efficienza di elaborazione cognitiva nei pazienti RRMS e SPMS sarebbe, appunto, un deficit della IPS, nonostante l'eventuale copresenza di un deficit di memoria di lavoro (Deluca et al., 2004).

Alla luce di tali dati, alcuni autori concludono che i deficit della memoria di lavoro e quelli di IPS si influenzano vicendevolmente: se le informazioni da mantenere e manipolare in memoria di lavoro aumentano, ne risentono negativamente sia la memoria di lavoro che la IPS (Chiaravalloti et al., 2008). Il coinvolgimento della velocità di elaborazione si manifesterebbe, infatti, per richieste all'esecutivo centrale, laddove un coinvolgimento "puro" della memoria di lavoro sembrerebbe riscontrarsi solo per compiti ad elevato carico cognitivo (Lengenfelder et al., 2006).

Occorre inoltre precisare che il dominio mnesico è interessato nel 45-60% dei casi (Chiaravalloti et al., 2008): nonostante venga riportata una variabilità nella *performance* ai test, il pattern è dato dal coinvolgimento dei processi di richiamo dalla memoria a lungo termine correlati ad un alterato apprendimento. Uno studio condotto da De Luca e colleghi (Deluca et al., 1994) ha evidenziato che gli individui affetti da MS necessitano di più ripetizioni per apprendere e ripetere un lista di vocaboli ma, una volta apprese, le *performance* di richiamo e riconoscimento non differiscono rispetto a quelle dei controlli. Tale studio ha posto le basi all'ipotesi speculativa di un primario

deficit di acquisizione, successivamente supportata da ulteriori evidenze (Deluca et al., 1998). Ne deriva che l'alterato o disfunzionale apprendimento ed il possibile conseguente deficit di richiamo dalla memoria a lungo termine non si verificano per i soli compiti di memoria verbale ma anche per quelli di memoria visiva.

Circa il 15-17% dei Pazienti MS mostrano difficoltà a carico delle funzioni esecutive, in particolare in domini quali la pianificazione di una strategia, il *problem solving*, il pensiero divergente e la stima cognitiva (Chairavalloti et al., 2008). Inoltre, si riscontra frequentemente un'alterazione dei processi di ragionamento concettuale: sono state infatti descritte difficoltà nella formazione di concetti, nell'uso di *feedback* e nel cambiamento di serie.

L'attenzione è un processo che comprende diversi aspetti quali l'allerta, la vigilanza, l'attenzione divisa e quella sostenuta (Guimaraes, 2012). Tale dominio è di difficile valutazione, in quanto può esservi una parziale dipendenza dalle altre funzioni superiori quali IPS, la memoria di lavoro e le funzioni esecutive (Kujala et al., 1995). Peraltro, anche la fatica sembra esercitare un effetto considerevole sui compiti che richiedono un tempo di attenzione prolungato. Nei pazienti con MS l'attenzione sostenuta e/o quella divisa sono più frequentemente deficitarie, potendosi riscontrare in più del 25% dei casi (McCarthy et al., 2005), mentre lo sono meno i compiti di attenzione di base, come ad esempio la ripetizione di cifre (Chiaravalloti et al., 2008).

Nonostante l'elevata variabilità interindividuale dei disturbi, il coinvolgimento cognitivo sembrerebbe stratificarsi per grado di severità e per decorso di patologia. In generale, i soggetti con decorso progressivo mostrano performance ridotte rispetto ai controlli in tutti i domini valutati (Huijbregts et al., 2006); tuttavia, i pazienti con decorso SPMS hanno deficit più marcati rispetto ai PPMS in compiti richiedenti un elevato carico cognitivo. I pazienti RRMS mostrano invece performance globalmente migliori rispetto ai progressivi, eccetto che in compiti di fluenza verbale, memoria visiva e IPS (Huijbregts et al., 2006). I soggetti RRMS, inoltre, si differenziano dai pazienti progressivi anche per l'ottenimento di performance migliori sia al PASAT che al SDMT. Entrambi i compiti non dipendono dalla sola IPS, ma altresì dal funzionamento simultaneo di diverse abilità cognitive quali, ad esempio, la soppressione dell'interferenza per il PASAT e la scansione visiva per il SDMT.

Il profilo cognitivo dei soggetti CIS è caratterizzato invece dalla presenza di prevalenti deficit di attenzione e di IPS con relativo risparmio della memoria verbale (Potagas et al., 2008). Sembrerebbe quindi che, negli stadi iniziali di patologia, la ridotta IPS possa essere responsabile

del coinvolgimento della memoria di lavoro, dell'attenzione e delle funzioni esecutive. Il dominio mnesico non sembra, invece, dipendere strettamente dalla presenza di deficit nella IPS.

La storia naturale dei deficit cognitivi sembrerebbe, inoltre, essere influenzata dal decorso della patologia: occorre, tuttavia, sottolineare che il numero di studi sull'argomento è relativamente modesto e presenta numerosi bias metodologici. Uno studio longitudinale di due anni (Duque et al., 2008) sottolinea, ad esempio, come il deficit cognitivo (punteggio <1,5 deviazione standard in almeno due test) inizialmente rilevato nel 29% dei pazienti MS, sia successivamente aumentato raggiungendo una percentuale del 48%. Il dominio cognitivo prevalentemente interessato è quello della memoria verbale, risultando indipendente dalla presenza di ricadute, da variazioni nel grado di disabilità e dalla presenza di alterazioni cognitive alla prima valutazione. Per contro, la presenza di ricadute e l'accumulo di disabilità sono associate ad una performance peggiore nel SDMT.

Un altro studio ha preso in esame 50 pazienti RRMS all'esordio di malattia e 70 controlli sani e li ha seguiti per un periodo di 10 anni: a T0 i punteggi dei pazienti risultano significativamente più bassi di quelli dei controlli nei compiti di memoria verbale e di ragionamento astratto; dopo 4 anni e mezzo, tali deficit sono stati confermati e si sono aggiunte difficoltà nella fluenza e nella comprensione verbale; a 10 anni si è riscontrato un ulteriore peggioramento con coinvolgimento di domini quali la memoria verbale e spaziale a breve termine e quelli attentivi.

Questi dati mostrano che la progressione della malattia correla con l'estensione del deficit cognitivo, coinvolgendo domini precedentemente non interessati. Lungo l'intero periodo di follow-up si è assistito ad un decremento del numero di pazienti classificati come 'preservati' (cognitivamente integri) e ad un aumento di quelli con coinvolgimento lieve e moderato. La progressione verso un maggior numero di domini cognitivi deficitari sembra correlare, tra l'altro, con il gruppo di appartenenza al baseline: mentre i soggetti cognitivamente integri o con alterazioni lievi tendono a mostrare un'estensione delle alterazioni, i pazienti con alterazioni moderate non mostrano una progressione del deficit di base. Inoltre, i risultati della regressione logistica mostrano che l'aumento della disabilità fisica ed il passaggio ad una forma SPMS correlano positivamente con outcomes cognitivi peggiori (Amato et al., 2001).

I pazienti con CIS mostrano una progressione del coinvolgimento cognitivo a 5 anni con particolare interessamento dei domini inerenti il linguaggio, l'attenzione e le funzioni esecutive. La progressione del danno cognitivo apparirebbe inoltre correlata a parametri di RM rilevati al momento dell'episodio clinico, in particolare ad un elevato carico lesionale in T2 (Reuter et al 2011).

Definire l'evoluzione naturale della compromissione cognitiva nei pazienti PPMS risulta ancora più difficile stante l'esiguità degli studi longitudinali. In uno studio controllato è stata somministrata una batteria neuropsicologica a 24 PPMS e 25 controlli: a circa tre anni di distanza dalla valutazione basale, i pazienti PPMS mostrano un decadimento progressivo nei compiti di IPS. Tuttavia, a differenza degli studi precedentemente citati, non sono emerse relazioni tra il grado di peggioramento e il livello cognitivo iniziale (Denney et al., 2005).

3. Deficit nel processamento delle emozioni

3.1 Social Cognition e Teoria della mente

La social cognition è una capacità mentale di alto livello sviluppatasi per consentire l'adattamento con successo al contesto sociale sia in caso di situazioni complesse (gruppi sociali) sia in caso di rapporti a due.

Sebbene molte specie, inclusi i primati, possono predire accuratamente il comportamento del loro conspecifico, soltanto gli umani sono in grado di separare la prospettiva mentale delle loro azioni da quella degli altri (Premack et al., 1978). In altre parole, gli esseri umani comprendono che lo stato mentale dell'altro non deve necessariamente corrispondere alla propria interpretazione o, in generale, alla realtà (Green et al., 2005). In psicologia sociale la capacità di interpretare e predire gli stati mentali delle altre persone, in termini di pensieri, intenzioni, desideri e credenze, è conosciuta come teoria della mente (ToM).

Quest'ultima prevede processi socio-percettivi che consentono all'individuo la decodificazione di una serie di informazioni non verbali (Adolphs et al., 1996), come, ad esempio, quelle mediate dalle espressioni facciali, dagli occhi o dalla postura. Inoltre la previsione di una serie di processi di cognizione sociale consente di riflettere in astratto sugli stati mentali altrui (ad es. la prosodia e il contenuto sociale del linguaggio) (Stone et al., 1998).

Rispetto allo studio dei 'classici' domini neuropsicologici coinvolti nella MS (memoria, attenzione, IPS, linguaggio), solamente nell'ultimo decennio la comunità scientifica ha mostrato particolare interesse nell'approfondimento dello studio di abilità legate al riconoscimento emotivo e, più in generale, alla cognizione sociale. Queste capacità sono infatti essenziali per le relazioni interpersonali e per la comunicazione sociale: la comprensione dell'impatto e della valenza della MS su tali funzioni permetterebbe certamente di migliorare la qualità di vita dei pazienti.

In proposito, alcuni studi hanno rilevato l'influenza della MS sulla capacità di riconoscimento delle emozioni: nello specifico, due ricerche hanno identificato deficit nella decodifica di stati emotivi, valutati rispettivamente attraverso cues prosodici (Beatty et al., 2003) e immagini di espressioni facciali (Beatty et al., 1989).

Dallo studio condotto da Henry e collaboratori (2009) sono emerse nei pazienti MS difficoltà nell'identificazione di alcune emozioni di base (paura e rabbia) presentate attraverso alcune fotografie di volti umani, oltre a specifiche difficoltà nell'identificazione di stati emotivi complessi, quali l'ostilità e l'interesse. I suddetti effetti della MS sulla percezione delle emozioni potrebbero riflettere un problema specifico nel processamento d'informazioni emotive ovvero una più generale difficoltà nel processamento cognitivo e percettivo.

A tal proposito, i dati in letteratura sono contrastanti: secondo Henry e collaboratori (2009) le difficoltà nella percezione delle emozioni sono correlate ad alcuni outcomes cognitivi, in particolare alle funzioni esecutive e al IPS, cosicché la difficoltà di processamento emotivo può riflettere un più generale deficit nel processamento delle informazioni. Di contro, altri studi sostengono che le difficoltà nell'elaborazione delle emozioni non è collegata a deficit cognitivi, alla depressione o a deficit percettivi (Beatty et al., 2003; Phillips et al., 2011): da qui l'importanza di valutare tale specifico aspetto onde comprendere le importanti conseguenze che possono influenzare la qualità di vita e lo stato psicologico e sociale.

3.2 Correlati neuroanatomici

Le basi neurali della ToM sono state ampiamente investigate attraverso metodi avanzati di neuroimaging in soggetti sani e patologici, in particolare nell'autismo, nella sindrome di Asperger (Baron-Cohen et al., 1999) e nella schizofrenia (Herold et al., 2009). I suddetti studi avvalorano la tesi secondo cui circuiti fronto-temporali e temporo-parietali sarebbero dedicati alle capacità di mentalizzazione.

I principali centri di questi networks sono essenzialmente distribuiti sul solco temporale superiore posteriore, nella giunzione temporo-parietale, nel polo temporale, nella corteccia prefrontale mediale, nella corteccia cingolata anteriore, nella corteccia orbitofrontale e nella corteccia parietale inferiore, oltre che in aree subcorticali, quali l'amigdala (Frith 2006). Un ulteriore meccanismo neurale estremamente importante e sottostante i processi di social cognition è

raccontato dall'attivazione dei neuroni mirror durante l'osservazione dei movimenti altrui (Gallese et al., 2004; Williams 2008).

Solamente due studi (Jehne et al., 2011; Krause et al., 2009) hanno analizzato i correlati neurali della social cognition nella MS.

Krause e collaboratori (2009) hanno utilizzato un task di riconoscimento delle espressioni facciali in pazienti MS, con e senza deficit in tale dominio, e in soggetti sani: è emerso un decremento dell'attivazione cerebrale nella corteccia prefrontale ventrolaterale e nell'insula nei pazienti con deficit VS pazienti senza deficit e controlli. Inoltre, gli scarsi punteggi ottenuti al test di riconoscimento delle emozioni correlano positivamente con il carico lesionale della materia bianca del lobo temporale di sinistra. I dati emersi suggeriscono che il deficit nel riconoscimento emotivo dei pazienti MS potrebbe essere causato dall'interruzione del processamento di informazioni emotivamente rilevanti che conduce ad un decremento dell'attivazione in specifiche aree cerebrali.

Da un altro studio (Jehne et al., 2011) che valuta pazienti MS cognitivamente integri senza nessuna difficoltà nel riconoscimento emotivo è, invece, emerso un incremento dell'attivazione cerebrale nella corteccia cingolata posteriore e nel precuneo, interpretato come meccanismo compensatorio.

Infine, uno studio del 2013 (Mike et al., 2013) analizza l'impatto della patologia cerebrale sulle capacità di mentalizzazione, giungendo alla conclusione per cui i meccanismi di disconnessione dovuti alle lesioni della sostanza bianca e l'atrofia corticale di specifiche aree cerebrali contribuiscono al deficit di processamento delle emozioni.

II. SCOPI DELLA RICERCA

Il presente lavoro sperimentale si pone l'obiettivo di valutare, attraverso un approccio neuropsicofisiologico, lo status delle funzioni prefrontali in pazienti MS senza deficit cognitivi selezionati attraverso l'utilizzo della prima versione italiana della MACFIMS.

Queste le ipotesi di partenza:

- la MACFIMS è attualmente considerata la batteria neuropsicologica di screening più sensibile ed esaustiva per lo studio delle funzioni cognitive nella MS;
- i deficit delle funzioni esecutive prefrontali sono rilevabili solo attraverso una procedura di valutazione specifica e sensibile;
- i deficit nel processamento di stimoli emotivi sono stati rilevati in Pazienti MS.

Le nostre teorie di partenza sono state testate attraverso:

- la traduzione, l'adattamento culturale e la validazione della batteria di screening neuropsicologico MACFIMS;
- la valutazione della presenza di deficit delle funzioni attentivo-esecutive in pazienti MS cognitivamente integri confrontati con un gruppo di soggetti di controllo, attraverso l'utilizzo del protocollo sperimentale di task-switching;
- la valutazione della presenza di deficit nel processamento emotivo attraverso un protocollo psicofisiologico: nello specifico, si è proceduto alla valutazione delle risposte comportamentali e psicofisiologiche (Event-related potentials - ERPs) attraverso l'utilizzo dell'International Affective Picture System (IAPS) in un campione di pazienti MS cognitivamente integri e soggetti sani.

III. STUDIO PRELIMINARE: VALIDAZIONE DELLA VERSIONE ITALIANA DELLA MACFIMS

1. Introduzione

E' stato dimostrato che la MACFIMS è attualmente la batteria neuropsicologica più sensibile e completa per lo studio delle funzioni cognitive in pazienti MS; infatti numerosi studi documentano le proprietà psicometriche della versione inglese. Tuttavia, allo stato attuale, non è possibile utilizzare tale strumento in un campione di soggetti non di lingua anglofona per la mancanza di studi di validazione.

Lo scopo di questo studio è tradurre, adattare culturalmente e validare la prima versione italiana della MACFIMS. A tal proposito, sono stati valutati diversi tipi di validità: di criterio (capacità dello strumento di discriminare pazienti MS da controlli sani), di costruito (valutare la struttura fattoriale della batteria) e concorrente (correlazione con la depressione).

2. Materiale e Metodi

2.1 Soggetti

Sono stati arruolati 130 Pazienti con diagnosi di MS (Polman et al., 2005) e 70 controlli sani (HC), secondo caratteristiche demografiche appaiabili. Le caratteristiche cliniche e demografiche dei due gruppi di soggetti sono riportate in tabella 2.

Nello specifico, i Pazienti sono stati reclutati presso i centri MS del Dipartimento di Neuroscienze dell'Ospedale San Giovanni Calibita 'Fatebenefratelli', del Policlinico Tor Vergata e del Policlinico Universitario Campus Bio-Medico di Roma. Tutti i soggetti partecipanti alla ricerca (inclusi i HC) sono stati contattati attraverso mail/telefono oppure durante le visite specialistiche di controllo presso i centri MS. I HC sono stati reclutati dal personale ospedaliero (medici, infermieri, tecnici, operatori etc..) o dai loro familiari.

Si è proceduto all'arruolamento di tutti i Pazienti afferenti ai centri MS da Gennaio 2012 a Giugno 2013 soddisfacenti i criteri di inclusione/esclusione.

Tra i primi, sono stati presi in considerazione l'età superiore ai 18 anni, ottima conoscenza dell'italiano, l'idoneità a fornire il consenso informato per tutte le procedure previste.

Tra i secondi, sono stati presi in esame altri disturbi neurologici oltre MS; disturbi psichiatrici oltre i cambiamenti del comportamento, personalità ed umore successivi alla diagnosi di MS; condizioni

mediche in grado di influenzare la MS; storia di disturbi specifici dello sviluppo, storia di dipendenza da alcool o sostanze, o attuale abuso; disturbi sensoriali o motori in grado di interferire con la performance cognitiva; ricadute cliniche o uso di corticosteroidi nelle 4 settimane precedenti la valutazione neuropsicologica.

Nell'analisi dei dati, i Pazienti RR e CIS sono stati considerati come unico gruppo (Relapsing) ed i Pazienti SP e PP come altro gruppo (Progressive).

Onde verificare i criteri di inclusione/esclusione è stata utilizzata un'intervista clinica dettagliata ed, inoltre, tutti i pazienti sono stati sottoposti ad una visita neurologica completa.

Per partecipare allo studio, ad ogni soggetto (HC e MS) è stato chiesto di firmare un consenso informato, precedentemente approvato dal comitato etico locale.

2.2 Assessment neuropsicologico

I test sono stati somministrati seguendo le linee guida raccomandate dalla consensus conference del 2002 (Benedict et al., 2002) e quelle dello studio di Benedict del 2006 (Benedict et al., 2006).

Oltre alla batteria neuropsicologica è stato somministrato un questionario per valutare lo stato dell'umore (Beck Depression Inventory - BDI; Beck, Steer, Ball, & Ranieri, 1996). L'intera valutazione ha avuto una durata di circa 90 minuti.

In accordo con ricerche precedenti (Benedict et al., 2006), ogni test è stato considerato deficitario in caso di punteggio inferiore a 1.5 deviazioni standard (SD) ottenuto dal soggetto rispetto al cut-off. I pazienti con punteggi deficitari a due o più test sono stati definiti 'cognitivamente compromessi' (CC). Si è proceduto all'utilizzo di dati normativi italiani dei test COWAT (Carlesimo et al., 1996), JLO (Ferracuti, Cannoni, Sacco, & Hufty, 2000), PASAT (M. P. Amato et al., 2006), SDMT (Nocentini, Giordano, Di Vincenzo, Panella, & Pasqualetti, 2006); laddove, per i test CVLT-II, BVMT-R e DKEFS non essendo disponibili dati normativi, sono stati presi in considerazione quelli americani (Benedict, 1997; Delis et al., 2001; Delis & Kramer, 2000).

Sulla base del numero di test falliti (Nocentini et al., 2006), i pazienti sono stati classificati come lievemente deficitari (2 test falliti), moderatamente deficitari (3 test falliti) o severamente deficitari (4 o più test falliti). Inoltre, si è considerato il numero di domini cognitivi deficitari; nello specifico, il dominio viene considerato deficitario quando almeno un test di quel dominio è compromesso. I pazienti sono stati classificati come "multi-domain" quando almeno due domini sono stati trovati alterati. Sono stati presi in considerazione cinque domini cognitivi: memoria

verbale (CVLT Total Learning-TL; CVLT Delay Recall-DR), memoria visiva (BVM Total Learning-TL; BVM Delay Recall-DR), velocità nel processare le informazioni (PASAT-3; PASAT-2; SDMT), funzioni esecutive (DKEFS Correct Sort-CS; DKEFS Description Score-DS; COWAT) e funzioni visuo-percettive (JLO).

2.3 Traduzione ed adattamento cross-culturale

Per preservare l'equivalenza semantica dei test di cui non è disponibile una versione italiana (BVM-R, DKEFS sorting test, CVLT-II), si è proceduto ad una prima traduzione da parte di un traduttore bilingue con una buona conoscenza delle lingue italiana ed inglese. Successivamente, una seconda traduzione in inglese (back translation) è stata effettuata da un traduttore indipendente. Le due versioni (originale e back-translated) sono state quindi comparate per renderle equivalenti e confrontabili.

Appare utile precisare che il BVM-R è un test visuo-spaziale, per cui soltanto le istruzioni sono state tradotte in italiano; non sono state riscontrate associazioni semantiche tra gli stimoli del test e gli aspetti culturali/linguistici italiani. Riguardo al DKEFS sorting test e il CVLT-II, poiché trattasi di test verbali, è stato utilizzato un processo iterativo di modifica includente un adattamento culturale di alcune parole. Nel CVLT-II ogni parola inglese della lista A è stata sostituita da una parola italiana, tenendo in considerazione sia la frequenza della parola nelle due lingue che un'appropriata similarità di significato.

Per preservare le proprietà del DKEFS sorting test, le tre parole inglesi monosillabiche sono state sostituite da tre parole italiane bisillabiche (per esempio: car VS auto); le tre parole inglesi bisillabiche sono state sostituite da tre parole italiane trisillabiche (eagle VS aquila). Ciò in quanto in italiano le parole monosillabiche sono poco comuni e molte parole bisillabiche sono costituite da tre o quattro lettere.

2.3 Analisi Statistica

I dati sono stati presentati come media (SD) o, quando necessario, come mediana (min-max). Una trasformazione logaritmica è stata utilizzata onde adattare al meglio la gaussianità, limitando il più possibile gli effetti potenzialmente pericolosi degli outliers e riducendo l'eteroschedasticità nei residui. Le differenze tra gruppi per i dati clinici e demografici sono stati valutati usando test

parametrici (t di Student o ANOVA) oppure, se necessario, utilizzando test non parametrici (U Mann-Whitney o Kruskal-Wallis test, χ^2 test). Le correlazioni tra i vari subtest neuropsicologici ed i dati clinici e demografici sono state valutate attraverso l'utilizzo del coefficiente di correlazione di Pearson. L'analisi della covarianza (ANCOVA) è stata effettuata onde valutare le differenze nelle performance cognitive tra MS e HC, sistemando i valori per sesso, età e log-BDI. Per la descrizione dell'effetto grandezza è stata, infine, calcolata la d di Cohen.

Inoltre è stato applicato un modello di regressione logistica per l'analisi dell'associazione tra deficit cognitivo (DC) (due o più test inferiori al cut-off) e diagnosi (HC, CIS/RR e SP/PP), sistemando i risultati per età, sesso e log-BDI. L'analisi della validità di costruito è stata effettuata per componenti principali (PCA) con rotazione varimax. Tutti i test neuropsicologici sono stati inclusi: il criterio utilizzato ai fini della scelta del numero di fattori è consistito nella considerazione per cui almeno l'80% della varianza totale doveva essere spiegata.

Alla luce di quanto sopra esposto, i test con un fattore di carico ≥ 0.500 per quella variabile specifica sono stati considerati maggiormente rappresentativi di una specifica componente.

In generale, una p-value inferiore a 0.05 è stata considerata significativa ed un'analisi di Bonferroni è stata utilizzata per effettuare le comparazioni multiple. Peraltro tutte le analisi statistiche sono state effettuate attraverso SPSS 16.

3. Risultati

Va sottolineata l'eterogeneità dei pazienti in termini di durata di malattia: 37 presentano, infatti, una durata di malattia molto breve (VBDD, ≤ 4.9 anni), 21 una durata di malattia breve (BDD, $5 \leq \text{anni} \leq 9.9$), 24 una durata di malattia moderata (MDD, $10 \leq \text{anni} \leq 14.9$), 23 una durata di malattia lunga (LDD, $15 \leq \text{anni} \leq 19.9$) e 24 una durata di malattia molto lunga (VLDD, ≥ 20 anni).

Relativamente, poi, alla disabilità fisica, 70 pazienti non hanno disabilità ($\text{EDSS} \leq 1.5$), 30 hanno una disabilità moderata ($2 \leq \text{EDSS} \leq 4.0$) e 21 hanno una disabilità severa ($\text{EDSS} \geq 4.5$).

In generale i pazienti MS ed i HC sono appaiati per età, sesso e scolarità. Considerando i gruppi Relapsing (RR+CIS) e Progressive (PP+SP), è possibile osservare un'importante differenza, ovvero il gruppo Progressive sembra essere più anziano degli altri gruppi (HC vs SP+PP, $p < 0.001$; CIS+RR vs SP+PP, $p < 0.001$). Sono state, inoltre, rilevate differenze significative tra gruppi in termini di scolarità e sesso (guarda tabella 2). Infine, è stata riscontrata una differenza nel punteggio del BDI

tra MS e HC ($p < 0.001$). Orbene, le analisi statistiche effettuate hanno tenuto in considerazione le suddette differenze (si veda la sezione Analisi statistica).

La tabella 3a mostra le performance cognitive di tutti i test somministrati nei due gruppi di pazienti MS e HC. L'ANOVA mostra un effetto significativo tra gruppi per tutti i test: l'effetto grandezza passa da 0,44 per il SDMT fino a 0,9 del DKEFS-DS. Inoltre, onde evidenziare ulteriori differenze tra sottogruppi, sono state prese in considerazione delle comparazioni multiple (tabella 3b). L'ANCOVA ha mostrato che tutti i test discriminano in maniera significativa tra HC e gruppo Relapsing, fatta eccezione per il SDMT ($p = 0.09$) e PASAT 3 ($p > 0,2$): tutti i test discriminano in maniera significativa tra HC e gruppo Progressive, eccetto che per PASAT ($p > 0,2$); CVLT-TL ($p = 0.016$) e BVMT (TL, $p = 0,027$; DR, $p = 0,018$) discriminano significativamente tra gruppo Relapsing e Progressive.

Considerando i punteggi inferiori al cut-off di 1.5 SD, la frequenza di deficit nei pazienti MS è la seguente: BVMT-TL 35.4%, PASAT-3 30% and PASAT-2 28.5%, SDMT 25.4%, BVMT-DR 25.4%, CVLT-DR 24.6%, JLO 23.8%, CVLT-TL 16.9%, DKEFS-DS 16.9%, DKEFS-CS 14.6%, COWAT 12.3% (Figura 1). In generale, le performances del gruppo Relapsing sono migliori rispetto a quelle del gruppo Progressive, come appare in Figura 2.

In accordo con la definizione di deficit cognitivo precedentemente esplicitata (CC), 56.9% dei pazienti MS sono risultati compromessi. In particolare il 16.2% mostra un livello di compromissione lieve (2 test falliti), il 13.1% un livello moderato (3 test falliti) e il 27.7% un livello severo (4 o più test falliti). Relativamente, poi, al numero di domini cognitivi compromessi, il 49.2% dei pazienti mostra almeno due domini deficitari (di cui il 20% erano lievi, 13.8% moderati e 15.4% severi).

L'analisi della regressione logistica (variabile dipendente: compromissione cognitiva-CC), ha mostrato un effetto significativo della malattia ($OR_{MS\ PATIENTS\ vs\ HC} = 7.43$, 95% CI = 3.36; 16.43, $p < 0.001$); considerando i diversi sottogruppi di soggetti (HC, CIS/RR e SP/PP), si può efficacemente osservare che la probabilità di fallire a due o più test incrementa con l'aggravarsi della malattia ($OR_{CIS+RR\ vs\ HC} = 6.30$, 95% CI = 2.78; 14.26, $p < 0.001$; $OR_{SP+PP\ vs\ HC} = 16.61$, 95% CI = 4.28; 64.49, $p < 0.001$).

La frequenza di CC (almeno 2 test deficitari) nei sottogruppi MS per durata di malattia sono le seguenti: VBDD 51.0%; BDD 57.0%; MDD 46.0%; LDD 65.0% and VLDD 67.0% (considerando, nello specifico, i domini cognitivi deficitari, le percentuali sono: VBDD 38.0%; BDD 48.0%; MDD 42.0%; LDD 57.0% and VLDD 67.0%). Inoltre, nei sottogruppi MS per disabilità fisica il grado di CC tende a

crescere: nello specifico, il sottogruppo senza disabilità mostra il 46% di CC, il sottogruppo con disabilità moderata mostra il 67% ed il sottogruppo con disabilità severa l'86% (considerando i domini cognitivi, le percentuali sono le seguenti: 37% per il gruppo senza disabilità, 60% gruppo con disabilità moderata, 81.4% gruppo con disabilità severa).

Onde procedere alla valutazione della validità concorrente, è stata effettuata una correlazione tra i subtest della MACFIMS e la depressione, misurata attraverso il BDI. E' emersa solamente una lieve correlazione significativa PASAT-2 ($p=0.044$), DKEFS-CS ($p=0.006$), DKEFS-DS ($p=0.015$), JLO ($p=0.019$) e COWAT (0.035).

Analisi delle componenti principali (PCA)

Al fine di valutare la validità di costrutto è stata utilizzata la PCA. Si sono ottenute quattro componenti (tabella 4): 1) memoria visuo-spaziale e velocità nel processare le informazioni, 2) working memory, 3) funzioni esecutive e 4) memoria verbale. Le su esposte componenti spiegano, complessivamente, il 79% della varianza degli 11 subtest che compongono la MACFIMS; il primo componente spiega, da solo, il 52.5% della varianza totale. PASAT (3 e 2) caricano in maniera modesta anche sul primo componente (0.379 -0.454), essendo dei test che misurano altresì la velocità nel processare informazioni. Allo stesso modo, il CVLT-II (TL e DR) carica discretamente anche sulla prima componente, essendo un test che valuta la memoria. Il COWAT carica anche sulla terza componente (0.321 -0.33), essendo una misura di flessibilità mentale. Inoltre, per questa variabile la comunabilità è risultata bassa rispetto a quella delle altre (0,468), così facendo emergere che le quattro componenti spiegano una modesta percentuale della varianza del COWAT.

4. Discussione

Questo studio ha dimostrato la validità della versione italiana della batteria MACFIMS. I nostri dati confermano che la MACFIMS è in grado di discriminare tra pazienti MS e HC; inoltre, i test CVLT-II e BVMT-R discriminano in maniera significativa il gruppo Relapsing da quello Progressive: in generale, rispetto al gruppo Relapsing, quello Progressive ha mostrato delle performance peggiori in tutti i test (Comi et al., 1995; Kraus et al., 2005) (Figura 2). La dimensione dell'effetto può

variare da una dimensione media ad una molto grande e la memoria verbale e le funzioni esecutive sono risultati i test più sensibili.

In accordo con alcuni dati già presenti in letteratura (Benedict et al., 2006; Chiaravalloti & DeLuca, 2008; Jongen et al., 2012; Rao et al., 1991), circa metà dei pazienti (56.9%) mostra CC (almeno 2 test deficitari); nello specifico, 16.2% sono risultati lievemente compromessi, 13.1% moderati e 27.7% compromessi in maniera severa.

Le differenti percentuali di deficit emerse in diversi studi possono essere spiegate dalla variabilità dei metodi di valutazione e dalla composizione del campione sperimentale. Il campione di soggetti presi in esame nel presente studio è principalmente basato su pazienti che afferiscono ai centri MS ospedalieri; pertanto, una bassa percentuale di deficit cognitivo potrebbe essere plausibilmente riscontrata in un campione di soggetti reclutati dalla popolazione generale ed un'alta percentuale su un campione di pazienti valutati solo per esclusivi scopi clinici.

Le funzioni cognitive maggiormente compromesse sono state la memoria e velocità nel processare le informazioni/working memory (Figura 1). Considerando il numero di domini cognitivi deficitari, è emerso che il 49.2% dei pazienti hanno almeno due domini cognitivi compromessi (di cui il 20% è lieve, il 13.8% moderato ed il 15.4% severo). Questa classificazione potrebbe essere più specifica per identificare i Pazienti MS con un chiaro disturbo cognitivo; difatti, pazienti con 2 test deficitari nello stesso dominio non sono considerati avere un deficit cognitivo 'multi-domain'.

E' chiaramente emerso che il livello di CC tende a crescere sia con l'aumento della durata di malattia sia con quello della disabilità fisica; tali dati sono risultati in accordo con quelli di Amato et al., (Amato, Zipoli, & Portaccio, 2008). In particolare, la percentuale di CC nel sottogruppo di pazienti suddivisi per durata di malattia è variata da 51.0% nei VBDD fino a 67.0% nei VLDD. Inoltre, nel sottogruppo di pazienti divisi per disabilità fisica, il livello di CC è variato dal 46% nei pazienti senza disabilità fino al 86% nei pazienti con una disabilità severa.

Nella valutazione dei PCA sono stati identificati quattro componenti: memoria visuo-spaziale/velocità nel processare le informazioni; working memory; funzioni esecutive; memoria verbale. La prima componente spiega il 52.5% della varianza totale; questa percentuale così alta potrebbe essere dovuta al PASAT e al CVLT-II, due test di working memory/ velocità nel processare le informazioni e memoria verbale che caricano discretamente anche nella prima componente.

In conclusione, questo studio è il primo a validare la versione italiana della MACFIMS. Sono stati dimostrati diversi aspetti del concetto di validità: di criterio (tutti i subtest della MACFIMS discriminano tra pazienti MS e HC); di costruito (struttura fattoriale della MACFIMS); concorrente

Tesi di dottorato in Scienze dell'Invecchiamento e della Rigenerazione Tissutale, di Simone Migliore, discussa presso l'Università Campus Bio-Medico di Roma in data 13/5/2015.
La disseminazione e la riproduzione di questo documento sono consentite per scopi di didattica e ricerca, a condizione che ne venga citata la fonte.

(correlazione con la depressione). Va segnalato che ci si propone per il futuro di valutare affidabilità test-retest, lo stato lavorativo correlato alla disfunzione cognitiva e il decorso longitudinale delle disfunzioni cognitive attraverso l'uso di questo strumento.

Tabella 2: Caratteristiche cliniche e demografiche del campione.

	Pazienti MS		Pazienti totale (n=130)	Controlli sani (n=70)	p*
	RR (n=100) + CIS (n=5)	SP (n=16) +PP (n=9)			
Età, anni (media, ± SD)	42 (±10.7)	55.9 (±7.5)	44.7 (±11.5)	43.4 (±10.6)	0.441
Genere (F, %)	76 (72.4%)	14 (56%)	90 (69.2%)	48 (68.6%)	0.923
Scolarità, anni Mediana (min-max)	13 (5-18)	18 (5-18)	13 (5-18)	13 (8-18)	0.608
Durata di malattia, anni Mediana (min-max)	9.9 (0.3-30.1)	18.2 (1.2-46.2)	11.8 (0.3-46.2)		
EDSS Mediana (min-max)	1 (0-7.5)	6 (1.5-8)	1.5 (0-8)		

MS=Multiple Sclerosis; RR=Relapsing-Remitting; CIS=Clinical Isolated Syndrome; SP=Secondary Progressive; PP=Primary Progressive.

*p value is referring to t-test or χ^2 test comparing Total Patients to Healthy Controls.

Age: ANOVA (HC vs CIS/RR vs. SP/PP), $p<0.001$. Post-hoc comparison. HC vs CIS/RR, $p>0.999$; HC vs SP/PP, $p<0.001$; CIS/RR vs SP/PP, $p<0.001$.

Tabella 3 (a-b): Neuropsychological tests scores comparing MS patients and HC.

Tabella 3a

MACFIMS test	HC	Pazienti MS	ANOVA† (HC vs. MS) p	d cohen †§	Gruppo Pts 1 (CIS/RR)	Gruppo Pts 2 (SP/PP)	ANOVA† (HC vs. group 1 vs. group 2) p	p- adjusted*
	n=70	n=130			n=105	n=25		
CVLT RI	53.3 (8)	46.8 (11.1)	p<0.001	0.73	49.4 (10)	36.2 (9.1)	p<0.001	p<0.001
CVLT RL	12.1 (2.6)	9.9 (3.5)	p<0.001	0.72	10.5 (3)	7 (4.1)	p<0.001	p<0.001
BVMT RI	25 (10-36)	23 (2-36)	p<0.001‡	0.58	24 (2-36)	12 (3-26)	p<0.001‡	p<0.001‡
BVMT RL	11 (3-12)	10 (0-12)	p<0.001‡	0.63	10 (0-12)	6 (0-12)	p<0.001‡	p<0.001‡
PASAT 3	44 (18-58)	37.5 (0-60)	p=0.160°	0.53	41 (0-60)	20 (0-58)	p=0.101°	p>0.2°
PASAT 2	34 (0-55)	26 (0-59)	p=0.008°	0.66	29 (0-59)	22 (0-42)	p=0.015°	p=0.018°
SDMT	49.2 (9.4)	43.4 (14.8)	p=0.003	0.44	46 (13.8)	32.2 (13.8)	p=0.001	p=0.015
DKEFS-CS	9 (2.5)	7.2 (2.2)	p<0.001	0.82	7.4 (2.1)	6 (2.3)	p<0.001	p<0.001
DKEFS-DS	34.8 (10.1)	26.4 (9.9)	p<0.001	0.90	27.8 (9.3)	20.6 (10.6)	p<0.001	p<0.001
JLO	24.9 (4.5)	22.4 (5.1)	p<0.001	0.52	22.9 (4.7)	20.2 (5.8)	p<0.001	p=0.002
COWAT	41.5 (13.7)	32.8 (12.1)	p<0.001	0.85	34 (12)	27.4 (11.1)	p<0.001	p<0.001
BDI	6.5 (0-19)	12 (0-42)	p=0.002	0.58	10 (0-37)	14.5 (0-42)	p=0.001	

Tabella 3b

MACFIMS test	Multiple comparisons †#								
	HC-(CIS+RR)			HC-(SP+PP)			(CIS+RR)-(SP+PP)		
	d cohen †§*	p	p-adjusted *	d cohen †§*	p	p-adjusted *	d cohen †§*	p	p-adjusted*
CVLT RI	0.20	p=0.001	p=0.002	1.28	p<0.001	p<0.001	0.72	p<0.001	p=0.016
CVLT RL	0.71	p<0.001	p<0.001	1.01	p<0.001	p=0.001	0.31	p=0.056	p>0.2
BVMT RI	0.47	p=0.045‡	p=0.021‡	1.05	p<0.001‡	p<0.001‡	0.66	p<0.001‡	p=0.027‡
BVMT RL	0.53	p=0.03‡	p=0.006‡	1.13	p<0.001‡	p<0.001‡	0.69	p<0.001‡	p=0.018‡
PASAT 3	0.15	p>0.2°	p>0.2°	0.09	p=0.082°	p>0.2°	0.08	p>0.2°	p>0.2°
PASAT 2	0.28	p=0.063°	p=0.014°	0.14	p=0.036°	p>0.2°	0.13	p>0.2°	p>0.2°
SDMT	0.36	p=0.092	p=0.09	0.67	p<0.001	p=0.029	0.2	p=0.033	p>0.2
DKEFS-CS	0.63	p<0.001	p=0.001	1.05	p<0.001	p<0.001	0.42	p>0.2	p>0.2
DKEFS-DS	0.72	p<0.001	p<0.001	1.18	p<0.001	p<0.001	0.49	p>0.2	p=0.183
JLO	0.46	p=0.019	p=0.018	0.78	p<0.001	p=0.008	0.33	p=0.036	p>0.2
COWAT	0.62	p<0.001	p=0.001	0.72	p<0.001	p=0.018	0.11	p>0.2	p>0.2
BDI	0.45	p=0.070		1.05	p=0.001		0.44	p=0.1	

Data are presented as mean (SD) or, if the variables are not normally distributed, median (min-max).

* adjusted for gender, age and log-BDI.

§ The magnitude is assessed using the thresholds provided in Cohen (1992) i.e. |d|=0.2 "small". |d|=0.5 "medium". |d|=0.8 "large".

Bonferroni correction.

† Stastical tests and Cohen's d were applied considering the standard scores for each test and after log-transformation of BDI to obtain a better fit to gaussianity and a reduction of heteroscedasticity.

‡ The results were obtained applying ZTNB.

° The results were obtained by the second step of the two part model applied.

MS=Multiple Sclerosis; RR=Relapsing-Remitting; CIS=Clinical Isolated Syndrome; SP=Secondary Progressive; PP=Primary Progressive; HC= Healthy Control.

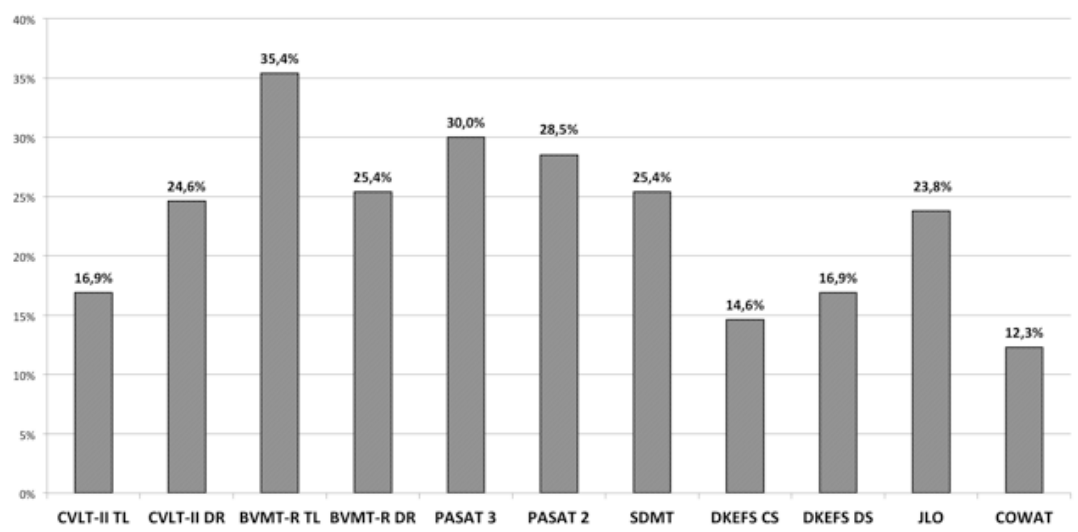
CVLT-TL. California Verbal Learning Test-Total Learning; CVLT-DR. CVLT-Delay Recall; BVMT-TL. Brief Visuo-spatial Memory Test-Total Learning; BVMT-DR. BVMT-Delay Recall; SDMT. Symbol Digit Modalities Test; PASAT - 3 and 2. Paced Auditory Serial Addition Test 3 and 2 seconds; JLO. Judgment of Line Orientation; DKEFS-CS. Delis Kaplan Executive Function System-Sorting Test-Correct Sort; DKEFS-DS. DKEFS-Description Score; COWAT. Controlled Oral Words Association Test.

Tabella 4: Risultati dell'analisi delle componenti principali (PCA)

Pazienti MS (n=130)					
	C1	C2	C3	C4	h²
BVMT-DR	.831	.203	.211	.230	.829
BVMT-TL	.829	.178	.135	.260	.804
SDMT	.708	.279	.146	.177	.632
COWAT	.552	.095	.355	.168	.468
PASAT-2	.379	.804	.131	.137	.827
PASAT-3	.454	.795	.097	.112	.860
JLO	-.054	.662	.285	.322	.626
DKEFS CS	.233	.181	.908	.172	.942
DKEFS DS	.252	.193	.884	.227	.934
CVLT-TL	.321	.211	.226	.835	.896
CVLT-DR	.330	.229	.215	.813	.867
% variance explained	52.5	10.5	8.8	7.2	79

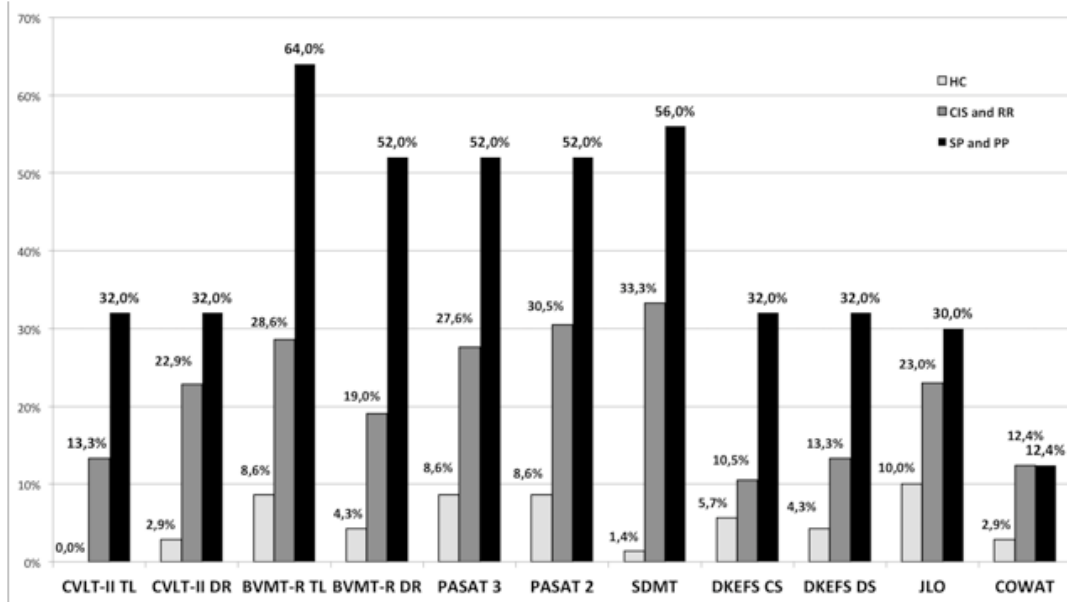
CVLT-TL. California Verbal Learning Test-Total Learning; CVLT-DR. CVLT-Delay Recall; BVMT-TL. Brief Visuo-spatial Memory Test-Total Learning; BVMT-DR. BVMT-Delay Recall; SDMT. Symbol Digit Modalities Test; PASAT - 3 and 2. Paced Auditory Serial Addition Test 3 and 2 seconds; JLO. Judgment of Line Orientation; DKEFS-CS. Delis Kaplan Executive Function System-Sorting Test-Correct Sort; DKEFS-DS. DKEFS-Description Score; COWAT. Controlled Oral Words Association Test.

Figura 1: Frequenza del deficit cognitivo utilizzando -1.5 SD rispetto al cut-off di riferimento.



CVLT-TL. California Verbal Learning Test-Total Learning; CVLT-DR. CVLT-Delay Recall; BVMT-TL. Brief Visuo-spatial Memory Test-Total Learning; BVMT-DR. BVMT-Delay Recall; SDMT. Symbol Digit Modalities Test; PASAT - 3 and 2. Paced Auditory Serial Addition Test; JLO. Judgment of Line Orientation; DKEFS-CS. Delis Kaplan Executive Function System-Sorting Test-Correct Sort; DKEFS-DS. DKEFS-Description Score; COWAT. Controlled Oral Words Association Test

Figura 2: Frequenza del deficit cognitivo nei sottogruppi di soggetti (RR/CIS – SP/PP – HC).



CVLT-TL. California Verbal Learning Test-Total Learning; CVLT-DR. CVLT-Delay Recall; BVM-T-TL. Brief Visuo-spatial Memory Test-Total Learning; BVM-T-DR. BVM-T-Delay Recall; SDMT. Symbol Digit Modalities Test; PASAT - 3 and 2. Paced Auditory Serial Addition Test; JLO. Judgment of Line Orientation; DKEFS-CS. Delis Kaplan Executive Function System-Sorting Test-Correct Sort; DKEFS-DS. DKEFS-Description Score; COWAT. Controlled Oral Words Association Test

IV. VALUTAZIONE DELLE FUNZIONI ESECUTIVE ATTRAVERSO PARADIGMA SPERIMENTALE DI TASK SWITCHING.

1. Introduzione

Con il termine funzioni esecutive (FE) ci si riferisce, in neuropsicologia e in psicologia cognitiva, alle funzioni corticali superiori deputate al controllo e alla pianificazione del comportamento. Nello specifico, le FE sono quelle abilità che consentono ad un individuo di anticipare, progettare, stabilire obiettivi, attuare progetti finalizzati a uno scopo, monitorare e, se necessario, modificare il proprio comportamento per adeguarlo a nuove condizioni.

Deficit delle FE sono stati osservati in Pazienti MS con una percentuale che può variare tra il 15 e il 20% (Drew et al., 2008). Nonostante i Pazienti MS mostrino un quadro di compromissione cognitiva sostanzialmente disomogeneo, è stato descritto uno specifico pattern fronto-sottocorticale caratterizzato da deficit mnesici, di problem solving, di ragionamento logico e di attenzione ai quali si associa una riduzione della velocità nel processare le informazioni.

In letteratura diversi studi mostrano la presenza di deficit alle FE in pazienti MS, tuttavia pochissime ricerche si sono focalizzate su tali aspetti in relazione al decorso clinico (Arango et al, 2007). Inoltre, Roca et al (2008) ha asserito che, nelle prime fasi di malattia, occorre utilizzare una batteria di test specifici al fine di valutare al meglio l'impairment esecutivo.

Deficit alle FE, soprattutto flessibilità cognitiva e set-shifting, possono impattare negativamente sulla qualità di vita: queste abilità permettono, infatti, al paziente di adattarsi rapidamente ed in maniera efficace alle più varie situazioni. Nello specifico, il set-shifting (o flessibilità cognitiva) è una componente del funzionamento esecutivo che richiede l'integrità della corteccia prefrontale (PFC) e delle sue connessioni con il resto del cervello.

Deficit della flessibilità cognitiva sono stati osservati in pazienti con danni alla PFC (Fuster JM. 1997). In proposito, un metodo per valutare le abilità di set-shifting è il paradigma del task-switching: il suddetto paradigma esamina i processi attraverso i quali un soggetto riconfigura le proprie risorse mentali per passare da un compito ad un altro, con una sequenza di stimoli che può essere ripetuta o alternata (Monsell 2003). Nello specifico, il soggetto deve eseguire due compiti diversi presentati in rapida successione, seguendo una sequenza casuale di presentazione, cosicché il compito da eseguire possa cambiare da una sessione all'altra (trial switch) o possa essere ripetuto (trial repetition). I trial-switch sono generalmente più lenti e meno accurati rispetto ai task repetition e questa differenza viene definita come switch cost (SC).

In particolare, lo SC riflette il tempo necessario ai processi di controllo esecutivo per riconfigurare il sistema cognitivo in vista dell'esecuzione di una nuova attività; esso è infatti considerato una valida misura dei processi esecutivi.

Questo costo è pensato per riflettere il tempo necessario per i processi di controllo esecutivo onde riconfigurare il sistema cognitivo per l'esecuzione di una nuova attività (Meiran, 1996; Rubinstein et al., 2001).

Trattasi di una prova molto impegnativa che fornisce, pertanto, informazioni sulla velocità e sull'accuratezza della performance, provvedendo ad una panoramica completa del funzionamento esecutivo del soggetto.

Dato il numero esiguo di ricerche che valutano la compromissione delle FE in pazienti subclinici e le potenzialità che questo potrebbe avere nel rilevare precocemente tali deficit, lo scopo principale del presente studio consiste nell'esaminare il funzionamento esecutivo in Pazienti MS senza disturbi cognitivi rilevanti ed in HC attraverso l'utilizzo del paradigma sperimentale di task-switching.

2. Materiale e Metodi

2.1 Soggetti

Nello specifico, sono stati reclutati 24 Pazienti con diagnosi di MS (Polman et al., 2005) e 25 HC comparabili per età, scolarità e sesso; le caratteristiche cliniche e demografiche dei soggetti partecipanti allo studio sono riportate in tabella 5. I soggetti sono stati selezionati dal gruppo che ha partecipato allo studio preliminare sulla validazione della batteria MACFIMS (CAP. III) sulla base dell'integrità del loro funzionamento cognitivo, come emerso dalla somministrazione di una batteria neuropsicologica standard (MACFIMS).

2.2 Task switching paradigm

I partecipanti sono stati valutati individualmente, in una stanza silenziosa e ben illuminata, seduti di fronte allo schermo del PC ad una distanza di circa 50 cm. All'inizio di ogni sessione sperimentale le istruzioni per eseguire il compito sono state visualizzate sullo schermo del PC e

spiegate verbalmente dallo sperimentatore, enfatizzando l'importanza della velocità e dell'accuratezza.

Lo SC è stato valutato attraverso una procedura di task-cueing che prevede l'esecuzione di due compiti presentati in maniera randomizzata ed in rapida sequenza; prima di ogni trial è stato presentato un cue indicante il tipo di compito che il soggetto avrebbe dovuto eseguire. I due compiti sono consistiti nel giudicare se il numero presentato fosse pari o dispari (task A) o se fosse maggiore o minore di 5 (task B). Per rispondere i partecipanti hanno utilizzato gli indici della mano destra e sinistra e due tasti del PC; nello specifico, l'indice sinistro e il tasto 'A' sono stati utilizzati per i numeri dispari e minori di 5, l'indice destro e il tasto 'L' per i numeri pari e maggiori di 5. La presentazione degli stimoli e la registrazione delle risposte sono state effettuate attraverso un software specifico (Superlab 2.1 per Windows). La Figura 3 mostra una sequenza degli eventi del protocollo sperimentale.

Manipolazione sperimentale degli intervalli risposta-cue-target (RCT)

Il task switching considera diversi aspetti del funzionamento esecutivo e del controllo cognitivo. Nello specifico, il task switching non solo coinvolge processi preparatori alla riconfigurazione del task-set, necessari per l'esecuzione di un nuovo task, ma implica anche processi relativi al distacco dai compiti precedentemente eseguiti. Di conseguenza, gli SC si riducono quando viene presentato un cue che indica quale compito deve eseguire, consentendo al soggetto di 'prepararsi'.

Allo stesso modo, gli SC sono minori quando incrementa l'intervallo di tempo tra il cue ed il target (CTI), ossia quando si ha più tempo a disposizione per riconfigurare il task-set (Meiran, 2000). Inoltre, gli SC si riducono quando incrementa l'intervallo di tempo tra la risposta al task precedente e la presentazione del cue per eseguire il nuovo target (RCI), suggerendo che processi di distacco sono coinvolti nell'esecuzione del task-switching (Meiran, 2000).

Lo studio è stato pensato per studiare le prestazioni dei partecipanti, attraverso l'utilizzo di diversi intervalli temporali; nello specifico, sono stati presi in considerazione un intervallo breve di 150 ms e uno lungo di 1800 ms. Si è, peraltro, proceduto ad una modifica dei suddetti intervalli temporali in maniera randomizzata sia per RCI che per CTI.

I soggetti sono stati sottoposti ad una sessione di training composta da 30 trials e ad una sessione sperimentale composta da 600 trials suddivisi in 10 blocchi da 60 trials ciascuno. Tra un blocco ed

il successivo è stata applicata una pausa di circa 60 s. La durata totale dell'esperimento è stata di circa un'ora.

2.3 Analisi statistica

L'analisi statistica è stata effettuata sulle seguenti variabili: SC; tempi di reazione (RT, in ms) sia dei repetition-trials che degli switch trials; trasformazione angolare sulla proporzione di errori.

Gli SC sono stati calcolati come differenza tra la media dei RT degli switch trials e la media dei RT dei repetition trials. Per ogni soggetto, la proporzione di errore è stata calcolata includendo sia le risposte errate sia quelle omesse.

Le variabili dipendenti saranno sottoposte ad un'analisi della varianza (ANOVA) con gruppo Pazienti MS ed HC come fattori between, intervalli RCT (150 ms, 1800 ms) e trials (repetition, switch) come fattori within. Per tutte le analisi, in caso di significatività, sono stati effettuati dei confronti ed il livello di significatività è stato sempre fissato a $P < 0.05$.

3. Risultati

Occorre precisare che è emersa una differenza significativa tra pazienti MS ed HC: in particolare, l'analisi effettuata sui differenti tipi di trials (repetition e switch) ha mostrato che i pazienti hanno delle performance peggiori (in termini di RT) rispetto ai HC solo negli switch-trials (Figura 4) ($F(1, 47)=4,62$; $p=0,04$). Inoltre, i pazienti MS hanno mostrato, rispetto ai HC, un incremento dei RT soltanto nella componente di preparazione al compito ($F(1,47)=10,2$; CTI; $p=0,002$): queste differenze sono risultate significative sia per CTI brevi che lunghi, sia in compiti di repetition che di switch (Figura 5). Non sono state rinvenute differenze significative nei RT relativi ai processi di distacco dal precedente task eseguito (RCI) né nel numero di errori/omissioni tra i due gruppi considerati (MS e HC).

4. Discussione

Il presente studio ha evidenziato che in pazienti MS senza deficit cognitivi vi è un'iniziale compromissione del funzionamento esecutivo, come rilevato dall'utilizzo di un compito di task switching.

Nello specifico, pazienti MS che ad una valutazione formale e di routine del funzionamento cognitivo (MACFIMS) non hanno mostrato deficit in nessun dominio valutato, hanno presentato maggiori TR soprattutto in compiti consistenti nello 'switch' da un compito ad un altro. Inoltre, nella fase di preparazione al compito, ove sono coinvolti processi cognitivi di preparazione e riconfigurazione del task-set mentale, è emerso che i pazienti MS hanno dei RT maggiori rispetto ai HC sia quando hanno a disposizione pochissimo tempo per poter fornire una risposta (150 ms), sia quando hanno un tempo maggiore (1800 ms); questo effetto si è mantenuto in compiti in cui il soggetto, rispetto al precedente task, è stato messo di fronte ad un compito nuovo (switch), m altresì quando è stato proposto lo stesso compito del precedente (repetition).

Dai dati ora esposti si evince un primario coinvolgimento delle funzioni esecutive, in particolare delle capacità di controllo esecutivo e flessibilità cognitiva, in pazienti MS senza apparenti deficit cognitivi valutati con una batteria neuropsicologica standard (MACFIMS). Ciò potrebbe essere il risultato di un precoce malfunzionamento di aree cerebrali prefrontali, funzionalmente correlate con tali abilità. In tal senso, Roca e collaboratori (2008) hanno mostrato in pazienti MS una forte correlazione tra deficit a carico delle funzioni esecutive e mnesiche e perdita di integrità del tessuto cerebrale in tratti di fibre fronto-sottocorticali, in particolare nell'area fronto-laterale, notoriamente correlata ad un malfunzionamento dei processi esecutivi.

I soggetti esaminati nella ricerca di cui sopra hanno però evidenziato dei deficit cognitivi clinicamente rilevanti. Nel presente studio, invece, sono stati considerati pazienti MS subclinici ed utilizzando uno strumento maggiormente specifico nella rilevazione dei deficit esecutivi si è riusciti ad identificare precocemente i pazienti con difficoltà in tal senso onde indirizzarli verso la miglior scelta terapeutica e riabilitativa.

Futuri sviluppi del presente studio potrebbero essere i seguenti: il monitoraggio nel tempo per valutare l'evoluzione naturale del funzionamento esecutivo in maniera tale da stimare quali soggetti possono essere più a rischio nell'evoluzione verso un deficit cognitivo conclamato; l'esame dei dati RM di questo gruppo di pazienti MS onde analizzare eventuali correlazioni con l'evoluzione del loro funzionamento esecutivo.

Tabella 5: Caratteristiche cliniche e demografiche del campione.

	Pazienti MS (24)	HC (25)	p
Età (media, SD)	42,3 ± 9,4	42,8 ± 10,2	0,86
Scolarità (media, SD)	14,8 ± 2,5	15,6 ± 3	0,32
Sesso - N (%)	13 (54,2)	13 (52)	0,88
EDSS (media, SD)	1,15 ± 1,34		
Durata di malattia (media, SD)	11,11 ± 7,57		
Forma clinica - N	- RR: 20; - CIS: 2; - PP: 2.		

Figure 3: Protocollo sperimentale e task-switching paradigm

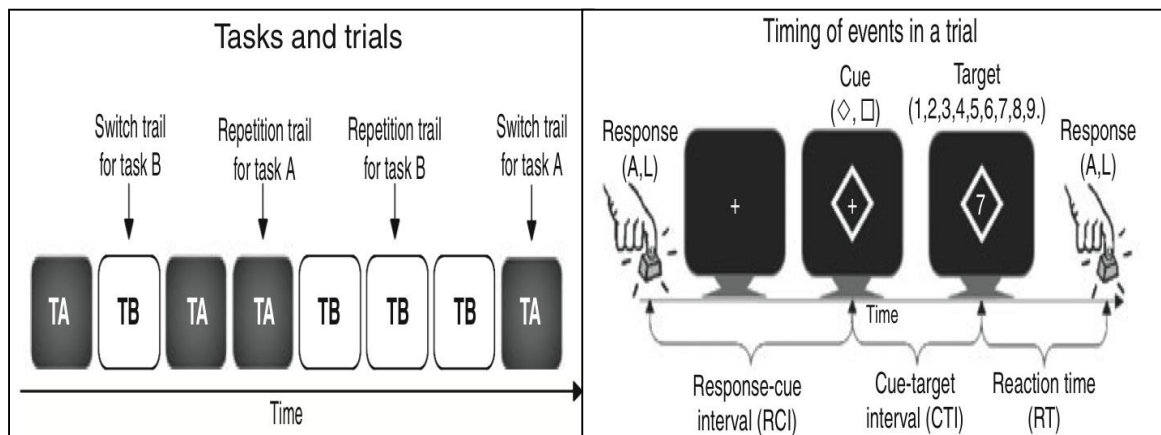


Figura 4: Differenze nei tempi di reazione sui switch trials.

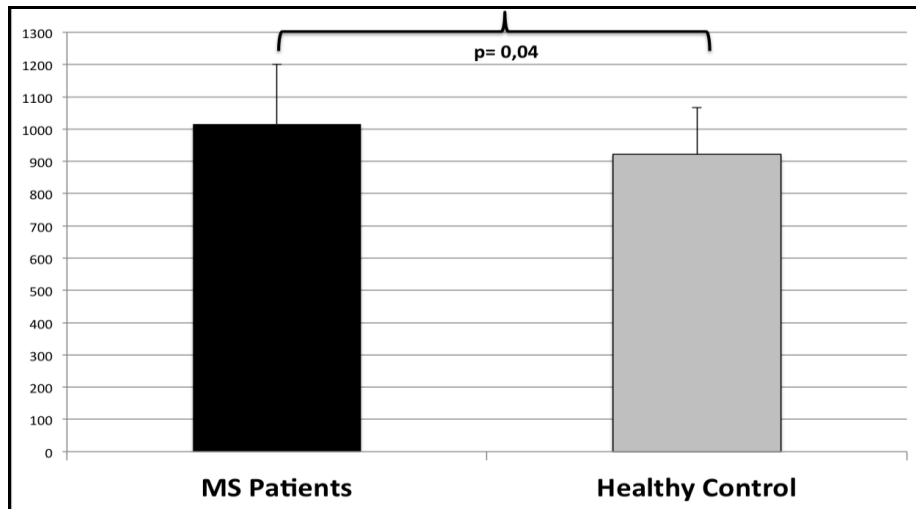
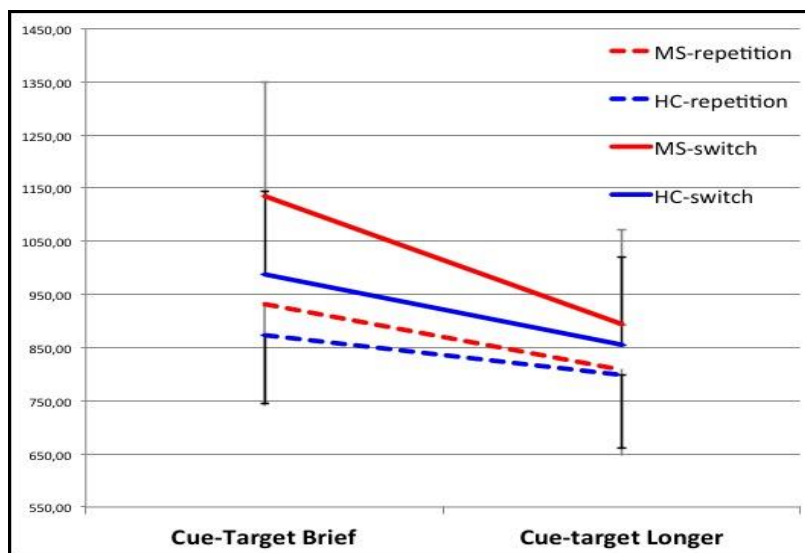


Figura 5: Differenze dei tempi di reazione sui CTI e trial repetition e switch.



V. EMOTIONAL PROCESSING NELLA SCLEROSI MULTIPLA: UN'INDAGINE EVENT-RELATED POTENTIALS (ERPs)

1. Introduzione

La capacità di riconoscimento e di elaborazione delle emozioni rappresenta una competenza fondamentale ai fini della comunicazione interpersonale e dell'interpretazione funzionale dei propri stati interni e di quelli altrui (Adolphs, 2001).

Nell'ultimo decennio sono stati pubblicati centinaia di articoli sul funzionamento cognitivo nella MS: ciò ha consentito di comprendere maggiormente e più efficacemente i meccanismi di funzionamento e la loro evoluzione nel tempo. Per contro si registrano poche ricerche sul processamento emotivo nella MS.

Come già citato nei capitoli precedenti, Roca e collaboratori (Roca et al., 2008) hanno mostrato che in pazienti RRMS in fase iniziale di malattia si riscontra una perdita d'integrità del tessuto cerebrale in tratti di fibre fronto-sottocorticali.

Altri studi evidenziano che i pazienti MS in fase iniziale di malattia hanno una prevalente compromissione di aree cerebrali anteriori (in termini sia di atrofia che di danno alla sostanza bianca), in particolare a livello pre-frontale sottocorticale (Rocca et al., 2015).

Infine, in studi su soggetti di controllo sani è stato ampiamente dimostrato che queste aree cerebrali sono coinvolte nel processamento di stimoli emotivamente rilevanti (Ruffman et al., 2008; Bechara et al., 1999): pazienti con lesioni frontali mostrano un quadro sintomatologico specifico, ove le difficoltà nell'elaborazione di stimoli emotivamente rilevanti hanno un ruolo importante (Damasio, 2001).

Alcune evidenze testimoniano, poi, che la MS può influenzare la percezione delle emozioni. In proposito, alcuni studi (Jehna et al., 2010; Henry et al., 2009) hanno dimostrato che pazienti con MS hanno maggiori difficoltà nel riconoscere le emozioni mediate dal viso rispetto ai HC; tuttavia, tali differenze nel riconoscimento emotivo sono minime e correlano significativamente con i deficit cognitivi di cui i pazienti sono affetti. Le suddette evidenze suggeriscono che le difficoltà dei pazienti MS nella percezione delle emozioni potrebbero riflettere una più generale difficoltà nel processamento delle informazioni.

In uno studio di risonanza magnetica funzionale (fMRI) i pazienti MS hanno mostrato deficit specifici nel riconoscimento di stimoli emotivi correlati al decremento di attivazione della corteccia

prefrontale ventrolaterale (VLPFC) e dell'insula (Krause et al, 2009). Inoltre, Jehna e collaboratori (2011) hanno evidenziato che in pazienti MS lievi senza deficit cognitivi, visivi e comportamentali esiste una maggiore attivazione in regioni cerebrali quali la corteccia cingolata, il precuneo e il giro fusiforme durante compiti di riconoscimento di emozioni mediate dal volto.

La maggior parte dei suddetti studi al fine di esaminare l'emotional processing ha considerato stimoli emotivi mediati da espressioni facciali. Va precisato che questa capacità è essenziale per la percezione delle intenzioni e dello stato emotivo dell'altro individuo, sebbene da sola non sia sufficiente.

In tale ambito, appare utile sottolineare che gli studi sopra citati non hanno finora utilizzato un approccio neurofisiologico allo studio e all'approfondimento dell'emotional processing; non è chiaro, inoltre, cosa accada in situazioni che rappresentano eventi di vita quotidiana. In che modo i pazienti MS processano eventi complessi della vita quotidiana emotivamente rilevanti? La malattia può influenzare il processamento di tali eventi (per es: guardare un tramonto o un incidente stradale)? Ed eventualmente in che modo? La metodologia d'indagine di cui si tratta, di cui fanno parte i potenziali evento-correlati (ERP) e l'attività elettrodermica, ha un'ampia letteratura che ne documenta i punti di forza e i campi di applicazione (Sequiera et al., 2009; Magnano et al., 2006). A differenza della fMRI che ha un'alta risoluzione spaziale, in questo caso si ha l'opportunità di caratterizzare specifici stati cerebrali con un'alta risoluzione temporale. In tal modo è possibile avere a disposizione informazioni circa i processi coinvolti nell'elaborazione delle emozioni in un momento ben definito e circoscritto.

Nello specifico, gli ERP rappresentano una metodologia d'indagine sensibile e potente per la valutazione del processamento dell'informazione durante un compito. Le componenti degli ERP riflettono diversi aspetti: ricezione e processamento dello stimolo (componenti con una latenza precoce) e processamento dell'informazione di livello più elevato (componenti con una latenza tardiva) (Rugg 1995). L'attività elettrodermica, anzidetta risposta di conduttanza cutanea (SCR), è un ottimo indicatore dell'arousal emotivo e può fungere da marker per una maggiore comprensione dei processi di elaborazione emotiva (Sequeira 2009).

Nel presente studio si è provveduto ad indagare l'impatto che la MS potrebbe avere:

- sulle capacità del soggetto di valutare uno stimolo emotivo (risposta comportamentale);
- sulle attivazioni neurofisiologiche allo stesso stimolo (ERP e SCR).

A tal fine, è stata utilizzata una batteria di stimoli visivi emotivamente rilevanti selezionati appositamente dall'International Affective Picture System (IAPS - Lang 2005; Lang et al., 2001).

Nello specifico, lo IAPS è composto da una serie molto ampia di fotografie colorate, appartenenti a diverse categorie semantiche, con una connotazione emotiva più o meno forte, in cui è stato classificato il livello di arousal e piacevolezza.

Lo studio in esame ha preso in considerazione un gruppo di pazienti MS con un funzionamento cognitivo integro, così da evitare possibili influenze di deficit cognitivi sui processi di elaborazione emotiva.

Le misure di esito valutate sono state le risposte neurofisiologiche (ERP e SCR) e le risposte comportamentali; nello specifico, si è chiesto ai soggetti di valutare le immagini in termini di valenza (piacevole/spiacevole) ed arousal (mi attiva/non mi attiva) (Lang 2005).

2. Materiale e Metodi

2.1 Soggetti

Sono stati reclutati 24 Pazienti con diagnosi di MS (Polman et al., 2005) e 23 HC comparabili per età e sesso; le caratteristiche cliniche e demografiche dei soggetti partecipanti allo studio sono riportate in tabella 6. I soggetti sono stati selezionati dal gruppo che ha partecipato allo studio preliminare sulla validazione della batteria MACFIMS (CAP. III) sulla base dell'integrità del loro funzionamento cognitivo.

2.2 Procedura sperimentale

Dallo IAPS sono state selezionate 90 immagini così suddivise: 30 immagini con un livello di piacevolezza alto (media valenza: 7.8; media arousal: 5.1; es: bambini, ecc.); 30 immagini con un livello di piacevolezza medio (media valenza: 5.1; media arousal: 3.6; es: oggetti, ecc.); 30 immagini con un livello di piacevolezza basso (media valenza: 2; media arousal: 6.1.; es: mutilazioni, ecc.).

I partecipanti sono stati valutati individualmente, in una stanza silenziosa e ben illuminata, seduti di fronte allo schermo del PC ad una distanza di circa 60 cm. All'inizio di ogni sessione sperimentale le istruzioni per eseguire il compito sono state visualizzate sullo schermo del PC e spiegate verbalmente dallo sperimentatore, enfatizzando l'importanza di fornire una valutazione personale su ogni immagine in termini di valenza (piacevole/spiacevole) ed arousal (mi attiva/non

mi attiva). Durante l'intera durata dell'esperimento, sono stati registrati i parametri elettroencefalografici (EEG – 24 canali) e la risposta di conduttanza cutanea (SCR).

La presentazione dei vari tipi d'immagine (piacevole-neutra-spiacevole) è stata effettuata secondo un ordine randomizzato, diverso per ogni soggetto. Nello specifico, ogni singolo trial inizia con la presentazione dell'immagine a schermo pieno per 2 secondi (s); segue la visualizzazione di una schermata nera per 1s; ed, infine, la stessa immagine viene visualizzata in dimensioni ridotte sulla parte superiore dello schermo e, nella parte inferiore, viene presentata una scala per la valenza (Self Assessment Manikin (SAM) - Bradley 1994).

La scala SAM della valenza è costituita da figure tipo cartone animato raffiguranti nove espressioni emotive che vanno dalla sorridente/felice all'accigliato/infelice. Questa schermata rimane visibile sino alla risposta del soggetto o per un massimo di 5s. Successivamente alla valutazione fornita dal soggetto sulla valenza, viene visualizzata un'altra schermata in cui la scala SAM della valenza è sostituita con una sull'arousal (espressioni emotive che vanno dal rilassato all'eccitato). Anche in questo caso, la schermata rimane visibile sino alla risposta del soggetto o per un massimo di 5s.

Sia la valutazione della valenza che dell'arousal sono state effettuate su una scala a nove punti, pigiando i tasti sul PC da 1 a 9. La presentazione degli stimoli e la registrazione delle risposte è stata realizzata tramite un software specifico (Superlab 4.0 for Windows).

2.4 Analisi statistica

Riguardo le variabili psicofisiologiche, è stata valutata l'area sotto la curva (AUC) della SCR con un modello ANOVA a due fattori (gruppo X tipo di immagine); riguardo la valutazione della risposta allo scalpo (Cz) è stata effettuata un' ANOVA a due fattori (gruppo X tipo di immagine) per ciascuna componente emersa (N100 – P100 – P200). Riguardo, infine, le risposte comportamentali è stata effettuata un' ANOVA a due fattori (gruppo X tipo di immagine) separatamente su ciascuna delle variabili dipendenti (valutazione della valenza, TR della valenza, valutazione dell'arousal, TR dell'arousal).

3. Risultati

La valutazione dell'area sotto la curva della SCR ha evidenziato una differenza statisticamente significativa ($F(1, 135)=4,7852$; $p=0.03$) tra i gruppi; in particolare, come si può osservare dalla figura 6, i Pazienti mostrano una risposta elettrodermica più elevata rispetto ai controlli sani. Non

sono, invece, emerse differenze significative riguardo il tipo di immagine (piacevole-neutra-spiacevole) e riguardo l'interazione tra i due fattori (gruppo X tipo di immagine).

In merito alla valutazione dell'attività neurofisiologica, tenuto conto dell'esiguo tempo a disposizione, in fase di analisi dei dati è stata considerata soltanto l'attività ad una sola derivazione (Cz). Si distinguono tre onde principali, le cui latenze medie (in msec), divise per tipo di immagine, sono le seguenti:

Onde	Controlli			Pazienti		
	immagini neutre	immagini piacevoli	immagini spiacevoli	immagini neutre	immagini piacevoli	immagini spiacevoli
N100	0.238	0.3036	0.3805	0.2279	0.3003	0.3754
P100	0.3012	0.3715	0.4404	0.2868	0.3656	0.4404
P200	0.3780	0.4415	0.5218	0.3847	0.4583	0.5281

L'analisi statistica basata su un modello ANOVA a due fattori (gruppo X tipo di immagine) condotta separatamente per ciascuna componente ha mostrato i seguenti risultati: per quanto riguarda le componenti N1 e P1 si osserva una differenza statisticamente significativa sul tipo di immagine ($F(2, 135)=15,3843$; $p < 0,000$); nessuna differenza rilevante per la variabile gruppo e per l'interazione gruppo X tipo di immagine. La componente P2 mostra una differenza significativa per la variabile gruppo ($F(1, 135)=4,1024$; $p=0,04$) e tipo di immagine ($F(2, 135)=12,5461$; $p < 0,000$) (Figura 7 e 8); non emerge, invece, alcuna interazione significativa tra le due variabili.

Dall'analisi delle risposte comportamentali si segnala un effetto significativo riguardo la valenza ($F(2, 135)=551,38$; $p < 0,000$): ad immagini con alta piacevolezza viene assegnata una valenza maggiore rispetto a quelle neutre e con basso livello di piacevolezza (Figura 9). Riguardo i RT impiegati nella valutazione della valenza, si nota un effetto significativo della variabile gruppo ($F(1, 135)=9,7045$; $p=0,002$) e tipo di immagine ($F(2, 135)=11,683$; $p < 0,000$). In particolare, i pazienti mostrano RT minori rispetto ai controlli (Figura 10); considerando i diversi tipi d'immagine, emergono RT più lunghi nella valutazione del grado di valenza di immagini neutre rispetto a quelle positive e negative (Figura 11).

Dalla valutazione delle risposte comportamentali inerenti il livello percepito di attivazione (arousal) emerge un effetto statisticamente significativo del tipo di immagine ($F(2, 135)=49,453$; $p < 0,000$): le immagini neutre vengono valutate come meno attivanti rispetto alle immagini positive e negative (Figura 12). Emerge, inoltre, un effetto tendente alla significatività per le variabili gruppo X tipo di immagine ($F(2, 135)=2,7966$; $p=0,06$): dalla Figura 13 è possibile notare come nella valutazione delle immagini con bassa piacevolezza i due gruppi tendano a differenziarsi, con i Pazienti che riferiscono un minor livello di attivazione.

4. Discussione

La valutazione della risposta elettrodermica in seguito alla presentazione di immagini emotive ha evidenziato una differenza significativa ($p=0.03$) tra i gruppi; in particolare, i Pazienti mostrano un'attività psicofisiologica più elevata in risposta ad un trigger emotivo complesso.

L'SCR, o anche risposta elettrodermica, è un fenomeno per cui la pelle diventa un miglior conduttore di elettricità quando si presenta uno stimolo fisiologicamente attivante (interno o esterno). L'SCR è considerato una componente principale dell'attivazione emotiva. In questo specifico caso, durante la presentazione d'immagini emotivamente rilevanti, è emerso un maggior livello di conduttanza cutanea nei Pazienti rispetto ai controlli, indice di una differente risposta psicofisiologica allo stimolo emotivo. Dai dati presenti in letteratura emerge che Pazienti in fase iniziale di malattia hanno una prevalente compromissione di aree cerebrali anteriori (in termini sia di atrofia che di danno alla sostanza bianca), a livello pre-frontale sottocorticale (Rocca et al., 2015; Roca et al., 2008); inoltre, studi di risonanza magnetica funzionale (fMRI) hanno mostrato deficit specifici nel riconoscimento di stimoli emotivi 'semplici' (espressioni facciali collegate ad emozioni) correlati al decremento di attivazione della corteccia prefrontale (Krause et al., 2009; Jehna et al., 2011).

Ciò evidenziato, quanto emerso dall'analisi dei dati SCR testimonia una differente elaborazione di stimoli emotivi complessi da parte dei Pazienti MS, probabilmente dovuta ad un malfunzionamento dei circuiti frontali cortico-sottocorticali.

In merito alla valutazione dell'attività neurofisiologica sono emerse tre componenti principali: P100, N100 e P200. Riguardo le prime due componenti, P100 e N100, non si sono rilevate differenze significative tra i due gruppi di soggetti. In effetti, la P100 e la N100 sono componenti che emergono in una fase estremamente precoce di elaborazione dello stimolo e sono

normalmente collegate con l'attività della corteccia visiva primaria, a riflettere un'iniziale elaborazione percettiva dello stimolo. Riguardo invece la componente P200 è emersa una differenza significativa tra gruppi: in particolare, i pazienti mostrano una maggiore latenza nella risposta neurofisiologica ad un trigger emotivamente attivante. La P200 è usualmente correlata a processi di elaborazione percettiva dello stimolo modulati dall'attenzione: la medesima è stata altresì associata a processi iniziali di attenzione verso gli stimoli emotivi (Thomas et al., 2007). Questo dato rafforza quanto emerso nella SCR: si osserva una maggiore latenza di risposta neurofisiologica nei Pazienti rispetto ai controlli, indice - anche in tal caso - di una differente e tardiva elaborazione di stimoli emotivi complessi. Tale dato necessita, tuttavia, di un maggiore approfondimento tramite l'analisi delle restanti derivazioni registrate.

Infine, quanto emerso dalle risposte comportamentali, permette di affermare che Pazienti e controlli hanno una sostanziale omogeneità di risposte: non emergono, infatti, differenze significative tra gruppi, se non per i RT dove i Pazienti tendono ad essere più veloci nel fornire risposte rispetto ai HC. I due gruppi di soggetti, in egual misura, attribuiscono una maggiore valenza alle immagini con un livello di piacevolezza più alto, rispetto a quelle neutre e spiacevoli, e un livello di arousal (attivazione percepita) più basso ad immagini neutre rispetto a quelle piacevoli e spiacevoli.

Tabella 6: Caratteristiche cliniche e demografiche del campione.

	Pazienti MS (24)	HC (23)	P
Età (media, SD)	42,7 ± 8,4	40,7 ± 10,4	0,4
Sesso (F - %)	12 (50%)	10 (43,5%)	0,65
Scolarità (media, SD)	14,7 ± 2,6	16,4 ± 2,5	0,02
EDSS (media, SD)	1,2 ± 1,3		
Durata di malattia (media, SD)	12,4 ± 7,3		
Forma clinica	20: RRMS; 2: PPMS; 2: CIS.		

Figura 6: Differenza tra gruppi alla Skin Conductance Response (SCR)

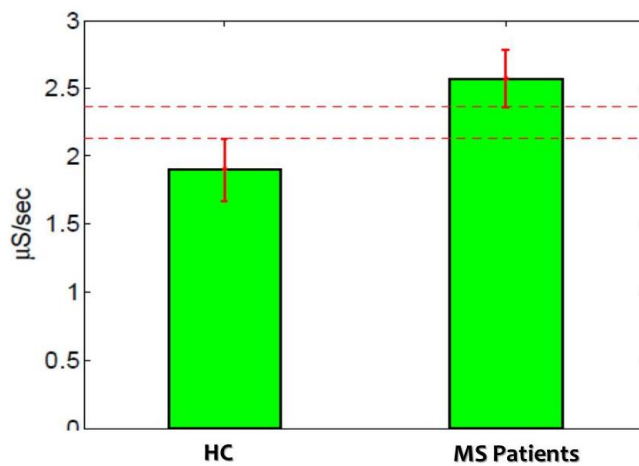


Figura 7: Differenza tra HC e Pazienti per la latenza P200

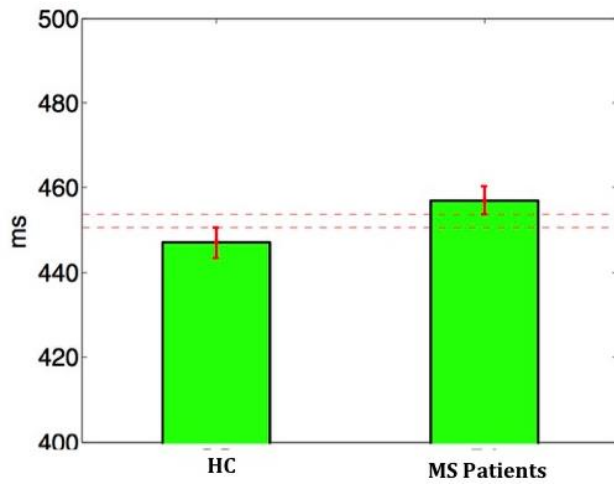


Figura 8: Differenza alla P200 per tipo di immagine

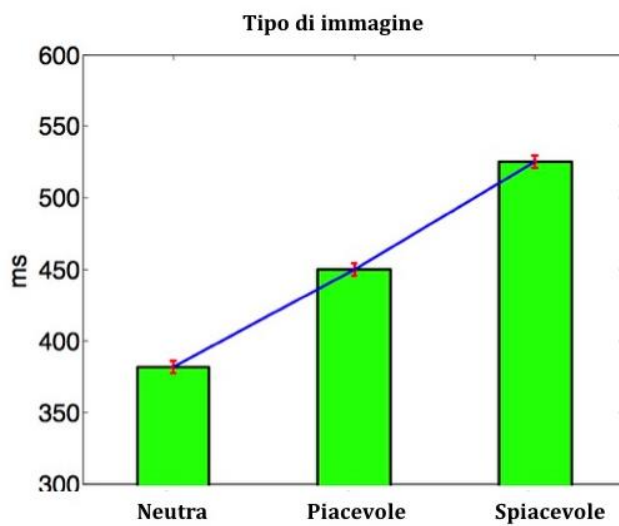


Figura 9: Differenti tipi di valenza per tipo di immagine

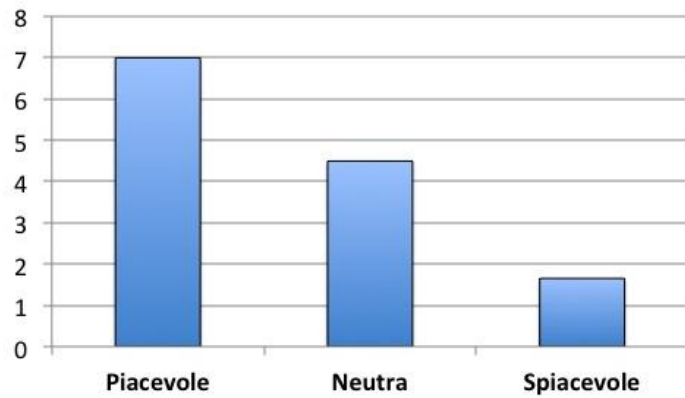


Figura 10: Differenze nei RT tra gruppi nella valutazione della valenza

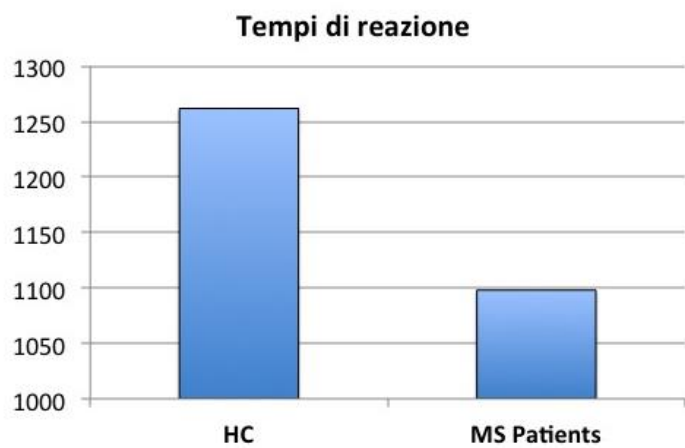


Figura 11: Differenze nei RT tra diversi tipi di immagine nella valutazione della valenza

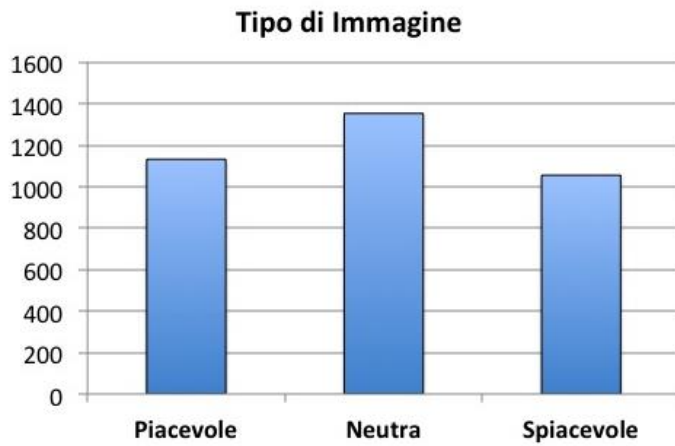


Figura 12: Differenze tra livello percepito di arousal e tipo di immagine

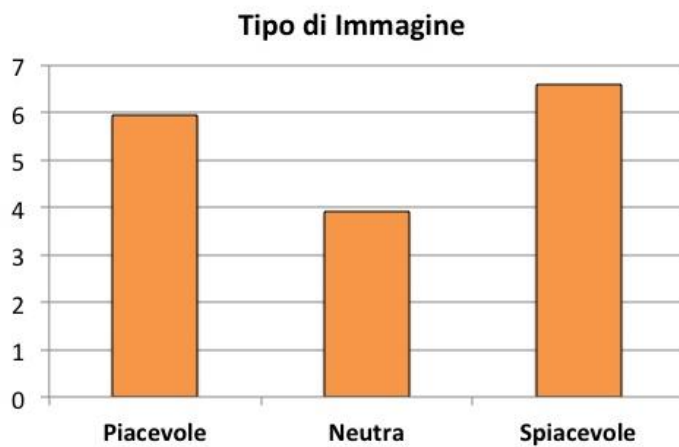
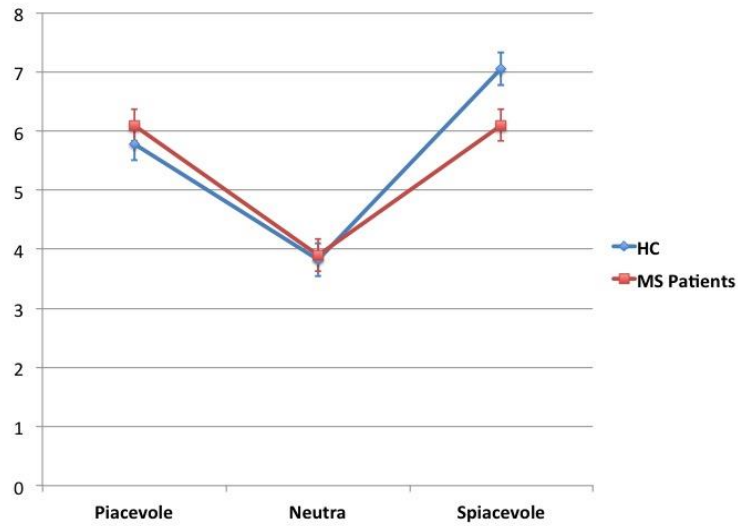


Figura 13: Differenze tra livello percepito di arousal nei due gruppi per diversi tipi di immagini.



VI. CONCLUSIONI

Obiettivo principale della presente tesi di dottorato è l'indagine sul funzionamento dei processi a carico delle aree prefrontali in soggetti affetti da MS senza apparenti deficit cognitivi.

A tal fine sono stati progettati ed effettuati tre protocolli di ricerca inerenti:

- la traduzione, l'adattamento culturale e la validazione della batteria di screening neuropsicologico, quest'ultima attualmente considerata a livello internazionale il gold standard per il rilevamento dei deficit neuropsicologici (MACFIMS);
- la valutazione della presenza di deficit attentivo-esecutivi in pazienti MS cognitivamente integri attraverso l'utilizzo del protocollo sperimentale di task-switching;
- la valutazione di deficit nel processamento emotivo in un campione di pazienti MS cognitivamente integri attraverso un protocollo psicofisiologico (ERPs) ed una serie di stimoli ricavati dall'International Affective Picture System (IAPS).

Si riportano di seguito i principali risultati di ogni progetto di ricerca.

STUDIO PRELIMINARE: VALIDAZIONE DELLA VERSIONE ITALIANA DELLA MACFIMS

1. Lo studio ha mostrato per la prima volta la validità della versione italiana della batteria MACFIMS. In particolare, i nostri dati confermano che la batteria di test è in grado di discriminare in maniera significativa tra pazienti e controlli (validità di criterio).
2. I test CVLT-II e BVM-T-R discriminano in maniera significativa tra il gruppo Relapsing e il gruppo Progressive; in generale, rispetto al gruppo Relapsing, quello Progressive ha mostrato performance peggiori in tutti i test somministrati.
3. Circa metà dei pazienti (56.9%) mostrano punteggi inferiori alla norma in almeno 2 test neuropsicologici, indice di una compromissione delle funzioni cognitive; nello specifico, il 16.2% dei pazienti sono risultati lievemente compromessi, il 13.1% moderati e il 27.7% compromessi in maniera severa. Considerando il numero di domini cognitivi deficitari, è emerso che il 49.2% dei pazienti ha almeno due domini cognitivi compromessi (di cui il 20% è lieve, il 13.8% moderato ed il 15.4% severo). Questa classificazione potrebbe essere più specifica per identificare i pazienti con un chiaro disturbo cognitivo: pazienti con 2 test

deficitari nello stesso dominio non sono considerati avere un deficit cognitivo 'multi-domain'.

4. E' stata valutata la struttura fattoriale della MACFIMS (validità di costrutto) attraverso l'analisi per componenti principali (PCA). Sono stati identificati quattro componenti: memoria visuo-spaziale/velocità nel processare le informazioni; working memory; funzioni esecutive; memoria verbale. La prima componente spiega il 52.5% della varianza totale.

VALUTAZIONE DELLE FUNZIONI ESECUTIVE ATTRAVERSO PARADIGMA SPERIMENTALE DI TASK SWITCHING

5. Dal presente studio emerge un primario coinvolgimento delle funzioni esecutive, in particolare delle capacità di controllo esecutivo e della flessibilità cognitiva, in pazienti MS senza apparenti deficit cognitivi valutati con una batteria neuropsicologica standard (MACFIMS). Ciò potrebbe rappresentare il risultato di un precoce malfunzionamento di aree cerebrali prefrontali, funzionalmente correlate con tali abilità.
6. Nello specifico, i pazienti MS hanno presentato tempi di reazione più elevati rispetto ai controlli in compiti di 'switch'.
7. Nella fase di preparazione al compito, ove sono coinvolti processi cognitivi di preparazione e riconfigurazione del task-set mentale, è emerso che i pazienti hanno tempi di reazione maggiori rispetto ai controlli sia quando hanno a disposizione pochissimo tempo per poter fornire una risposta (150 ms), sia quando hanno un tempo maggiore (1800 ms). Il suddetto effetto è emerso quando il soggetto è stato messo di fronte ad un compito nuovo (switch), ma altresì quando gli è stato proposto lo stesso compito del precedente (repetition).

EMOTIONAL PROCESSING NELLA SCLEROSI MULTIPLA: UN'INDAGINE EVENT-RELATED POTENTIALS (ERPs)

8. Durante la presentazione d'immagini complesse emotivamente rilevanti è emerso un minor livello di conduttanza cutanea nei Pazienti rispetto ai controlli, indice di una differente risposta psicofisiologica allo stimolo emotivo.

9. Differenze significative sono emerse nella componente P200 degli ERPs, usualmente associata a processi iniziali di attenzione verso gli stimoli emotivi; in particolare i Pazienti hanno mostrato una maggiore latenza nella risposta, indice di una differente e tardiva elaborazione di stimoli emotivi complessi.
10. Dall'analisi delle risposte comportamentali emerge, invece, una sostanziale omogeneità di risposte: i due gruppi di soggetti attribuiscono una maggiore valenza alle immagini con un livello di piacevolezza più alto (rispetto a quelle neutre e spiacevoli) e un livello di arousal più basso ad immagini neutre (rispetto a quelle piacevoli e spiacevoli).

VII. BIBLIOGRAFIA

- Adolphs, R. (2001). The neurobiology of social cognition. *Current opinion in neurobiology*, 11(2), 231-239.
- Adolphs, R., Damasio, H., Tranel, D., & Damasio, A. R. (1996). Cortical systems for the recognition of emotion in facial expressions. *The Journal of neuroscience*, 16(23), 7678-7687.
- Amato, M. P., Bartolozzi, M. L., Zipoli, V., Portaccio, E., Mortilla, M., Guidi, L., . . . De Stefano, N. (2004). Neocortical volume decrease in relapsing–remitting MS patients with mild cognitive impairment. *Neurology*, 63(1), 89-93.
- Amato, M. P., Ponziani, G., Pracucci, G., Bracco, L., Siracusa, G., & Amaducci, L. (1995). Cognitive impairment in early-onset multiple sclerosis: pattern, predictors, and impact on everyday life in a 4-year follow-up. *Archives of Neurology*, 52(2), 168-172.
- Amato, M. P., Ponziani, G., Siracusa, G., & Sorbi, S. (2001). Cognitive dysfunction in early-onset multiple sclerosis: a reappraisal after 10 years. *Archives of Neurology*, 58(10), 1602-1606.
- Amato, M. P., Portaccio, E., Goretti, B., Zipoli, V., Ricchiuti, L., De Caro, M. F., . . . Trojano, M. (2006). The Rao's Brief Repeatable Battery and Stroop Test: normative values with age, education and gender corrections in an Italian population. *Multiple Sclerosis*, 12(6), 787-793.
- Amato, M. P., Zipoli, V., Goretti, B., Portaccio, E., De Caro, M. F., Ricchiuti, L., . . . Trojano, M. (2006). Benign multiple sclerosis. *Journal of neurology*, 253(8), 1054-1059.
- Amato, M. P., Zipoli, V., & Portaccio, E. (2008). Cognitive changes in multiple sclerosis.
- Arango-Lasprilla, J. C., DeLuca, J., & Chiaravalloti, N. (2007). [Neuropsychological profile of multiple sclerosis]. *Psicothema*, 19(1), 1-6.
- Arnett, P. A., Rao, S. M., Bernardin, L., Grafman, J., Yetkin, F. Z., & Lobeck, L. (1994). Relationship between frontal lobe lesions and Wisconsin Card Sorting Test performance in patients with multiple sclerosis. *Neurology*, 44(3 Part 1), 420-420.
- Baron-Cohen, S., O'Riordan, M., Stone, V., Jones, R., & Plaisted, K. (1999). Recognition of faux pas by normally developing children and children with Asperger syndrome or high-functioning autism. *Journal of autism and developmental disorders*, 29(5), 407-418.
- Beatty, W. W., Goodkin, D. E., Weir, W. S., Staton, R. D., Monson, N., & Beatty, P. A. (1989). Affective judgments by patients with Parkinson's disease or chronic progressive multiple sclerosis. *Bulletin of the Psychonomic Society*, 27(4), 361-364.
- Beatty, W. W., Orbelo, D. M., Sorocco, K. H., & Ross, E. D. (2003). Comprehension of affective prosody in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*, 9(2), 148-153.
- Bechara, A., Damasio, H., Damasio, A. R., & Lee, G. P. (1999). Different contributions of the human amygdala and ventromedial prefrontal cortex to decision-making. *The Journal of neuroscience*, 19(13), 5473-5481.
- Beck, A. T., Steer, R. A., Ball, R., & Ranieri, W. F. (1996). Comparison of Beck Depression Inventories-IA and-II in psychiatric outpatients. *Journal of personality assessment*, 67(3), 588-597.
- Benedict, R. H. B., Cookfair, D., Gavett, R., Gunther, M., Munschauer, F., Garg, N., & Weinstock-Guttman, B. (2006). Validity of the minimal assessment of cognitive function in multiple sclerosis (MACFIMS). *Journal of the International Neuropsychological Society*, 12(04), 549-558.
- Benedict, R. H. B., Fischer, J. S., Archibald, C. J., Arnett, P. A., Beatty, W. W., Bobholz, J., . . . Caruso, L. (2002). Minimal neuropsychological assessment of MS patients: a consensus approach. *The Clinical Neuropsychologist*, 16(3), 381-397.

- Bobholz, J. A., & Rao, S. M. (2003). Cognitive dysfunction in multiple sclerosis: a review of recent developments. *Current opinion in neurology*, 16(3), 283-288.
- Bonnet, M. C., Allard, M., Dilharreguy, B., Deloire, M., Petry, K. G., & Brochet, B. (2010). Cognitive compensation failure in multiple sclerosis. *Neurology*, 75(14), 1241-1248.
- Bradley, M. M., & Lang, P. J. (1994). Measuring emotion: the self-assessment manikin and the semantic differential. *Journal of behavior therapy and experimental psychiatry*, 25(1), 49-59.
- Bradley, M. M., & Lang, P. J. (2000). Measuring emotion: Behavior, feeling, and physiology. *Cognitive neuroscience of emotion*, 25, 49-59.
- Brownell, B., & Hughes, J. T. (1962). The distribution of plaques in the cerebrum in multiple sclerosis. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 25(4), 315.
- Calabrese, M., Rinaldi, F., Mattisi, I., Grossi, P., Favaretto, A., Atzori, M., . . . Rinaldi, L. (2010). Widespread cortical thinning characterizes patients with MS with mild cognitive impairment. *Neurology*, 74(4), 321-328.
- Camp, S. J., Stevenson, V. L., Thompson, A. J., Miller, D. H., Borrás, C., Auriacombe, S., . . . Herisse-Dulo, L. (1999). Cognitive function in primary progressive and transitional progressive multiple sclerosis A controlled study with MRI correlates. *Brain*, 122(7), 1341-1348.
- Carlesimo, G. A., Caltagirone, C., Gainotti, G., Fadda, L., Gallassi, R., Lorusso, S., . . . Parnetti, L. (1996). The mental deterioration battery: normative data, diagnostic reliability and qualitative analyses of cognitive impairment. *European neurology*, 36(6), 378-384.
- Chiaravalloti, N. D., & DeLuca, J. (2008). Cognitive impairment in multiple sclerosis. *The Lancet Neurology*, 7(12), 1139-1151.
- Christodoulou, C., Krupp, L. B., Liang, Z., Huang, W., Melville, P., Roque, C., . . . Li, L. (2003). Cognitive performance and MR markers of cerebral injury in cognitively impaired MS patients. *Neurology*, 60(11), 1793-1798.
- Comi, G., Filippi, M., Martinelli, V., Campi, A., Rodegher, M., Alberoni, M., . . . Canal, N. (1995). Brain MRI correlates of cognitive impairment in primary and secondary progressive multiple sclerosis. *Journal of the neurological sciences*, 132(2), 222-227.
- Damasio, A. R., & Macaluso, F. (2001). *L'errore di Cartesio: emozione, ragione e cervello umano*: Adelphi.
- De Stefano, N., Matthews, P. M., Filippi, M., Agosta, F., De Luca, M., Bartolozzi, M. L., . . . Cifelli, A. (2003). Evidence of early cortical atrophy in MS Relevance to white matter changes and disability. *Neurology*, 60(7), 1157-1162.
- Deloire, M. S. A., Salort, E., Bonnet, M., Arimone, Y., Boudineau, M., Amieva, H., . . . Galliaud, E. (2005). Cognitive impairment as marker of diffuse brain abnormalities in early relapsing remitting multiple sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 76(4), 519-526.
- DeLuca, J., Barbieri-Berger, S., & Johnson, S. K. (1994). The nature of memory impairments in multiple sclerosis: acquisition versus retrieval. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 16(2), 183-189.
- DeLuca, J., Chelune, G. J., Tulskey, D. S., Lengenfelder, J., & Chiaravalloti, N. D. (2004). Is speed of processing or working memory the primary information processing deficit in multiple sclerosis? *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 26(4), 550-562.
- DeLuca, J., Gaudino, E. A., Diamond, B. J., Christodoulou, C., & Engel, R. A. (1998). Acquisition and storage deficits in multiple sclerosis. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 20(3), 376-390.
- DeLuca, J., & Kalmar, J. H. (2013). *Information processing speed in clinical populations*: Psychology Press.

- Denney, D. R., Sworowski, L. A., & Lynch, S. G. (2005). Cognitive impairment in three subtypes of multiple sclerosis. *Archives of Clinical Neuropsychology*, *20*(8), 967-981.
- Drew, M., Tippett, L. J., Starkey, N. J., & Isler, R. B. (2008). Executive dysfunction and cognitive impairment in a large community-based sample with Multiple Sclerosis from New Zealand: a descriptive study. *Archives of Clinical Neuropsychology*, *23*(1), 1-19.
- Duque, B., Sepulcre, J., Bejarano, B., Samaranch, L., Pastor, P., & Villoslada, P. (2008). Memory decline evolves independently of disease activity in MS. *Multiple Sclerosis*, *14*(7), 947-953.
- Ferracuti, S., Cannoni, E., Sacco, R., & Hufty, A. M. (2000). Contributi per un assessment neuropsicologico. *Manuale clinico. Giunti Organizzazioni Speciali, Firenze*.
- Fisniku, L. K., Chard, D. T., Jackson, J. S., Anderson, V. M., Altmann, D. R., Miszkiel, K. A., . . . Miller, D. H. (2008). Gray matter atrophy is related to long-term disability in multiple sclerosis. *Annals of neurology*, *64*(3), 247-254.
- Foong, J., Rozewicz, L., Chong, W. K., Thompson, A. J., Miller, D. H., & Ron, M. A. (2000). A comparison of neuropsychological deficits in primary and secondary progressive multiple sclerosis. *Journal of neurology*, *247*(2), 97-101.
- Frith, C. D., & Frith, U. (2006). The neural basis of mentalizing. *Neuron*, *50*(4), 531-534.
- Gallese, V., Keysers, C., & Rizzolatti, G. (2004). A unifying view of the basis of social cognition. *Trends in cognitive sciences*, *8*(9), 396-403.
- Green, M. F., Olivier, B., Crawley, J. N., Penn, D. L., & Silverstein, S. (2005). Social cognition in schizophrenia: recommendations from the measurement and treatment research to improve cognition in schizophrenia new approaches conference. *Schizophrenia bulletin*, *31*(4), 882-887.
- Guimarães, J., & Sá, M. J. (2012). Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Frontiers in neurology*, *3*.
- Henry, J. D., Phillips, L. H., Beatty, W. W., McDonald, S., Longley, W. A., Joscelyne, A., & Rendell, P. G. (2009). Evidence for deficits in facial affect recognition and theory of mind in multiple sclerosis. *Journal of the International Neuropsychological Society*, *15*(02), 277-285.
- Herold, R., Feldmann, A., Simon, M., Tenyi, T., Kövér, F., Nagy, F., . . . Fekete, S. (2009). Regional gray matter reduction and theory of mind deficit in the early phase of schizophrenia: a voxel-based morphometric study. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *119*(3), 199-208.
- Huijbregts, S. C. J., Kalkers, N. F., de Sonneville, L. M. J., de Groot, V., & Polman, C. H. (2006). Cognitive impairment and decline in different MS subtypes. *Journal of the neurological sciences*, *245*(1), 187-194.
- Huijbregts, S. C. J., Kalkers, N. F., De Sonneville, L. M. J., De Groot, V., Reuling, I. E. W., & Polman, C. H. (2004). Differences in cognitive impairment of relapsing remitting, secondary, and primary progressive MS. *Neurology*, *63*(2), 335-339.
- Jehna, M., Langkammer, C., Wallner-Blazek, M., Neuper, C., Loitfelder, M., Ropele, S., . . . Fazekas, F. (2011). Cognitively preserved MS patients demonstrate functional differences in processing neutral and emotional faces. *Brain imaging and behavior*, *5*(4), 241-251.
- Jehna, M., Neuper, C., Petrovic, K., Wallner-Blazek, M., Schmidt, R., Fuchs, S., . . . Enzinger, C. (2010). An exploratory study on emotion recognition in patients with a clinically isolated syndrome and multiple sclerosis. *Clinical neurology and neurosurgery*, *112*(6), 482-484.
- Kinsinger, S. W., Lattie, E., & Mohr, D. C. (2010). Relationship between depression, fatigue, subjective cognitive impairment, and objective neuropsychological functioning in patients with multiple sclerosis. *Neuropsychology*, *24*(5), 573.
- Kraus, J. A., Schütze, C., Brokate, B., Kröger, B., Schwendemann, G., & Hildebrandt, H. (2005). Discriminant analysis of the cognitive performance profile of MS patients differentiates their clinical course. *Journal of neurology*, *252*(7), 808-813.

- Krause, M., Wendt, J., Dressel, A., Berneiser, J., Kessler, C., Hamm, A. O., & Lotze, M. (2009). Prefrontal function associated with impaired emotion recognition in patients with multiple sclerosis. *Behavioural brain research*, 205(1), 280-285.
- Kujala, P., Portin, R., Revonsuo, A., & Ruutinen, J. (1995). Attention related performance in two cognitively different subgroups of patients with multiple sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 59(1), 77-82.
- Kurtzke, J. F. (1983). Rating neurologic impairment in multiple sclerosis an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*, 33(11), 1444-1444.
- Kutzelnigg, A., Lucchinetti, C. F., Stadelmann, C., Brück, W., Rauschka, H., Bergmann, M., . . . Lassmann, H. (2005). Cortical demyelination and diffuse white matter injury in multiple sclerosis. *Brain*, 128(11), 2705-2712.
- Lengenfelder, J., Bryant, D., Diamond, B. J., Kalmar, J. H., Moore, N. B., & DeLuca, J. (2006). Processing speed interacts with working memory efficiency in multiple sclerosis. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 21(3), 229-238.
- Magnano, I., Aiello, I., & Piras, M. R. (2006). Cognitive impairment and neurophysiological correlates in MS. *Journal of the neurological sciences*, 245(1), 117-122.
- Mainero, C., Caramia, F., Pozzilli, C., Pisani, A., Pestalozza, I., Borriello, G., . . . Pantano, P. (2004). fMRI evidence of brain reorganization during attention and memory tasks in multiple sclerosis. *Neuroimage*, 21(3), 858-867.
- McCarthy, M., Beaumont, J. G., Thompson, R., & Peacock, S. (2005). Modality-specific aspects of sustained and divided attentional performance in multiple sclerosis. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 20(6), 705-718.
- Meiran, N. (1996). Reconfiguration of processing mode prior to task performance. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition*, 22(6), 1423.
- Meiran, N. (2000). Reconfiguration of stimulus task sets and response task sets during task switching. *Control of cognitive processes: Attention and performance XVIII*, 377-399.
- Mike, A., Strammer, E., Aradi, M., Orsi, G., Perlaki, G., Hajnal, A., . . . Zaitsev, A. (2013). Disconnection mechanism and regional cortical atrophy contribute to impaired processing of facial expressions and theory of mind in multiple sclerosis: a structural MRI study. *PLoS one*, 8(12), e82422.
- Monsell, S. (2003). Task switching. *Trends in cognitive sciences*, 7(3), 134-140.
- Morgen, K., Sammer, G., Courtney, S. M., Wolters, T., Melchior, H., Blecker, C. R., . . . Vaitl, D. (2006). Evidence for a direct association between cortical atrophy and cognitive impairment in relapsing–remitting MS. *Neuroimage*, 30(3), 891-898.
- Nocentini, U., Giordano, A., Di Vincenzo, S., Panella, M., & Pasqualetti, P. (2006). The Symbol Digit Modalities Test-Oral version: Italian normative data. *Functional neurology*.
- Nocentini, U., Pasqualetti, P., Bonavita, S., Buccafusca, M., De Caro, M. F., Farina, D., . . . Quattrone, A. (2006). Cognitive dysfunction in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*, 12(1), 77-87.
- Okuda, D. T., Mowry, E. M., Beheshtian, A., Waubant, E., Baranzini, S. E., Goodin, D. S., . . . Pelletier, D. (2009). Incidental MRI anomalies suggestive of multiple sclerosis The radiologically isolated syndrome. *Neurology*, 72(9), 800-805.
- Patti, F., Amato, M. P., Trojano, M., Bastianello, S., Tola, M. R., Goretti, B., . . . Morra, V. B. (2009). Cognitive impairment and its relation with disease measures in mildly disabled patients with relapsing–remitting multiple sclerosis: baseline results from the Cognitive Impairment in Multiple Sclerosis (COGIMUS) study. *Multiple Sclerosis*, 15(7), 779-788.
- Phillips, L. H., Henry, J. D., Scott, C., Summers, F., Whyte, M., & Cook, M. (2011). Specific impairments of emotion perception in multiple sclerosis. *Neuropsychology*, 25(1), 131.

- Polman, C. H., Reingold, S. C., Edan, G., Filippi, M., Hartung, H. P., Kappos, L., . . . O'Connor, P. W. (2005). Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria". *Annals of neurology*, *58*(6), 840-846.
- Potagas, C., Giogkaraki, E., Koutsis, G., Mandellos, D., Tsirempolou, E., Sfagos, C., & Vassilopoulos, D. (2008). Cognitive impairment in different MS subtypes and clinically isolated syndromes. *Journal of the neurological sciences*, *267*(1), 100-106.
- Premack, D., Woodruff, G., & Kennel, K. (1978). Paper-marking test for chimpanzee: simple control for social cues. *Science*, *202*(4370), 903-905.
- Rao, S. M., Leo, G. J., Bernardin, L., & Unverzagt, F. (1991). Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. I. Frequency, patterns, and prediction. *Neurology*, *41*(5), 685-691.
- Roca, M., Torralva, T., Meli, F., Fiol, M., Calcagno, M. L., Carpintiero, S., . . . Vita, L. (2008). Cognitive deficits in multiple sclerosis correlate with changes in fronto-subcortical tracts. *Multiple Sclerosis*, *14*(3), 364-369.
- Rocca, M. A., Amato, M. P., De Stefano, N., Enzinger, C., Geurts, J. J., Penner, I.-K., . . . Filippi, M. (2015). Clinical and imaging assessment of cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *The Lancet Neurology*, *14*(3), 302-317.
- Rubinstein, J. S., Meyer, D. E., & Evans, J. E. (2001). Executive control of cognitive processes in task switching. *Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance*, *27*(4), 763.
- Ruffman, T., Henry, J. D., Livingstone, V., & Phillips, L. H. (2008). A meta-analytic review of emotion recognition and aging: Implications for neuropsychological models of aging. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *32*(4), 863-881.
- Rugg, M. D., & Coles, M. G. H. (1995). *Electrophysiology of mind: Event-related brain potentials and cognition*: Oxford University Press.
- Sepulcre, J., Vanotti, S., Hernandez, R., Sandoval, G., Cáceres, F., Garcea, O., & Villoslada, P. (2006). Cognitive impairment in patients with multiple sclerosis using the Brief Repeatable Battery-Neuropsychology test. *Multiple Sclerosis*, *12*(2), 187-195.
- Sequeira, H., Hot, P., Silvert, L., & Delplanque, S. (2009). Electrical autonomic correlates of emotion. *International Journal of Psychophysiology*, *71*(1), 50-56.
- Stone, V. E., Baron-Cohen, S., & Knight, R. T. (1998). Frontal lobe contributions to theory of mind. *Journal of cognitive neuroscience*, *10*(5), 640-656.
- Stoquart-ElSankari, S., Périn, B., Lehmann, P., Gondry-Jouet, C., & Godefroy, O. (2010). Cognitive forms of multiple sclerosis: Report of a dementia case. *Clinical neurology and neurosurgery*, *112*(3), 258-260.
- Strober, L., Englert, J., Munschauer, F., Weinstock-Guttman, B., Rao, S., & Benedict, R. H. B. (2009). Sensitivity of conventional memory tests in multiple sclerosis: comparing the Rao Brief Repeatable Neuropsychological Battery and the Minimal Assessment of Cognitive Function in MS. *Multiple Sclerosis*.
- Summers, M. M., Fisniku, L. K., Anderson, V. M., Miller, D. H., Cipelotti, L., & Ron, M. A. (2007). Cognitive impairment in relapsing-remitting multiple sclerosis can be predicted by imaging performed several years earlier. *Multiple Sclerosis*.
- Swirsky-Sacchetti, T., Mitchell, D. R., Seward, J., Gonzales, C., Lublin, F., Knobler, R., & Field, H. L. (1992). Neuropsychological and structural brain lesions in multiple sclerosis A regional analysis. *Neurology*, *42*(7), 1291-1291.
- Thomas, S. J., Johnstone, S. J., & Gonsalvez, C. J. (2007). Event-related potentials during an emotional Stroop task. *International Journal of Psychophysiology*, *63*(3), 221-231.
- Trapp, B. D., & Nave, K.-A. (2008). Multiple sclerosis: an immune or neurodegenerative disorder? *Annu. Rev. Neurosci.*, *31*, 247-269.

- Trapp, B. D., Peterson, J., Ransohoff, R. M., Rudick, R., Mörk, S., & Bö, L. (1998). Axonal transection in the lesions of multiple sclerosis. *New England Journal of Medicine*, *338*(5), 278-285.
- Williams, J. H. G. (2008). Self–other relations in social development and autism: multiple roles for mirror neurons and other brain bases. *Autism Research*, *1*(2), 73-90.
- Zakzanis, K. K. (2000). Distinct neurocognitive profiles in multiple sclerosis subtypes. *Archives of Clinical Neuropsychology*, *15*(2), 115-136.
- Zipoli, V., Goretti, B., Hakiki, B., Siracusa, G., Sorbi, S., Portaccio, E., & Amato, M. P. (2010). Cognitive impairment predicts conversion to multiple sclerosis in clinically isolated syndromes. *Multiple Sclerosis*, *16*(1), 62-67.