

# Nuove Evidenze circa l'origine della fatica nella Sclerosi Multipla

**Autore. Massimiliano Calabrese**

## **Background**

La "Fatica" è un sintomo molto comune nella Sclerosi Multipla (SM). Secondo recenti dati pubblicati fino all'80% dei pazienti con SM soffrirebbe di questo disturbo che in molti casi costituisce il primo e l'unico sintomo della malattia. Generalmente si identificano almeno due tipi diversi di "Fatica": quella *Fisica* e quella *Cognitiva*.

La prima può essere definita come una eccessiva stanchezza, una profonda mancanza di energie che affligge il paziente durante tutta la giornata. In genere essa tende a peggiorare in maniera importante durante l'attività fisica ed in alcuni casi può essere così grave da risultare invalidante; per tale motivo si parla spesso di "Affaticabilità", in relazione appunto all'attività fisica.

La seconda colpisce invece le funzioni cognitive causando incapacità a mantenere a lungo l'attenzione, difficoltà di concentrazione e progressivi disturbi della memoria. Talvolta può esserci un'importante sovrapposizione tra sintomi depressivi e ciò che comunemente viene definita "Fatica cognitiva", come, per esempio: riduzione delle motivazioni, apatia e senso di inadeguatezza di fronte alle incombenze della vita quotidiana.

## **Patogenesi**

Essendo la SM una patologia infiammatoria cronica principalmente a carico della SB (SB), la Fatica è stata per molto tempo considerata un'espressione del danno a carico a carico di quest'ultima (origine sottocorticale). Tuttavia numerosi studi anche basati su tecniche di risonanza magnetica non-convenzionale hanno dato risultati contrastanti: se è vero infatti che alcuni autori hanno trovato una correlazione, seppur modesta, tra il carico lesionale della SB, specialmente nelle zone fronto-temporali, e la Fatica, altri non sono riusciti a confermare tali osservazioni. D'altra parte numerosi studi sia di RM (quantitativa, funzionale e spettroscopica) e PET hanno invece indicato la patologia della SG (SG) come possibile substrato della Fatica.

Infatti nonostante il processo immunopatologico che sottende la SM colpisca primariamente la SB del SNC, la convinzione che la SM sia una patologia *esclusivamente* infiammatoria ed *elettiva* della SB deve essere necessariamente rivista sulla base delle più recenti osservazioni immunopatologiche e neuroradiologiche. Recenti studi istopatologici hanno infatti dimostrato che un processo patologico diffuso a carico della SG è presente in pazienti affetti da SM, e sembra estendersi dalla pia madre lungo vaste aree degli strati più esterni della corteccia cerebrale. Studi di spettroscopia hanno misurato la concentrazione di N-acetyl-aspartato (indice di danno cellulare), trovandola nettamente diminuita non solo nella SB apparentemente normale ma anche e soprattutto nella SG di pazienti affetti da SM. Inoltre la riduzione dell' N-acetyl-aspartato correlava significativamente sia con la disabilità clinica dei pazienti sia con il manifestarsi della Fatica.

Il contemporaneo sviluppo di numerosi software per il post-processing delle immagini di risonanza magnetica ha permesso inoltre di iniziare a misurare il volume cerebrale totale, il volume della SB, della SG e del Liquor, e di calcolare quindi oltre alla percentuale di parenchima cerebrale normalizzato (Brain Parenchymal Fraction) anche la percentuale di SB e di SG normalizzate come indici di atrofia cerebrale. Gli studi fino ad oggi eseguiti sul volume corticale nella SM hanno poi mostrato una sua progressiva riduzione, che inizierebbe molto precocemente sia delle forme Relapsing Remitting che delle forme Primarie Progressive, e contribuirebbe in maniera significativa alla disabilità clinica.

## Lo studio dello spessore corticale

Sailer e colleghi, utilizzando una tecnica innovativa di ricostruzione tridimensionale delle immagini che permette di misurare lo spessore della corteccia cerebrale, ha mostrato, sebbene in un piccolo gruppo di pazienti affetti da SM, come nelle regioni frontali e temporali lo spessore della corteccia cerebrale risulti inferiore a quella di un gruppo di controllo di volontari sani. Più recentemente, il nostro gruppo, utilizzando la stessa tecnologia, ha analizzato 115 pazienti affetti da SM, molti dei quali all'esordio clinico, evidenziando la reale estensione del fenomeno neurodegenerativo che appare coinvolgere la maggior parte delle aree corticali e che sarebbe evidente già nelle fasi precoci della malattia.

Proprio sulla base di queste ultime evidenze abbiamo deciso di approfondire lo studio della patologia corticale nei pazienti affetti da SM ed importante affaticamento. Per fare questo abbiamo deciso di usare la stessa tecnologia usata da Sailer e colleghi e sviluppata al MIT di Boston per l'analisi dello spessore corticale. Lo studio della Cortical Thickness (CTh) è uno strumento potente per valutare i danni a carico della corteccia cerebrale. A differenza della Voxel Based Morphometry (VBM), essa non necessita di due gruppi di pazienti da confrontare ma restituisce un risultato assoluto per ogni singolo paziente che quindi risulta intuitivamente ed immediatamente confrontabile con gli altri. Nel nostro studio abbiamo incluso oltre 150 pazienti affetti da SM e 42 controlli sani appaiati in base ad età e sesso. Siamo quindi andati ad analizzare spessore e volume di oltre 80 regioni cerebrali, inclusa la SG profonda, confrontando prima i pazienti con i controlli sani e quindi suddividendo i pazienti in base al grado di "Fatica" misurata usando le più accreditate scale per la misurazione della Fatica, come la *Fatigue Severity Scale* (FSS) e la *Modified Fatigue Inventory Scale* (MFIS). Il risultato fu molto interessante in quanto i pazienti affetti da Fatica risultarono avere un marcato assottigliamento di alcune aree cerebrali ( il giro frontale superiore e medio e l'area parietale inferiore) ed una riduzione del volume dei nuclei della base ed in particolare dello Striato. La successiva regressione logistica evidenziò l'importanza del circuito striato-talamo-frontale il cui coinvolgimento era in grado di spiegare più del 70% della varianza della MFIS.

Sebbene una disfunzione a carico delle aree frontali e dei nuclei della base fosse già stata evidenziata nei pazienti con SM e Fatica, l'utilizzo di questa innovativa tecnologia di studio dello spessore corticale permise per la prima volta di evidenziare una differenza strutturale alla base della Fatica nella SM.

Un altro dato molto interessante derivò dalla successiva analisi dei singoli domini, fisico e cognitivo, della MFIS. Il dominio cognitivo risultò infatti associato in maniera significativa ad un assottigliamento di Putamen, Caudato, Giro Frontale Medio e Corteccia Parietale Posteriore. Quest'ultima area cerebrale ha caratteristiche di grande rilievo. Essa infatti include sia il giro parietale inferiore sia il solco intraparietale e fa parte del *sistema attentivo posteriore* che è appunto connesso con i nuclei della base e sembra essere implicato nell'orientamento spaziale dell'attenzione. Secondo questa ipotesi quindi l'affaticamento cognitivo dei pazienti con SM deriverebbe in ultima analisi da una difficoltà nel mantenere l'attenzione. Il dominio fisico della MFIS risultò invece correlare in maniera stretta con nuclei della base e con l'area motoria (Giro Frontale superiore). In questo senso la progressiva perdita neuronale in questa particolare area corticale costringerebbe ad una attivazione anche di aree limitrofe e/o controlaterali, fenomeno peraltro ben osservato in molti studi di RM funzionale, con un maggiore dispendio energetico a parità di azione compiuta avvertito soggettivamente dal paziente come un maggior senso di "Fatica".

Concludendo, le più recenti evidenze scientifiche depongono per un'eziologia multifattoriale della Fatica in cui accanto al danno a carico della SB sottocorticale, un ruolo importante viene

giocato anche dal danno diretto a carico della SG (sia corticale che profonda) che risulta essere un tratto caratteristico ed importante della SM.

### **Legenda Figura 1**

Ricostruzione tridimensionale della corteccia cerebrale eseguita mediante Freesurfer di un giovane uomo (36 anni) affetto da circa 5 anni da SM Relapsing Remitting e particolarmente affaticato (FSS>7)

In verde sono disegnate le aree corticali che risultano significativamente assottigliate rispetto alla popolazione di controllo composta da pazienti con SM Relapsing Remitting ma non affaticati (FSS<4).

### Letture consigliate

- Bakshi R. Fatigue associated with multiple sclerosis: diagnosis, impact and management. *Mult Scler* 2003; 9: 219-27.
- Tellez N, Rio J, Tintorè M, Nos C, Galan I, Montalban X. Fatigue in multiple sclerosis persists over time: a longitudinal study. *J Neurol* 2006; 253: 1466-70.
- Amato MP, Ponziani G, Rossi F, Liedl CL, Stefanile C, Rossi L. Quality of life in multiple sclerosis: the impact of depression, fatigue and disability. *Mult Scler* 2001; 7: 340-344.
- Barak Y, Achiron A. Cognitive fatigue in multiple sclerosis: findings from a two-wave screening project. *J Neurol Sci* 2006; 245: 73-76.
- Tedeschi G, Dinacci D, Lavorgna L, Prinster A, Savettieri G, Quattrone A et al. Correlation between fatigue and brain atrophy and lesion load in multiple sclerosis patients independently of disability. *J Neurol Sci* 2007; 263: 15-9.
- Sepulcre J, Masdeu JC, Goñi J, Arrondo G, Vélez de Mendizábal N, Bejarano B, et al. Fatigue in multiple sclerosis is associated with the disruption of frontal and parietal pathways. *Mult Scler* 2009; 15: 337-344.
- Mainero C, Faroni J, Gasperini C, Filippi M, Giugni E, Ciccarelli O, et al. Fatigue and magnetic resonance imaging activity in multiple sclerosis. *J Neurol* 1999; 246: 454-8.
- Marrie RA, Fisher E, Miller DM, Lee JC, Rudick RA. Association of fatigue and brain atrophy in multiple sclerosis. *J Neurol Sci.* 2005 Feb 15;228:161-6.
- Codella M, Rocca MA, Colombo B, Rossi P, Comi G, Filippi M. A preliminary study of magnetization transfer and diffusion tensor MRI of multiple sclerosis patients with fatigue. *J Neurol* 2002; 249: 535-7.
- Pirko I, Lucchinetti CF, Sriram S, Bakshi R. Gray matter involvement in multiple sclerosis. *Neurology.* 2007; 68: 634-42. Review. Erratum in: *Neurology.* 2008; 71: 2021.
- Calabrese M, Atzori M, Bernardi V, Morra A, Romualdi C, Rinaldi L, et al. Cortical atrophy is relevant in multiple sclerosis at clinical onset. *J Neurol.* 2007; 254: 1212-20.
- Filippi M, Rocca MA, Colombo B, Falini A, Codella M, Scotti G, et al. Functional magnetic resonance imaging correlates of fatigue in multiple sclerosis. *NeuroImage* 2002; 15: 559-67.

- Roelcke U, Kappos L, Lechner-Scott J, Brunnschweiler H, Huber S, Ammann W, et al. Reduced glucose metabolism in the frontal cortex and basal ganglia of multiple sclerosis patients with fatigue: a 18fluorodeoxyglucose positron emission tomography study. *Neurology* 1997; 48: 1566–71.
- Leocani L, Colombo B, Magnani G, Martinelli-Boneschi F, Cursi M, Rossi P, et al. Fatigue in multiple sclerosis is associated with abnormal cortical activation to voluntary movement-EEG evidence. *NeuroImage* 2001; 13: 1186–92.
- Téllez N, Río J, Tintoré M, Nos C, Galán I, Montalban X. Does the Modified Fatigue Impact Scale offer a more comprehensive assessment of fatigue in MS? *Mult Scler.* 2005; 11: 198-202.
- Krupp LB, LaRocca NG, Muir-Nash J, Steinberg AD. The fatigue severity scale. Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Arch Neurol.* 1989; 46: 1121-3.
- Téllez N, Alonso J, Río J, Tintoré M, Nos C, Montalban X, et al. The basal ganglia: a substrate for fatigue in multiple sclerosis. *Neurorad* 2008; 50: 17-23.
- Inglese M, Park SJ, Johnson G, Babb JS, Miles L, Jaggi H et al. Deep gray matter perfusion in multiple sclerosis: dynamic susceptibility contrast perfusion magnetic resonance imaging at 3 T. *Arch Neurol* 2007; 64: 196–202.
- Posner MI, Petersen SE. The attention system of the human brain. *Annu Rev Neurosci.* 1990: 25-42. Review.
- Malhotra P, Coulthard EJ, Husain M. Role of right posterior parietal cortex in maintaining attention to spatial locations over time. *Brain.* 2009; 132: 645-60.