

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI FIRENZE  
FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA  
DOTTORATO IN NEUROSCIENZE  
DIPARTIMENTO DI SCIENZE NEUROLOGICHE E PSICHIATRICHE

Tesi di dottorato di  
Dr.ssa Valentina Zipoli

**ASSOCIAZIONE TRA ATROFIA DELLA  
SOSTANZA GRIGIA NEOCORTICALE E  
PROGRESIONE DEL DEFICIT  
COGNITIVO IN PAZIENTI CON  
SCLEROSI MULTIPLA RECIDIVANTE  
REMITTENTE**

Timbro del dipartimento

Direttore del Dottorato in Neuroscienze  
Prof. Domenico Inzitari

Relatore

Prof.ssa Maria Pia Amato

Introduzione .....	3
I deficit cognitivi nella SM .....	8
Prevalenza del DC nella SM .....	8
Profilo del DC nella SM .....	9
Intelligenza generale .....	14
Memoria .....	14
Attenzione ed elaborazione delle informazioni.....	16
Funzioni esecutive .....	16
Linguaggio .....	17
Percezione visuo-spaziale .....	18
Correlati clinici del DC.....	19
Correlati di RM del DC.....	23
RM convenzionale.....	24
RM non convenzionale.....	28
Sostanza grigia e SM .....	34
Patologia della sostanza grigia.....	34
Sostanza grigia e RM .....	37
Atrofia corticale nella SM.....	40
Metodi dello studio.....	43
Criteri di inclusione .....	43
Criteri di esclusione .....	43
Valutazione clinica e neuropsicologica.....	44
Batteria Breve e Ripetibile di test Neuropsicologica di Rao .....	44
Montgomery and Asberg Depression Rating Scale .....	47
Definizione di deficit cognitivo.....	48
Esame di RM .....	48
Analisi dei dati di RM .....	49
Volume delle lesioni .....	49
Volume cerebrale .....	49
Gruppo di controllo per i dati di RM.....	51
Analisi statistica.....	51
Risultati.....	53
Popolazione dello studio.....	53
Performance cognitive dei pazienti.....	54
Correlati di RM .....	56
Discussione.....	60
Bibliografia .....	65

## INTRODUZIONE

La sclerosi multipla (SM) è una malattia infiammatoria a carattere demielinizzante del sistema nervoso centrale (SNC) caratterizzata dalla disseminazione nel tempo e nello spazio delle lesioni, a verosimile patogenesi autoimmune (Compston and Coles, 2002).

Dal punto di vista anatomopatologico le lesioni fondamentali, definite "placche", sono disseminate nella SB (SB) del SNC e coinvolgono più frequentemente il nervo ottico, la SB periventricolare, sottocorticale e sottotentoriale ed il midollo spinale (Compston and Coles, 2002). All'interno delle lesioni vi sono una variabile presenza di flogosi e di distruzione della mielina e, in minor grado, danno assonale, proliferazione gliale, e alterazione degli oligodendrociti; la struttura di fondo è in genere ben conservata (Compston and Coles, 2002).

La malattia ha un'incidenza di circa 7/100.000 casi per anno ed una prevalenza di circa 120/100.000, ma la distribuzione mondiale non è omogenea. Nell'Italia continentale la prevalenza dell'SM è di 40-80/100.000, con tassi più alti in Sicilia e soprattutto in Sardegna, dove fattori genetici ed ambientali sembrano rendere le popolazioni locali più suscettibili alla malattia (Rosati, 2001). Il numero di pazienti con SM è

stimato attualmente nel nostro Paese pari a circa 50.000 casi (Rosati, 2001). Il rapporto maschio/femmina è di 1:2 (Compston and Coles, 2002).

La SM esordisce in genere nella terza o quarta decade di vita e non riduce significativamente l'aspettativa di vita dei pazienti, ma ha un andamento cronico e generalmente invalidante per cui è una delle patologie neurologiche di massimo rilievo sociosanitario (Compston and Coles, 2002).

Nell'85% dei casi dopo l'esordio si assiste ad una remissione clinica completa o parziale e alla successiva comparsa di attacchi acuti, definiti ricadute, intervallati da periodi in cui non c'è alcuna progressione della disabilità neurologica; questa forma è definita recidivante-remittente (RR) (Lublin and Reingold, 1996). La forma primariamente progressiva (PP) si presenta nel 15% dei casi ed è caratterizzata da un esordio subdolo e da un decorso progressivo, solitamente lento, fin dalle prime fasi di malattia, con o senza ricadute sovrimposte (Lublin and Reingold, 1996). Circa l'80% delle forme RR progredisce in un tempo variabile, nella forma secondariamente progressiva (SP), caratterizzata dalla progressione della disabilità neurologica, con o senza ricadute sovrimposte (Lublin and Reingold, 1996).

Le ricadute cliniche sono caratterizzate dalla comparsa acuta o subacuta di sintomi e/o segni neurologici altamente proteiformi: il quadro clinico dipende infatti dalla localizzazione della lesione infiammatoria-demielinizzante che può colpire qualsiasi sistema funzionale (Matthews,

1991). Le principali manifestazioni neurologiche sono l'ipostenia ad uno o più arti, la neurite ottica retrobulbare, le parestesie e le disestesie, i sintomi cerebellari, la diplopia, la vertigine, i disturbi della minzione e la fatica (Matthews, 1991). Negli ultimi anni si è osservato un crescente interesse per le alterazioni cognitive ed i disturbi psicoaffettivi che si osservano frequentemente nel corso della malattia e che, insieme alla disabilità neurologica, determinano un profondo impatto psicosociale.

La diagnosi di SM si basa sulla dimostrazione della disseminazione nel tempo e nello spazio delle lesioni su base clinica (attribuzione dei segni e sintomi ad una o più specifiche aree funzionali e decorso temporale della malattia) e paraclinica (presenza nelle immagini di risonanza magnetica (RM) encefalica e midollare di lesioni infiammatorie-demielinizzante in numero e sede tipici e dimostrazione della sintesi intratecale di immunoglobuline) e l'assenza di migliori spiegazioni per il quadro clinico presentato dal paziente (McDonald et al., 2001).

Il processo patologico alla base della SM coinvolge principalmente la SB del SNC, ma studi recenti eseguiti sia post-mortem (Cifelli et al., 2002; Peterson et al., 2001) che in vivo (Chard et al., 2002b; De Stefano et al., 2003; De Stefano et al., 2001; Sailer et al., 2003; Wylezinska et al., 2003) hanno anche mostrato un coinvolgimento selettivo della sostanza grigia neocorticale cerebrale (SGNC).

Nel 40-65% dei pazienti con SM si osserva la presenza di un deficit cognitivo (DC) (Rao, 1997), che può iniziare già nelle fasi precoci di

malattia (Amato et al., 1995; Amato et al., 2001). Nella SM i disturbi cognitivi sono generalmente considerati strettamente dipendenti dalle alterazioni della SB o, eventualmente, dal coinvolgimento delle regioni sottocorticali (Lazeron et al., 2000; Rao et al., 1989b; Rovaris et al., 1998). Sebbene il progressivo coinvolgimento delle funzioni cognitive proceda in parallelo con l'aumento del carico lesionale valutato nelle sequenze di RM T2 pesate, il grado di correlazione tra queste due variabili è generalmente modesto (Filippi et al., 2000; Franklin et al., 1988; Huber et al., 1992; Rao et al., 1985).

Le lesioni apprezzabili nelle sequenze T2 pesate rappresentano solo una parte del processo patologico della SM ed il coinvolgimento della SB apparentemente normale (SBAN) sembra avere un ruolo importante nella patogenesi della malattia (Trapp et al., 1998) e nello sviluppo del DC (Filippi et al., 2000).

In numerosi studi di RM il DC è stato associato all'atrofia cerebrale (Christodoulou et al., 2003; Hohol et al., 1997; Rao et al., 1989a; Rao et al., 1985) e anche nei pazienti con SM in fase precoce è stata osservata l'importanza della diminuzione dei volumi cerebrali, piuttosto che l'incremento del carico lesionale (Hohol et al., 1997; Zivadinov et al., 2001). Sono stati studiati numerosi indicatori di RM di perdita tissutale, ma è ancora poco conosciuto il ruolo specifico della patologia della SGNC nel DC correlato alla SM.

L'obiettivo di questo studio era di stimare l'impatto delle alterazioni selettive della SGNC sul DC, attraverso la valutazione delle performance cognitive e del volume della SGNC (VSGNC) in una coorte di pazienti con SM RR con breve durata di malattia e basso livello di disabilità (Amato et al., 2004) (Appendice 1).

## I DEFICIT COGNITIVI NELLA SM

### Prevalenza del DC nella SM

Già nel 1877 Jean-Martin Charcot osservava che i pazienti affetti da SM mostravano importanti sintomi neuropsichiatrici, tra cui depressione e DC (Charcot, 1877). Nonostante questa precoce descrizione, negli anni successivi i DC nella SM sono stati sottostimati: nel 1927 Cottrell e Wilson descrivevano i DC come minimi e trascurabili (Cottrell SS, 1926), e nel 1970 Kurtzke stimava intorno al 5% la prevalenza di questo tipo di deficit (Kurtzke, 1970).

Le ragioni di questa sottostima sono probabilmente dovute alla convinzione che la compromissione cognitiva fosse rara, e comunque limitata alle fasi avanzate di malattia. Inoltre i disturbi più facilmente diagnosticabili durante le visite ambulatoriali, come l'afasia, l'aprassia e l'agnosia, tipici della demenza corticale, sono quasi sempre assenti nella SM.

Negli anni Ottanta, quando la RM ha permesso di studiare in vivo le lesioni tipiche della malattia, la ricerca di una correlazione tra immagini radiologiche e manifestazioni cliniche ha riaccessato l'interesse sui deficit cognitivi nella SM, che è diventata il prototipo della demenza sottocorticale.



Gli studi condotti negli ultime quattro decenni (Peyser et al., 1990) hanno chiaramente dimostrato che i disturbi cognitivi nella SM sono molto frequenti, con una prevalenza tra il 54 ed il 65%. Tuttavia molti di questi studi possono avere sovrastimato la frequenza dei DC, poiché hanno valutato pazienti provenienti da casistiche cliniche che in genere hanno maggior disabilità fisica e maggior attività di malattia rispetto alla popolazione generale dei pazienti.

Una serie di variabili rende comunque difficile l'analisi dei risultati degli studi finora condotti. I risultati sono influenzati dal tipo di valutazione neuropsicologica (NPS) utilizzata, dai valori normativi di ogni singolo test, dal tipo di pazienti e di controlli esaminati, dalla definizione del cut-off scelta. Inoltre i risultati dei test NPS possono essere falsati dalla contemporanea presenza di ansia, depressione e disabilità fisica; infine, è importante considerare l'eventuale trattamento con sostanze psicoattive come l'interferone, i corticosteroidi ed i farmaci utilizzati nella terapia della fatica, del dolore e dei disturbi psichiatrici.

### **Profilo del DC nella SM**

I DC nella SM non sono generalmente diffusi, ma circoscritti ad un numero limitato di domini cognitivi. Inoltre, sono generalmente meno gravi di quelli osservati nella malattia di Alzheimer: solo un quarto dei pazienti con disturbi cognitivi presenta una vera e propria demenza (Rao, 1997).

Il profilo della compromissione NPS, seppur molto eterogeneo, è molto simile a quello presente in altre malattie, classificate come demenze sottocorticali (DSC) (Rao, 1986). Il quadro della DSC si ritrova in molte patologie degenerative che interessano le strutture sottocorticali, come la Corea di Huntington, il morbo di Parkinson e la paralisi sopranucleare progressiva; un simile profilo si riscontra anche nella demenza vascolare e nell'encefalopatia da HIV. Ogni eziologia fornisce la sua nota caratteristica al quadro della DSC, che quindi risulta più eterogeneo rispetto a quello delle demenze corticali, come la malattia di Alzheimer.

E' comunque possibile descrivere un pattern comune, caratteristico della DSC (Tabella 1). Molto spesso si osserva una particolare lentezza dei processi cognitivi, accompagnata da apatia o da inibizione psicomotoria e da alterazione dei processi mnesici di richiamo. Sono presenti alcuni elementi propri della sindrome disesecutiva frontale, come i disturbi della programmazione e dell'iniziativa motoria, la difficoltà a passare da un compito all'altro e a recepire la modifica delle istruzioni. Inoltre, sono spesso alterate le capacità visuocostruttive.

L'unico studio di confronto diretto dei disturbi cognitivi nella SM con il quadro delle DSC, è quello di Caine (Caine et al., 1986) che ha confrontato le performance NPS dei pazienti affetti da SM con quelle di pazienti affetti da corea di Huntington in fase precoce di malattia. I due gruppi mostravano un simile profilo di disturbi cognitivi, anche se nei pazienti coreici il deficit di memoria era più severo. Gli autori attribuivano

questa differenza alla perdita di neuroni striatali tipica della corea di Huntington. Inoltre, si ipotizzava che la compromissione cognitiva nella SM fosse dovuta ad un deficit di "modulazione e tono", avendo osservato che i pazienti, pur utilizzando normali strategie, falliscono nella risoluzione dei problemi a causa della lentezza dei processi cognitivi e della ridotta capacità di accesso al magazzino mnesico.

Uno degli aspetti che consentono di differenziare la DSC dalle demenze corticali è l'assenza di compromissione del linguaggio, anche se la fluency spontanea può essere ridotta. Sarebbe necessario un confronto qualitativo del pattern dei deficit cognitivi dei pazienti affetti da SM con quelli affetti da demenza corticale, sebbene esistano sostanziali differenze nella gravità della compromissione cognitiva e l'interpretazione dei risultati sia complicata dalla differenza d'età tra i due gruppi.

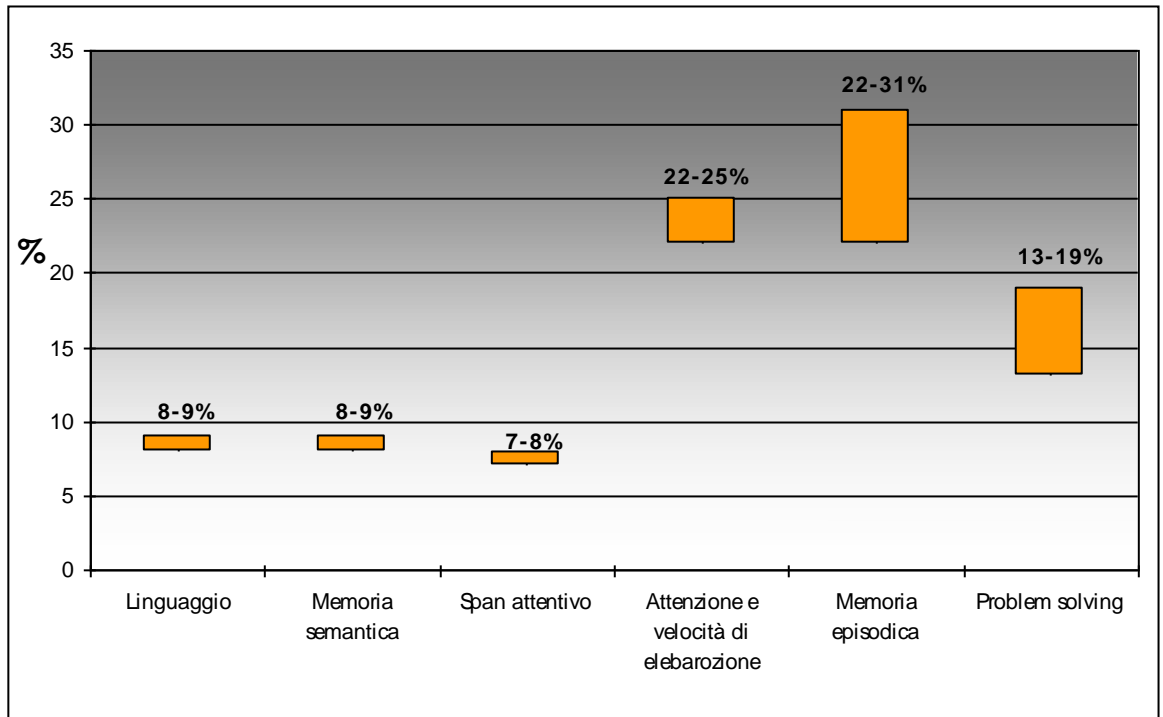
Non è ancora chiaro se l'eterogeneo profilo del deficit cognitivo nella SM possa essere descritto adeguatamente da un unico pattern. Beatty (Beatty, 1992) ha osservato che solo il 12% dei pazienti con SM presenta il pattern tipico della DSC.

Tabella 1. Confronto tra demenza corticale, demenza sottocorticale e deficit cognitivo nella SM

	Demenza corticale	Deficit cognitivo nella SM	Demenza sottocorticale
Funzioni motorie	Aprassia	Paresi, atassia, tremore	Disturbi del movimento
Memoria esplicita	Amnesia (deficit di codificazione)	Deficit di richiamo	Deficit di richiamo
Memoria implicita <i>Facilitazione</i> <i>Apprendimento di procedure</i>	Compromessa Normale	Normale Normale	Normale Compromessa
Linguaggio	Afasia	Deficit sfumato e associato a compromissione di altre funzioni cognitive	Non afasia
Elaborazione delle informazioni	Normale	Rallentata	Rallentata
Intelligenza globale	Grave diminuzione del QI a causa di afasia, agnosia e acalculia	Normale (diminuzione della performance nella componente non verbale)	Normale

Il profilo del DC specifico nella SM è stato descritto da Rao (Rao et al., 1991) che distingue i domini cognitivi in base alla frequenza con cui sono coinvolti (Figura 1).

Figura 1. Profilo del deficit cognitivo nella SM [13]



Recentemente l'MS Collaborative Research Group (Fischer JS, 1998), in un gruppo di pazienti con SM RR, ha identificato sei domini cognitivi distinti:

- a) Assenza di deficit cognitivi (34% dei pazienti)
- b) Deficit circoscritto nell'elaborazione delle informazioni e nelle performance visuo-spaziali (27%)
- c) Deficit di memoria, di elaborazione delle informazioni e delle performance visuo-spaziali (15%)
- d) Deficit delle funzioni esecutive (12%)

- e) Deficit isolato del richiamo verbale (10%)
- f) Globale coinvolgimento delle funzioni cognitive (2%).

### *Intelligenza generale*

Come gruppo i pazienti con SM hanno un quoziente intellettivo (QI) entro i limiti della norma (Rao, 1986), ma si è osservato una minima riduzione del QI rispetto a quello premorbo (Canter, 1951). Questa riduzione si osserva soprattutto nelle prove non verbali che richiedono abilità motorie, è quindi ipotizzabile che la diminuzione delle performance sia dovuta più ad una disabilità fisica che ad una reale riduzione dell'intelligenza globale (Rao, 1986).

### *Memoria*

In generale si osserva che solo il 40% dei pazienti affetti da SM non presenta compromissione della memoria, mentre il 20-30% presenta un deficit medio-grave (Minden et al., 1990; Rao et al., 1984). Negli studi che hanno considerato pazienti rappresentativi della popolazione generale affetta da SM si osserva una prevalenza del deficit di memoria del 25-33% (McIntosh-Michaelis et al., 1991; Rao et al., 1991).

Nella SM possono essere coinvolti sia il processo di acquisizione che di richiamo, ma quest'ultimo è più spesso colpito.

Il deficit di **memoria episodica** è frequente e si osserva nel 22-31% dei pazienti con DC (Rao et al., 1991). E' spesso presente anche un'alterazione

della **working memory**, si osserva infatti un progressivo rallentamento nell'accesso al contenuto della memoria a breve termine che sembra essere correlato all'incapacità del sistema esecutivo di mantenere l'attenzione su un determinato compito in presenza di stimoli distraenti (Rao et al., 1991). Anche la **metamemoria**, cioè la capacità di valutare l'efficienza delle proprie funzioni mnesiche, è coinvolta nel processo patologico della SM: molti pazienti con disturbi della memoria non riconoscono le proprie difficoltà mnesiche o le riferiscono con accuratezza minore rispetto a quella per altri disturbi (Beatty and Monson, 1991; Randolph et al., 2001). La metamemoria è relativamente conservata nelle fasi iniziali della malattia (Kujala et al., 1994) e la sua compromissione è strettamente correlata con deficit in compiti che valutano l'attenzione, le funzioni esecutive e la memoria a lungo termine. Questi risultati indicano che l'interessamento della metamemoria nella SM è legato alla compromissione globale delle funzioni cognitive.

Meno frequenti sono i disturbi della **memoria semantica**. I pazienti si possono lamentare di non riuscire a "trovare le parole", di non ricordare il nome degli oggetti o di personaggi famosi e di non ricordare eventi storici importanti e fatti autobiografici, tuttavia si tratta di deficit che non sono frequenti, almeno nelle forme RR (Rao et al., 1991).

In genere nella SM la **memoria implicita** è relativamente conservata, infatti i pazienti non differiscono dai controlli nei test di abilità motoria (Beatty WW, 1990a) di facilitazione (Beatty WW, 1990b) e nell'esecuzione di

processi automatici (Grafman et al., 1991; Kujala et al., 1994). In questi compiti svolgono un ruolo predominante le strutture corticali, a differenza della memoria esplicita che è più strettamente legata all'integrità delle strutture sottocorticali.

#### *Attenzione ed elaborazione delle informazioni*

I deficit di attenzione sono frequenti (22-25%) e rappresentano l'indicatore più sensibile di DC incipiente nei pazienti con SM (Rao et al., 1991). Sono spesso coinvolte l'attenzione sostenuta, l'attenzione selettiva e l'attenzione divisa (Rao et al., 1991) come indicato dai pazienti che riferiscono la necessità di esercitare un grande sforzo mentale per compiti che prima erano quasi automatici, la facilità con cui sono distratti da eventi ininfluenti e la difficoltà nel fare più cose contemporaneamente. Inoltre molti pazienti con SM riferiscono di non riuscire a pensare velocemente e a sostenere una normale conversazione, segni di un rallentamento dell'elaborazione delle informazioni (Rao et al., 1991).

E' in genere preservato lo span attentivo (Rao et al., 1991).

#### *Funzioni esecutive*

I deficit delle funzioni esecutive, piuttosto che dal paziente, sono più spesso rilevati dai familiari o dagli amici che notano la difficoltà a comprendere e ad eseguire compiti complessi, la perseverazione in azioni



non efficaci e la difficoltà a pianificare i compiti e a rispettare una tabella di marcia.

I pazienti con SM hanno una ridotta capacità di identificare caratteristiche comuni ad un insieme di oggetti (formazione di concetti) e di intuire la relazione che lega vari elementi di una serie (ragionamento astratto) (Beatty and Gange, 1977; Foong et al., 1997; Heaton et al., 1985), ed hanno la tendenza a perseverare nelle risposte (Heaton et al., 1985; Minden et al., 1990). Si sono osservate inoltre difficoltà a pianificare e completare una sequenza di azioni (Arnett et al., 1997; Beatty and Monson, 1994; Foong et al., 1997), a collocare gli eventi nella corretta sequenza temporale (Beatty WW, 1991), a valutare la qualità e la frequenza con cui gli stimoli sono presentati (Grafman et al., 1991), a formulare giudizi (Jennekens-Schinkel et al., 1988) e a controllare il proprio comportamento (Grigsby et al., 1993).

La compromissione delle funzioni esecutive sembra essere più frequente nelle forme cronico-progressive (CP) rispetto a quelle RR (Rao et al., 1987).

La compromissione delle funzioni esecutive riduce il rendimento globale del paziente, è quindi necessaria l'accurata valutazione delle funzioni esecutive del singolo paziente per stimare il potenziale beneficio che il paziente stesso potrà trarre dai vari programmi di riabilitazione cognitiva e motoria.

*Linguaggio*

Nella SM le afasie ed i disturbi parafasici sono rari e sono in genere dovuti a lesioni in prossimità delle strutture corticali dell'emisfero dominante (Arnett et al., 1996). Le frasi dei pazienti con SM, benché corrette grammaticalmente, possono essere brevi e povere di parole e di concetti (Wallace and Holmes, 1993), inoltre i pazienti hanno un ridotto rendimento nella denominazione degli oggetti e nella fluenza verbale (Caine et al., 1986). Studi mirati alla valutazione delle funzioni linguistiche nella SM (Friend et al., 1999; Kujala et al., 1996), hanno mostrato deficit di denominazione, di lettura, di fluenza e comprensione verbale, ipotizzando che questi problemi derivino dalla compromissione di altre funzioni cognitive, piuttosto che da un primitivo coinvolgimento del linguaggio.

I disturbi del linguaggio nella SM sono quindi più frequenti di quanto si credeva in passato, anche se spesso sfumati. Comunque, anche una lieve compromissione del linguaggio può avere conseguenze funzionali importanti, compromettendo le relazioni interpersonali e l'efficienza professionale quando questa richieda particolari performance linguistiche.

#### *Percezione visuo-spaziale*

L'agnosia visiva è rara nella SM (Okuda et al., 1996); solo gli studi che hanno valutato una popolazione con numerosi pazienti con decorso CP sono stati descritti deficit nella percezione della relazione spaziale tra gli oggetti (Beatty WW, 1990a; Beatty et al., 1988). Sono più frequenti deficit

nel riconoscimento delle facce (Beatty et al., 1988; Rao et al., 1991) e delle figure astratte (Pelosi et al., 1997).

L'interpretazione dei risultati che indagano le funzioni cognitive associate alla visione è comunque complicata dalla frequente presenza di deficit visivi dovuti a lesioni del nervo ottico e delle vie visive.

### Correlati clinici del DC

Gli studi che hanno indagato le possibili correlazioni tra i disturbi cognitivi e le variabili cliniche, in termini di durata di malattia, disabilità e decorso, hanno spesso dato origine a evidenze contrastanti. Quando tale relazione è stata trovata, i predittori più significativi risultavano essere il livello di disabilità ed il decorso progressivo.

In generale gli studi fino ad ora condotti hanno osservato solo una debole correlazione tra il DC e la **durata di malattia** (Rao et al., 1991), sebbene sia stata descritta una più forte associazione quando si considerano solo i processi attentivi (Thornton and Raz, 1997). Questi risultati possono essere spiegati dalla difficoltà di determinare con sicurezza l'epoca di esordio della SM, soprattutto se si considera che l'esordio clinico può seguire di molti anni l'inizio dell'attività di malattia, come dimostrato dagli studi che hanno evidenziato che il danno assonale (Trapp et al., 1998) e l'atrofia cerebrale (Rudick et al., 1999) sono presenti già nelle prime

fasi di malattia. Occorre inoltre considerare che pazienti con la stessa durata della SM possono avere attività di malattia e disabilità fisica completamente diverse.

La relazione dei DC con il grado di **disabilità neurologica** è controversa. La disabilità fisica è correlata all'età del paziente, alla durata e al decorso di malattia; quando si confrontano i pazienti tenendo conto di queste variabili, i dati demografici e le variabili cliniche non si dimostrano predittori efficaci della compromissione cognitiva (Beatty et al., 1990). Per interpretare questi risultati, è necessario considerare che le scale più frequentemente utilizzate valutano essenzialmente la funzionalità motoria che dipende in massima parte da lesioni localizzate a livello della fossa cranica posteriore, del cervelletto e del midollo spinale, mentre la compromissione delle funzioni cognitive è attribuibile a lesioni della SB degli emisferi cerebrali. Amato (Amato et al., 2001) ha osservato che nei pazienti con una durata di malattia di circa 10 anni, un alto punteggio all'Expanded Disability Status Scale (EDSS) (Kurtzke, 1970) ed un decorso CP correlano con il numero di test NPS falliti. Questo suggerisce che, con la progressione della malattia, il deficit neurologico e la compromissione cognitiva tendono a convergere.

Ci sono evidenze aneddotiche di una fluttuazione transitoria delle performance cognitive durante le fasi di ricaduta/remissione e di malattia (Rozewicz L. Langdon D, 1996). Gli studi finora condotti sembrano dimostrare che ci sia un'oscillazione delle funzioni cognitive parallela alle

oscillazioni dell'**attività di malattia**, sebbene non ci sia un omogeneo interessamento di tutti i domini cognitivi (Foong et al., 1998).

In molti studi trasversali i pazienti con **decorso** CP hanno una maggior compromissione cognitiva dei pazienti con decorso RR (Heaton et al., 1985; Minden et al., 1990). Evidenze indirette dimostrano che il decorso di malattia è un importante predittore di deficit cognitivi (Rao, 1997). Quando si confrontano i decorsi CP si osserva che il DC è quasi esclusivo del decorso secondariamente progressivo (SP) e molto raro nel decorso primariamente progressivo (PP) (Comi et al., 1995), ma in un ampio studio condotto in 63 pazienti con SM primariamente progressiva (PP) e SM transizionale-progressiva (Camp et al., 1999) è stata osservata un'incidenza di DC del 28.6%, evidenziando che la compromissione NPS in pazienti PP è probabilmente più comune di quanto si ritenesse in precedenza. Recentemente è stato condotto uno studio che ha confrontato le performance cognitive in pazienti con decorso RR, SP e (Huijbregts et al., 2004). Rispetto al decorso PP, nel decorso SP si osservano maggiori difficoltà nei compiti che richiedono processi di working memory di alto livello. Nel decorso RR le performance sono in genere migliori rispetto ai pazienti progressivi, ma si osserva una minore fluenza verbale.

La relazione tra **fatica** e deficit cognitivo non è chiara. Negli ultimi anni è stato introdotto il concetto di *fatica cognitiva* con il quale si intende un declino del rendimento durante una singola sessione di test NPS. Molti pazienti con SM riferiscono che la fatica compromette la loro capacità di

pensare e di portare a termine compiti complessi, anche se questi non richiedono uno sforzo fisico. Gli studi che hanno cercato una correlazione tra le performance cognitive e misure soggettive della fatica, hanno dato risultati discordanti (Geisler et al., 1996) ed è stato osservato che l'esercizio fisico non induce un peggioramento del rendimento nei test NPS (Caruso L, 1991). Questi risultati indicano che la fatica cognitiva non è legata all'affaticamento fisico. Il meccanismo patogenetico della fatica cognitiva non è ancora conosciuto, ma si può ipotizzare una disregolazione del metabolismo dei substrati energetici utilizzati dai neuroni (Benton et al., 1996). Un recente studio, utilizzando la tomografia ad emissione di positroni (PET), ha osservato un'alterazione del metabolismo di glucosio nelle regioni coinvolte nelle funzioni cognitive (Roelcke et al., 1997).

Non tutte le funzioni cognitive sembrano essere interessate dalla fatica, nei soggetti con SM infatti, dopo una ripetizione sostenuta di test cognitivi, si osservava una diminuzione del rendimento solo in test di memoria verbale e di pianificazione (Krupp and Elkins, 2000): questo potrebbe essere spiegato dalla diversa richiesta energetica delle varie aree cerebrali. Valutando l'affaticamento cognitivo non attraverso metodiche sperimentali ma alla fine di una normale giornata lavorativa si è invece osservato un aumento della sensazione soggettiva di fatica, ma non un deterioramento della performance cognitivo (Beatty et al., 2003). I rapporti tra fatica e funzioni cognitive non sono pertanto definitivamente chiariti e sono tuttora oggetto di studio.

La prevalenza della **depressione** nei pazienti con SM è del 10-54% ed è significativamente più alta di quella della popolazione generale (Schubert and Foliart, 1993). La depressione del tono dell'umore sembra essere debolmente correlata ai deficit cognitivi (Moller et al., 1994). Non sono state trovate differenze significative nelle performance cognitive di pazienti esaminati durante un episodio depressivo e dopo la sua risoluzione (Schiffer and Caine, 1991).

I pazienti affetti da SM assumono spesso **farmaci** psicotropi come corticosteroidi, antidepressivi, ansiolitici e analgesici. Sono stati condotti pochi studi che hanno specificamente studiato gli effetti di questi farmaci sulle performance cognitive, che comunque non hanno trovato alcuna correlazione significativa tra la terapia somministrata ed il risultato dei test NP (Heaton et al., 1985; Rao et al., 1991).

### Correlati di RM del DC

La RM è molto sensibile nel rilevare le lesioni tipiche della SM ed i loro cambiamenti nel tempo (Filippi and Miller, 1996), per questa ragione è ampiamente usata per monitorizzare sia la storia naturale della malattia che la risposta ai trattamenti (Filippi and Miller, 1996). In realtà, le tecniche convenzionali di RM, che forniscono essenzialmente il numero delle lesioni ed il carico lesionale nelle varie sequenze utilizzate, permettono di ottenere

solo scarse correlazioni con i reperti clinici (Miller, 1996). In molti studi, infatti, le variazioni di disabilità nel tempo sono solo parzialmente correlate con le alterazioni visibili sulle immagini T2-pesate (Miller, 1996). Questa discrepanza può essere spiegata da vari fattori, che comprendono sia la scarsa affidabilità e precisione dell'EDSS (Kurtzke, 1970) che la scarsa specificità patologica delle alterazioni visibili su immagini convenzionali (Miller, 1996).

In generale, il carico lesionale valutato con la RM presenta gradi di correlazione maggiori quando si considera il DC (Miller, 1996).

#### *RM convenzionale*

La forza dell'associazione tra il DC e le alterazioni osservabili in RM sono influenzate dai metodi usati per quantificare le lesioni. I primi studi hanno utilizzato approcci in cui le lesioni erano contate e misurate dall'operatore stesso ed hanno riportato correlazioni significative tra il punteggio totale delle lesioni ed il DC (Rao, 1990b). Questo metodo è però molto suscettibile all'errore umano e produce un artificioso e ridotto range di valori.

Negli anni successivi si sono sviluppate tecniche computerizzate in cui il volume o l'area delle lesioni sono calcolate in modo automatico o semiautomatico. Nelle tecniche semiautomatiche l'operatore definisce "manualmente" i limiti delle lesioni, mentre in quelle automatiche il software "riconosce" e misura le aree di alterato segnale.



Le tecniche convenzionali ci permettono di valutare le correlazioni tra DC e tre parametri fondamentali: carico lesionale globale sulle immagini T2 pesate, carico lesionale regionale e atrofia cerebrale.

Usando metodi di quantificazione bidimensionale delle lesioni (Rao et al., 1989b) è stata osservata una correlazione significativa tra il rendimento in vari test NPS ed il **carico lesionale totale**, inoltre è stato evidenziato che quando l'area delle lesioni supera i 30 cm<sup>2</sup>, la probabilità di DC è molto alta (circa 80%). Usando un metodo simile di quantificazione delle lesioni, (Feinstein et al., 1992) è stata osservata una correlazione significativa tra estensione delle lesioni e test di attenzione in pazienti con neurite ottica isolata. Questi risultati sono stati confermati da numerosi studi successivi (Arnett et al., 1994; Comi et al., 1999; Foong et al., 1997; Nocentini et al., 2001; Rovaris et al., 1998; Swirsky-Sacchetti et al., 1992).

Per chiarire il significato del correlato tra DC ed estensione del danno della SB, sono stati analizzati sia i risultati di RM che i risultati ottenuti utilizzando la tomografia ad emissione di positroni (PET) (Blinkenberg et al., 2000). La PET dimostra che nei pazienti con SM esiste una riduzione di metabolismo a livello globale e regionale, in particolare a livello di alcune strutture importanti per le funzioni cognitive, come il talamo e l'ippocampo. Inoltre, la riduzione del metabolismo correla significativamente con il carico lesionale in T2 ed il DC. La correlazione tra carico lesionale e DC può essere spiegata dalla disconnessione funzionale, indotta dalle lesioni della

SB profonda, tra differenti aree corticali e strutture encefaliche profonde, con conseguente sviluppo di DC.

Sempre utilizzando RM convenzionali T2-pesate, vari autori hanno valutato se pattern specifici di DC fossero il risultato della localizzazione di **lesioni in specifiche aree** della SB ed hanno osservato che:

- ✓ Il coinvolgimento del lobo frontale è il miglior fattore predittivo di un'alterazione della capacità di risoluzione di problemi astratti, della memoria e della fluenza dell'eloquio (Swirsky-Sacchetti et al., 1992);
- ✓ Il coinvolgimento parieto-occipitale sinistro è il miglior fattore predittivo di deficit nell'apprendimento verbale e delle capacità visuo-integrative complesse (Swirsky-Sacchetti et al., 1992);
- ✓ Esiste una correlazione tra il coinvolgimento delle aree frontali e deficit delle funzioni esecutive (Arnett et al., 1994; Foong et al., 1997; Rovaris et al., 1998); tuttavia, tutti questi studi hanno dimostrato anche un'uguale importanza del contributo del carico lesionale totale al decadimento delle funzioni del lobo frontale.
- ✓ Esiste una correlazione tra il coinvolgimento delle fibre ad U e le performance cognitive (Rovaris et al., 2000).

Questi dati indicano che la localizzazione delle lesioni potrebbe giustificare la presenza e le caratteristiche dei DC in corso di SM.

Alcuni di questi studi (Foong et al., 1997; Rovaris et al., 1998) hanno dimostrato la stretta correlazione tra estensione del danno encefalico globale ed estensione delle lesioni regionali ad indicare che l'influenza del

carico lesionale totale è più forte di quella regionale, suggerendo così che il coinvolgimento di una specifica area dell'encefalo ed il conseguente pattern di DC potrebbero essere il risultato di un processo stocastico (in media, infatti, le lesioni della SM tendono ad essere distribuite uniformemente nelle diverse regioni encefaliche). Questo, insieme alle note difficoltà nell'ottenere una segmentazione accurata delle specifiche aree dell'encefalo e nella definizione di test specifici per la valutazione di singoli domini cognitivi, potrebbe spiegare perché il grado di correlazione tra le alterazioni regionali rilevate in RM ed i pattern specifici della compromissione cognitiva è a volte modesta.

Le immagini RM T2-pesate forniscono solo scarse informazioni circa il substrato patologico delle lesioni visualizzate, non distinguendo tra edema, infiammazione, demielinizzazione grave e danno assonale (Trapp et al., 1998) tutti caratterizzati da un contenuto d'acqua aumentato nel tessuto danneggiato, responsabile dell'iperintensità delle lesioni in T2. La natura patologica delle lesioni è però un fattore cruciale nella determinazione dei loro effetti funzionali, substrati diversi possono infatti causare esiti neurologici diversi.

Le immagini T1 pesate sono meno sensibili alle variazioni della componente acquosa o gliotica rispetto alle immagini T2 pesate. Le lesioni cronicamente ipointense in T1 (buchi neri) sono un indicatore molto specifico di danno tissutale, che appare iperintenso nelle immagini T2 pesate (Barkhof et al., 2000). Il carico lesionale in T1 è più fortemente

correlato alla disabilità nella SM rispetto alle lesioni isointense in T1 (Barkhof, 1999). Recentemente è stata valutata anche la correlazione tra **carico lesionale in T1** e DC (Filippi et al., 2000), e si è osservato un grado di correlazione del 38%, che però perdeva di significato quando confrontato con altri indicatori di RM convenzionale e non convenzionale in un modello di regressione multivariato.

### *RM non convenzionale*

Recentemente sono state sviluppate nuove tecniche, definite “non convenzionali”, che sono in grado di caratterizzare e di quantificare l'estensione del tessuto danneggiato e di valutare l'interessamento del tessuto che appare normale nelle immagini di RM convenzionale (SBAN).

Queste tecniche includono:

- ✓ *Magnetization Transfer Imaging (MTI)* dalla quale si ottiene il tasso di magnetizzazione (MTR) che indica una ridotta capacità delle macromolecole del tessuto cerebrale di scambiare magnetizzazione con le circostanti molecole d'acqua, riflettendo così un danno a carico delle mielina o della membrana assonale.
- ✓ *Diffusion-Weighted Imaging (DWI)* e *Diffusion Tensor-Imaging (DTI)* dalle quali si ottengono le mappe di diffusività media (MD) e di anisotropia frazionaria (FA), che riflettono, rispettivamente, il grado di integrità e di organizzazione strutturale di un determinato tessuto.

- ✓ RM spettroscopica protonica (<sup>1</sup>H-MRS) che permette di quantificare l'N-acetilaspargato (NAA) che, essendo localizzato esclusivamente nei neuroni e nei processi neuronali, è un valido marker di densità assonale.
- ✓ RM funzionale che, sfruttando il diverso segnale RM prodotto dall'emoglobina e dalla deossiemoglobina, permette di studiare i pattern di attivazione cerebrale che si manifestano durante l'esecuzione di compiti di vario tipo.
- ✓ Valutazione dell'atrofia, caratteristica patologica di danno irreversibile del SNC; per la determinazione dei volumi cerebrali si sfruttano tecniche convenzionali e nuovi software che consentono di calcolare con precisione sia i volumi totali che segmentari.

Nei pazienti con SM, molti dei parametri forniti da queste tecniche hanno dimostrato di correlare meglio con la disabilità fisica rispetto alle alterazioni visibili su immagini convenzionali. Utilizzando le tecniche non convenzionali aumenta anche la correlazione tra alterazioni RM e DC.

Utilizzando la **MTI**, si è osservato che il deficit nelle funzioni esecutive e nel rendimento cognitivo globale correla con il carico lesionale MT e con il valore medio dell'MTR (Rovaris et al., 1998). Quest'ultimo dato è stato anche riscontrato per il valore medio dell'MTR dell'intero encefalo valutato con tecnica istografica. Si sono osservate anche correlazioni con il carico lesionale regionale frontale (Rovaris et al., 1998) o sottocorticale (Rovaris et al., 2000). Con un'analisi multivariata (Filippi et al., 2000) è stato osservato

che il valore medio di MTR nella SBAN spiega circa il 70% della variabilità del grado di DC, mentre il carico lesionale in T1 e T2 spiegano il 37%, il carico lesionale MT il 35% e l'atrofia cerebrale globale solo il 21%.

Anche le alterazioni osservabili alla **DWI** sembrano correlare con il DC. E' stato osservato che i pazienti con DC presentano valori più elevati di diffusività media della SBAN e soprattutto della sostanza grigia apparentemente normale rispetto ai pazienti senza DC, inoltre i parametri ottenuti dalla DWI correlano con i punteggi ottenuti in vari test NPS (Rovaris et al., 2002b).

Utilizzando la **<sup>1</sup>H-MRS**, si sono osservate correlazioni significative tra la riduzione regionale dell'NAA e DC selettivi: in particolare la riduzione dell'NAA a livello frontale correla con deficit delle funzioni esecutive (Foong et al., 1999), a livello periventricolare destro con deficit di pianificazione e risoluzione di problemi (Pan et al., 2001), a livello periventricolare sinistro con deficit di memoria verbale e a livello del locus ceruleus destro con deficit di attenzione sostenuta (Gadea et al., 2004).

Negli ultimi tre anni l'interesse dei ricercatori che si occupano di DC nella SM si è focalizzato sulla **RM funzionale** che permette di valutare quali aree si attivano durante specifici test NPS. Il primo studio condotto con questa tecnica ha evidenziato che durante l'esecuzione di un compito di attenzione sostenuta i pazienti con SM, pur svolgendo correttamente il compito, presentano attivazione di più aree rispetto ai controlli sani (Staffen et al., 2002): quindi di fronte ad un'apparente normalità clinica i

pazienti hanno la necessità di attivare in modo molto più esteso il network neuronale sottostante ad una specifica funzione cognitiva, coinvolgendo aree che non sono attivate dai controlli sani. Con l'acquisizione di immagini di RM funzionale durante prove che coinvolgono le funzioni attentive e di working memory, si è osservato che l'attivazione compensatoria di aree accessorie si perde via via che il deficit in questi specifici domini cognitivi diventa più marcato (Penner et al., 2003); inoltre, i pazienti con SM tendono ad attivare di meno aree frontali che hanno attività inibitoria, che potrebbe spiegare il deficit di attenzione selettiva. Risultati simili sono stati osservati anche durante compiti di attenzione sostenuta e memoria verbale (Mainero et al., 2004) e di working memory verbale (Sweet et al., 2004).

Con la RM funzionale è possibile anche valutare l'effetto di sostanze psicoattive sull'attivazione corticale: è stato infatti osservato che la somministrazione acuta di rivastigmina normalizza il pattern di attivazione corticale dei pazienti con SM durante l'esecuzione di test che valutano le funzioni esecutive, suggerendo che la plasticità funzionale sia modulata da sistemi colinergici (Parry et al., 2003).

Recentemente l'attenzione dei ricercatori si è focalizzata sul danno assonale e la perdita neuronale. La perdita di tessuto cerebrale può essere quantificata utilizzando le neuroimmagini (Miller et al., 2002). Applicando alle immagini convenzionali pesate in T1 tecniche computerizzate quantitative, è possibile misurare il volume cerebrale globale e regionale,

valutando la possibile correlazione tra **atrofia** e numerose variabili cliniche, tra le quali il DC.

Studi trasversali di RM riportano una riduzione del volume cerebrale, troncoencefalico e midollare ed un aumento dell'ampiezza dei ventricoli rispetto ai soggetti normali di età confrontabile (Brex et al., 2001; Losseff et al., 1996; Rudick et al., 1999; Stevenson et al., 1998). Studi longitudinali hanno rilevato che i pazienti con SM presentano una più veloce perdita di tessuto cerebrale in confronto a controlli sani (Bakshi et al., 2001; Fox et al., 2000; Ge et al., 2000; Simon et al., 1999). La neurodegenerazione può rappresentare una parte importante nello sviluppo di disabilità permanente e di DC.

E' stata osservata un'elevata correlazione inversa tra volume della SB sovratentoriale e risultati dei test cognitivi (Edwards et al., 2001), suggerendo che l'atrofia della SB riflette la severità dei processi di disorganizzazione del network cortico-sottocorticale che, a loro volta, contribuiscono allo sviluppo dei DC. L'esistenza di correlazioni significative tra atrofia cerebrale e DC è stata confermata da un recente studio longitudinale (Brex et al., 2000) in cui la comparsa o la progressione del DC in 2 anni di osservazione correlava con il decremento del volume cerebrale.

Un recentissimo studio (Benedict et al., 2004) ha valutato la correlazione tra il DC e carico lesionale in T1 e in fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR), ampiezza del terzo ventricolo, la bicaudato *ratio* e frazione



parenchimale cerebrale. In un modello di regressione l'unica variabile ritenuta è stata l'ampiezza del terzo ventricolo, e quando questa è stata rimossa dall'analisi solo la frazione parenchimale cerebrale è stata ritenuta importante.

Questi dati suggeriscono che sia la gravità del processo patologico all'interno delle lesioni cerebrali, sia le variazioni patologiche microscopiche a carico della SBAN sono importanti nel determinare la compromissione cognitiva. Essi inoltre evidenziano la potenzialità della MT e della RM pesata in diffusione, tecniche molto più affidabili e meno esposte alla soggettività dell'operatore rispetto alla valutazione dell'estensione delle alterazioni in sequenze T1-pesate, al fine di ottenere informazioni circa il processo patologico globale e regionale della SM.

## SOSTANZA GRIGIA E SM

Dal punto di vista clinico, nei pazienti con SM è raro osservare delle vere e proprie sindromi corticali. In letteratura sono riportati casi aneddotici di disfagia (McAlpine, 1972), discalculia (McAlpine, 1972), deficit di sensibilità di tipo corticale (McAlpine, 1972), alessia con agrafia (Day et al., 1987) e palinopsia (Jacome, 1985). L'incidenza dell'afasia in serie cliniche è di circa l'1% (Kahana et al., 1971; Poser et al., 1983).

Anche le crisi epilettiche non sono frequenti, la loro incidenza è di 1-4% (Drake and Macrae, 1961; Matthews, 1991). L'associazione tra crisi epilettiche e lesioni sottocorticali, già osservata in studi neuropatologici (Drake and Macrae, 1961), è stata confermata da studi di RM (Ghezzi et al., 1990; Thompson et al., 1993).

La valutazione del danno della SG può permettere di definire i substrati strutturali dei sintomi più frequenti ed invalidanti della malattia, come la fatica ed il deficit cognitivo, e di migliorare l'entità della correlazione tra la clinica ed i dati di RM.

### Patologia della sostanza grigia

Poiché le lesioni più rilevanti della SM si localizzano nella SB (SB) del SNC, fino a pochi anni fa era posta poca attenzione alle alterazioni della sostanza grigia (SG).

Fin dai primi studi autoptici era evidente che quasi tutti i pazienti presentavano lesioni corticali (Dawson, 1916; Lumsden, 1970). Il primo tentativo di quantificare il coinvolgimento della SG è stato effettuato nel 1962 ed ha mostrato che un quarto delle lesioni emisferiche si localizzavano nella SG: il 17% a livello della giunzione cortico-sottocorticale, il 5% all'interno della corteccia ed il 4% nella SG profonda (Brownell and Hughes, 1962). La frequenza del coinvolgimento corticale è stata valutata in uno studio successivo, in cui è stato osservato che nel 93% di 60 casi autoptici erano presenti lesioni della corteccia (Lumsden, 1970).

Anche studi recenti documentano un coinvolgimento diretto della corteccia (Kidd et al., 1999; Peterson et al., 2001). Sono stati inizialmente identificati sette diversi tipi di lesioni corticali in base all'estensione degli strati corticali e alla relazione con le vene corticali (Kidd et al., 1999):

- Tipo 1: lesioni localizzate negli strati profondi della corteccia;
- Tipo 2: lesioni che interessano tutti gli strati ma non la SB sottocorticale;
- Tipo 3: lesioni localizzate negli strati superficiali della corteccia;
- Tipo 4: lesioni che interessano le fibre ad U;
- Tipo 5: lesioni estese che interessano tutta la corteccia e la SB sottocorticale;
- Tipo 6: piccole lesioni localizzate all'interno della corteccia, in qualunque strato;
- Tipo 7: lesioni estese che coinvolgono più giri corticali con o senza il coinvolgimento della SB sottocorticale.

La maggioranza delle lesioni corticali sono localizzate nel territorio delle principali vene corticali, le altre circondano le piccole venule o le vene superficiali corticali (Kidd et al., 1999).

Successivamente si sono evidenziati 3 pattern di demielinizzazione corticale (Peterson et al., 2001):

- Tipo I: lesioni che coinvolgono la corteccia e la SB sottocorticale;
- Tipo II: lesioni localizzate all'interno della corteccia;
- Tipo III: lesioni che si estendono dalla superficie piaie al terzo e quarto strato corticale.

Le lesioni corticali sono caratterizzate dalla presenza di assoni e dendriti sezionati e di neuroni apoptotici e presentano un minor numero di cellule infiammatorie rispetto alle lesioni della SG (Peterson et al., 2001).

Vari meccanismi, non mutuamente esclusivi, possono contribuire allo sviluppo di alterazioni neurodegenerative della SG ed il danno assonale è una componente importante di questo complesso processo patologico (Trapp et al., 1999). Le alterazioni dei neuroni della SG possono essere dovute alla degenerazione retrograda delle fibre che attraversano lesioni della SB (Simon et al., 2000): l'assone può essere sezionato (Trapp et al., 1998) o può andare incontro ad una disfunzione dovuta alla perdita della mielina (Ferguson et al., 1997; Yin et al., 1998). Studi sperimentali suggeriscono che il danno assonale è, almeno in parte, indipendente dai meccanismi che causano la demielinizzazione (Bitsch et al., 2000) e che è probabilmente correlato alla presenza di anomale interazioni glia/assone

anche in assenza di infiammazione (Garbern et al., 2002). I neuroni possono anche essere primitivamente interessati dal processo infiammatorio che coinvolge la corteccia e la SG profonda (Kidd et al., 1999; Peterson et al., 2001). Studi sperimentali hanno mostrato la presenza di apoptosi neuronale nell'encefalite allergica sperimentale (Meyer et al., 2001), e di morte neuronale su base apoptotica non correlata alla sezione assonale in pazienti con SM (Peterson et al., 2001).

### **Sostanza grigia e RM**

Anche se con la RM è possibile visualizzare alcune lesioni corticali (Bedell et al., 1997; Boggild et al., 1996), questa tecnica è relativamente poco sensibile alla loro visualizzazione, infatti studi di RM di tipo quantitativo hanno mostrato che nei pazienti con SM RR le lesioni della SG rappresentano solo il 6% del carico lesionale totale (Blinkenberg et al., 2000; Catalaa et al., 1999).

Le lesioni della SG sono poco visibili nelle immagini convenzionali di RM perché sono in genere piccole ed hanno uno scarso contrasto con la SG normale, a causa della maggiore densità cellulare e del lungo tempo di rilassamento (Kidd et al., 1999); nel caso delle lesioni corticali anche gli effetti di volume parziale, dovuti alla presenza del liquor, rendono difficile la visualizzazione delle lesioni (Kidd et al., 1999). Il segnale del liquor può

essere eliminato utilizzando le sequenze FLAIR, migliorando la visualizzazione delle lesioni corticali (Rovaris et al., 1997). L'uso del gadolinio (Gd) permette di evidenziare un maggior numero di lesioni a livello corticale (Miller et al., 1993), in un recente studio è stato osservato che l'incremento della visibilità delle lesioni è del 140% (Kidd et al., 1999).

Con le tecniche di RM non convenzionali è possibile valutare e quantificare il coinvolgimento della SG. In confronto con i soggetti normali di età confrontabile, la SG apparentemente normale (SGAN) dei pazienti con SM presenta maggiori quantità di acqua extracellulare (Ge et al., 2001a; Ge et al., 2001b), una netta riduzione delle barriere che riducono la motilità delle molecole d'acqua (Bozzali et al., 2002; Cercignani et al., 2000; Ciccarelli et al., 2001) ed una riduzione dei livelli di NAA (Chard et al., 2002a; Kapeller et al., 2001; Sharma et al., 2001).

Le alterazioni della SGAN sono evidenziate in pazienti con SM in diverse fasi e decorsi di malattia (Bozzali et al., 2002; Cercignani et al., 2001; Ciccarelli et al., 2001; Ge et al., 2001a; Ge et al., 2001b; Traboulsee et al., 2002); comunque, sebbene osservabile in tutte le forme di SM, il danno della SGAN sembra essere più frequente e pronunciato nei pazienti con SM SP (Bozzali et al., 2002) e PP (Bozzali et al., 2002; Dehmeshki et al., 2003; Rovaris et al., 2002a) rispetto ai pazienti in fase precoce di malattia o con minima disabilità (Traboulsee et al., 2002). Tuttavia, alterazioni della SGAN sono state riportate anche nei pazienti RR (Cercignani et al., 2001; Ge et al., 2001a) e, più recentemente, utilizzando la MTR e la MRS, anche nei

pazienti con sindrome clinicamente isolata (SIC) (Filippi et al., 2003; Iannucci et al., 2000; Santos et al., 2002; Traboulsee et al., 2002). Questi risultati suggeriscono che le alterazioni della SG possono presentarsi fin dalle prime fasi di malattia e quindi contribuire alla progressione della disabilità.

La degenerazione retrograda è una componente importante della patologia della SG, come evidenziato dalle correlazioni osservate tra la il carico lesionale in T2 e gli istogrammi MTR e DWI relativi alla SGAN (Bozzali et al., 2002; Cercignani et al., 2001; Ge et al., 2001a; Ge et al., 2001b) e l'atrofia della SG (Chard et al., 2002b).

Utilizzando la MRS è stato osservato che l'NAA era ridotto sia nella SGAN che nella SBAN, che era presente riduzione corticale di colina e glutammato/glutamina ed un aumento dell'inositolo nella SBAN (Chard et al., 2002a). Queste diverse alterazioni metaboliche, suggeriscono la presenza di differenze nei meccanismi patogenetici alla base delle lesioni dei due diversi compartimenti.

Un accorciamento del tempo di rilassamento in T2 è stato osservato nella SG profonda e nella corteccia pericentrale (Bakshi et al., 2000; Russo et al., 1997) forse da attribuire ad un'anomala deposizione di ferro in queste strutture.

Studi di spettroscopia hanno evidenziato una modesta ma significativa diminuzione dei livelli di NAA nella corteccia cerebrale (Inglese et al., 2004; Sarchielli et al., 2002) e nella SG talamica (Cifelli et al., 2002; Wylezinska et

al., 2003) anche in fase precoce di malattia. Le alterazioni della SGAN sembrano comunque essere più pronunciate a livello corticale che nella SG profonda (Filippi et al., 2001).

Non sono state osservate correlazioni significative tra le alterazioni della SG e la disabilità (Ciccarelli et al., 2001; Ge et al., 2001a; Rovaris et al., 2002a; Santos et al., 2002), ma studi più recenti hanno trovato una buona correlazione tra l'MTR della SGAN ed il punteggio di EDSS in pazienti RR (Ge et al., 2001a), in fase precoce di malattia (Davies et al., 2004) e in pazienti PP (Dehmeshki et al., 2003).

Non sono state fino ad ora osservate correlazioni con la fatica (Codella et al., 2002), mentre in uno studio focalizzato sulle funzioni cognitive si è osservata una correlazione significativa tra il deficit di attenzione/concentrazione e la diffusività media della SGAN (Rovaris et al., 2002b).

### **Atrofia corticale nella SM**

La patologia primitiva della SG e le alterazioni neuronali secondarie alle lesioni della SB possono contribuire alla riduzione dei volumi cerebrali osservata nella SM (Evangelou et al., 2000; Fox et al., 2000; Losseff et al., 1996), tuttavia l'effettiva importanza della patologia neocorticale in questo processo non è ancora chiara (De Stefano et al., 2002).

Nei pazienti con SM RR, utilizzando un metodo di segmentazione bidimensionale non è stata rilevata un'atrofia corticale significativa (Ge et



al., 2001b), mentre con un sistema tridimensionale è stata osservata una riduzione dei volumi della SG anche in pazienti con durata di malattia inferiore a 3 anni (Chard et al., 2002b).

Negli ultimi anni è stato sviluppato un metodo automatico per l'analisi dei volumi cerebrali totali e regionali chiamato SIENA (Structural Imaging Evaluation of Normalized Atrophy) (Smith et al., 2001) che permette di valutare in modo preciso e accurato l'atrofia corticale. Con questo metodo è stata osservata una riduzione del volume della SGNC sia in pazienti con decorso RR che PP, anche in fase precoce di malattia (< 5 anni) e con minimo carico lesionale totale, inoltre la correlazione tra volume della SGNC e carico lesionale totale è risultata assente nei pazienti PP e solo modesta nei pazienti RR (De Stefano et al., 2003). Questi risultati suggeriscono che le alterazioni della SGNC compaiono precocemente e che sono, almeno in parte, indipendenti dalle lesioni della SB.

Le alterazioni della SG sono state valutate anche nei pazienti con sindrome clinicamente isolata (SIC) (Dalton et al., 2004; Traboulsee et al., 2002). Non si sono osservate differenze significative, in termini di volume della SG, tra pazienti SIC e controlli sani (Traboulsee et al., 2002).

In uno studio recente pazienti con SIC sono stati seguiti per 3 anni dopo l'esordio clinico (Dalton et al., 2004). Al termine dell'osservazione tra i pazienti che avevano sviluppato SM secondo i criteri di McDonald e quelli che erano ancora classificabili come SIC (McDonald et al., 2001) non si osservavano differenze significative in termini di atrofia della SB, mentre era

trovata una riduzione significativa del volume della SGNC. La progressione dell'atrofia della SGNC era solo modestamente correlata con le variazioni del carico lesionale in T2.

Nonostante il crescente interesse per le alterazioni della SGNC nella SM, non sono stati ancora pubblicati studi che abbiano valutato le possibili correlazioni tra il volume della SGNC ed il DC.

## METODI DELLO STUDIO

### Criteri di inclusione

I pazienti sono stati reclutati tra quelli che afferivano consecutivamente agli ambulatori di SM della I Clinica Neurologica dell'Università di Firenze e dell'Ospedale di Empoli e che presentavano le seguenti caratteristiche:

- ✓ SM clinicamente definita, secondo i criteri di Poser (Poser et al., 1983);
- ✓ Età 18-55 anni;
- ✓ Decorso RR;
- ✓ Durata di malattia  $\leq$  10 anni;
- ✓ EDSS score  $\leq$  4.0 (Kurtzke, 1970);

Tutti i pazienti arruolati hanno firmato il consenso informato. Lo studio è stato approvato dal Comitato Etico della Facoltà di Medicina e Chirurgia dell'Università di Siena, dove era eseguito l'esame di RM.

Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad un identico protocollo di valutazione NPS e di RM.

### Criteri di esclusione

- ✓ Presenza di ricadute cliniche nei 30 giorni precedenti l'esame di RM e la valutazione NPS;

- ✓ Trattamento con corticosteroidi nei 30 giorni precedenti l'esame di RM e la valutazione NPS;
- ✓ Trattamenti in corso con farmaci o altre sostanze psicoattive che potevano interferire con le performance cognitive.

### Valutazione clinica e neuropsicologica

La valutazione clinica e neuropsicologica è stata eseguita entro 1 settimana dall'esame di RM da un neurologo e un neuropsicologo in cieco con i risultati di RM.

La valutazione clinica comprendeva l'esame obiettivo neurologico completo e la valutazione della disabilità in termini di EDSS .

La valutazione neuropsicologica è stata effettuata utilizzando la Batteria Breve e Ripetibile di test Neuropsicologici di Rao (BRB) (Rao, 1990a) (Appendice 2).

E' stata inoltre valutata la depressione attraverso la somministrazione della Montgomery and Asberg Depression Rating Scale (MADRS) (Montgomery and Asberg, 1979) (Appendice 3).

#### *Batteria Breve e Ripetibile di test Neuropsicologica di Rao*

La BRB è stata messa a punto dal gruppo di studio delle funzioni cognitive della National Multiple Sclerosis. E' usata sia come misura di outcome nelle sperimentazioni cliniche controllate che come batteria di

screening. La sua somministrazione richiede circa 30 minuti e può essere effettuata anche da non psicologi, dopo uno specifico addestramento.

La batteria comprende i test per la valutazione delle funzioni cognitive specificamente interessate dalla SM:

✓ Memoria verbale:

- Selective Reminding Test (SRT): l'esaminatore legge una lista di 12 parole che il paziente deve ripetere senza un ordine specifico. Sono eseguite 6 prove in ognuna delle quali l'esaminatore rilegge le parole che il paziente non ha ricordato.

Il test fornisce 2 punteggi:

- SRT Long Term Storage (SRT-LTS): somma delle parole che sono ricordate spontaneamente, senza la rilettura dell'esaminatore, per almeno 2 prove consecutive.
- SRT- Consistent Long Term Retrieval (SRT-CLTR): somma delle parole che a partire dall'ultima prova eseguita vengono ricordate in tutte le prove successive senza rilettura dell'esaminatore.
- SRT – Delayed Recall (SRT-D): dopo l'esecuzione del PASAT-2 l'esaminatore chiede al paziente di ripetere le 12 parole

precedentemente apprese. Il punteggio è dato dal numero di parole che ricorda.

✓ Memoria visuo-spaziale:

- Spatial Recoll Test (SPART): l'esaminatore mostra al paziente il disegno di una scacchiera 6x6 in cui sono disposti 10 gettoni, poi chiede al paziente di posizionare 10 gettoni su una scacchiera vuota riproducendo il disegno. Sono eseguite 3 prove consecutive in ognuna delle quali la scacchiera viene mostrata per 10 secondi e poi nascosta. Il punteggio è dato dalla somma dei gettoni posizionati correttamente nelle 3 prove.
- SPART – Delayed Recall (SPART-D): dopo l'esecuzione dello SRT-D l'esaminatore chiede al paziente di posizionare i gettoni sulla scacchiera precedentemente mostrata. Il punteggio è dato dal numero di gettoni correttamente posizionati.

✓ Attenzione, concentrazione e velocità di elaborazione delle informazioni:

- Symbol Digit Modalities Test (SDMT): l'esaminatore mostra al paziente una legenda in cui dei simboli sono associati a dei numeri. Il paziente, guardando la legenda, deve quindi enunciare il numero corrispondente ad ogni simbolo riportato su una scheda. Il punteggio è dato dal numero di associazioni corrette prodotte in 90 secondi.

- Paced Auditory Serial Number Test (PASAT): l'esaminatore fa ascoltare al paziente un'audiocassetta in cui una voce enuncia numeri ad un'unica cifra a velocità costante. Il paziente deve sommare l'ultimo numero che ha sentito con il precedente. Il punteggio è dato dal numero di risposte corrette su un totale di 60 numeri enunciati. Sono eseguite 2 prove a velocità di lettura diversa:
  - PASAT-3: velocità di lettura 3 secondi.
  - PASAT-2: velocità di lettura 2 secondi.
- ✓ **Fluenza verbale su stimolo semantico:**
  - Word List Generation (WLG): l'esaminatore chiede al paziente di enunciare quante più parole di una specifica categoria, ad esempio "Frutta e verdura". Il punteggio è dato dal numero di parole corrette prodotte in 90 secondi.

### *Montgomery and Asberg Depression Rating Scale*

La MADRS è uno strumento di eterovalutazione della depressione. Comprende 10 items che valutano i principali aspetti della depressione. I punteggi sono attribuiti su una scala a 7 punti (0-6) con precisi "anchor point" per i punteggi pari, in base a gravità, frequenza, durata e compromissione funzionale del sintomo. Un punteggio compreso tra 0 e 8

identifica l'assenza di depressione, tra 9 e 17 la presenza di depressione lieve, tra 18-34 depressione moderata, superiore o uguale a 35 di depressione grave (Muller et al., 2000).

### **Definizione di deficit cognitivo**

Date le caratteristiche della popolazione (fase precoce di malattia e assenza di disabilità fisica significativa) lo studio è stato focalizzato sul DC incipiente ("mild cognitive impairment"): per la definizione di DC è stato selezionato come cut-off il fallimento di almeno 1 test della BRB.

I pazienti che ottenevano in almeno 1 test della BRB un punteggio inferiore a 2 deviazioni standard (DS) rispetto ai valori normativi medi (Boringa et al., 2001), sono stati considerati "con deficit cognitivo" (CDC), mentre i pazienti che ottenevano punteggi entro i limiti della norma sono stati considerati "senza deficit cognitivo" (SDC).

### **Esame di RM**

Il protocollo di RM includeva una sequenza assiale dual-echo, turbo spin-echo ( $TR/TE1/TE2 = 2075/30/90$  ms, 256x256 matrix, 1 signal average, 250x250mm field of view) che produceva 50 immagini contigue di 3 mm di spessore pesate in densità protonica (DP) e in T2, acquisite parallelamente alla linea che congiunge le commessure anteriore e posteriore. Successivamente era acquisita una sequenza assiale gradient-echo



(TR/TE=35 ms/10, 256x256 matrix, 1 signal average, 250x250 mm field of view) che produceva 50 immagini contigue di 3 mm di spessore pesate T1, orientate come le acquisizioni DP/T2.

## **Analisi dei dati di RM**

### *Volume delle lesioni*

La classificazione del volume delle lesioni (VL) in T2 è stata effettuata per ciascun paziente da un unico esaminatore, utilizzando una tecnica user-supervised thresholding in cieco per l'identità del paziente. I bordi delle lesioni sono stati determinati primariamente sulle immagini pesate in DP. Sono state anche considerate le informazioni derivate dalle immagini pesate in T1 e T2, as the software used (MEDx) offered the ability to toggle between the three sets of images providing the operator with convenient access to the information in both data sets while defining lesions and facilitating the discrimination of CSF from periventricular plaques. Il VL totale è stato calcolato moltiplicando l'area delle lesioni per lo spessore delle fette. Il coefficiente di variazione in misure seriali era di circa il 5%.

### *Volume cerebrale*

Nelle immagini di RM pesate in T1, i volumi normalizzati di tutto il parenchima cerebrale e della SGNC sono stati misurati utilizzando il SIENAX, metodo per la misurazione del volume totale e regionale del cervello, che

rappresenta la versione cross-sectional del software SIENA (Smith et al., 2001). Il SIENAX utilizza BET (Brain Extraction Tool, parte di FSL-FMRIB's Software Library; [www.fmrib.ox.ac.uk/fsl](http://www.fmrib.ox.ac.uk/fsl)) che separa il cervello ed il cranio dalle immagini RM.

Per ottenere una stima del volume totale del tessuto cerebrale si utilizza il FAST, parte di FSL (Zhang et al., 2001), programma di segmentazione del tessuto in grado di dividere l'immagine del cervello in SB, sostanza grigia, liquor e background. Al contrario delle metodiche che utilizzano la segmentazione binarizzata, FAST utilizza per la segmentazione del tessuto la stima dei volumi parziali.

SIENAX è quindi in grado di fornire stime dei volumi particolarmente accurate per le regioni che comprendono un gran numero di voxels di volume parziale, come la SGNC (Smith et al., 2001).

Le immagini RM estratte dal cervello sono registrate in un'immagine canonica in uno "spazio standard" (utilizzando l'immagine del cranio per il riferimento della spazializzazione), una procedura che fornisce anche un fattore di normalizzazione spaziale (scaling) per ogni soggetto. Per una misurazione selettiva dei volumi neocorticali si utilizza una maschera in uno "spazio standard" (che include i ventricoli, la sostanza grigia profonda, il cervelletto ed il tronco encefalico) al fine di separare la sostanza grigia segmentata in neocorticale e non-neocorticale. I volumi calcolati per un soggetto, vengono poi moltiplicati per il fattore di normalizzazione, per

ottenere o il volume del tessuto cerebrale totale (VCT) o il volume della SGNC (VSGNC).

Questo metodo completamente automatico produce risultati con un'accuratezza dello 0.5-1% per ogni misura cross sectional (Smith et al., 2001; Smith et al., 2002).

### **Gruppo di controllo per i dati di RM**

Per la valutazione dei dati di RM sono stati selezionati come gruppo di controllo 16 soggetti (11 donne e 5 uomini) tra i dipendenti dell'ospedale e del laboratorio RM di Siena che non presentavano all'anamnesi personale malattie neurologiche e alterazioni patologiche alla RM convenzionale. L'età media del gruppo di controllo era confrontabile con quella dei pazienti ( $36.0 \pm 8.0$  anni; range 21-52 anni).

### **Analisi statistica**

Per confrontare il VSGNC dei pazienti con SM con quello dei controlli sani (CS) è stato eseguito il test non parametrico Mann-Whitney. E' stata quindi effettuata un'analisi per sottogruppi in cui sono stati confrontati i volumi dei CS con quello del sottogruppo dei pazienti CDC e SDC. Poiché il sottogruppo CDC aveva un'età media significativamente più alta del

sottogruppo SDC (vedi tabella 2), prima dell'analisi statistica i dati di RM sono stati corretti per età usando una trasformazione z-score basata sui CS confrontati per età (gruppo CS per il confronto con il gruppo CDC: 12 soggetti, età media  $38.5 \pm 7.0$  anni, range 28-52 anni; gruppo CS per il confronto con il gruppo SDC: 10 soggetti, età media  $31.8 \pm 6$  anni, range 21-43 anni). In questo modo è stata evitata la possibilità di un risultato spurio dovuto alla differenza di età tra i sottogruppi di pazienti. Dopo la trasformazione z-score le differenze tra i pazienti ed il gruppo CS sono state analizzate usando il test delle differenze significative di Tukey per confronti multipli.

La relazione tra le variabili NPS e di RM è stata analizzata usando la correlazione di rango non parametrica di Spearman. I dati sono stati considerati significativi al livello 0.05.

Per l'analisi statistica è stato utilizzato il software SYSTAT versione 9 per Windows (SPSS, Chicago, IL, 1998).

## RISULTATI

### Popolazione dello studio

La coorte di pazienti esaminata era costituita da 41 pazienti (30 donne e 11 uomini) con SM RR con età media di  $35.1 \pm 8.6$  anni. La durata media di malattia era di  $4.0 \pm 2.8$  anni ed il livello di disabilità misurato sull'EDSS era  $1.5 \pm 0.6$ . Il livello medio di educazione, in termini di anni di scolarizzazione era  $10.9 \pm 3.1$  anni (Tabella 2).

Due pazienti erano trattati con interferone  $\beta$ -1a al momento dello studio.

**Tabella 2. Caratteristiche dei pazienti**

	<b>Media <math>\pm</math> DS</b>	<b>Mediana</b>	<b>Range</b>
<b>Età (anni)</b>	35.1 $\pm$ 8.6	34	20-55
<b>Durata di malattia (anni)</b>	4.0 $\pm$ 2.8	3.5	0.5-10
<b>EDSS</b>	1.5 $\pm$ 0.6	1.5	1.0-4.0
<b>Scolarità (anni)</b>	10.9 $\pm$ 3.1	13	5-18

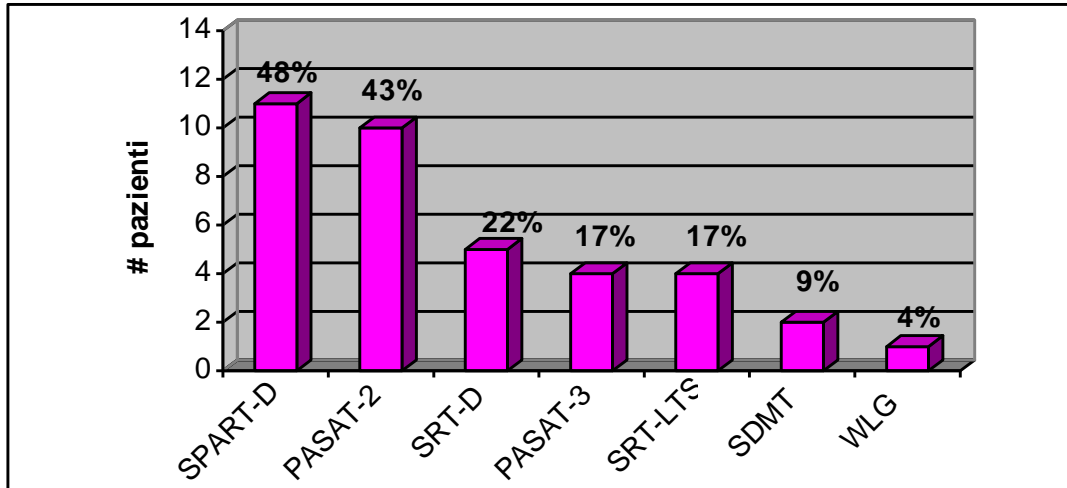
DS: deviazione standard; EDSS: Expanded Disability Status Scale.

## Performance cognitive dei pazienti

La valutazione NPS eseguita attraverso la BRB ha permesso di identificare 18 pazienti SDC e 23 pazienti CDC (56%). Tra questi 23 pazienti, 14 (60.9%) fallivano un solo test della BRB, 6 (26.1%) fallivano due test, 1 falliva (4.3%) tre test e 2 (8.7%) fallivano quattro test.

Il tipo di test neuropsicologico fallito dai 23 pazienti CDC è mostrato nella Figura 1. Undici pazienti (48%) fallivano lo SPART-D, 10 (43%) il PASAT-2, 5 (22%) l'SRT-D, 4 (17%) il PASAT-3, 4 (17%) il SDMT e 1 (4%) il WLG.

### **Figura 2. Tipo di test fallito dai 23 pazienti con deficit cognitivo**



SPART-D: 10/36 Spatial Recall Test - Delayed; PASAT: Paced Auditory Serial Addition Test; SRT-D: Selective Reminding Test - Delayed; SDMT: Symbol Digit Modalities Test; SRT-LTS: Selective Reminding Test – Long Term Storage; WLG: Word List Generation.

Nel confronto tra il gruppo di pazienti CDC e il gruppo dei pazienti SDC sulla principali caratteristiche cliniche e demografiche (Tabella 3), si è osservato che i due gruppi erano simili in termini di sesso, scolarità, durata di malattia e livello disabilità, ma che i pazienti CDC erano più vecchi rispetto a quelli SDC ( $38.1 \pm 8.4$  vs  $31.3 \pm 7.5$ ;  $p < 0.01$ ).

Il punteggio medio ottenuto alla MADRS non era significativamente diverso tra i due gruppi di pazienti. Usando come punto di cut-off il punteggio di 8 (Mittmann et al., 1997), 4 pazienti SDC e 5 pazienti CDC erano classificati come depressi.

Un paziente CDC e uno SDC erano trattati con interferone  $\beta$ -1a.

Tabella 3. Caratteristiche dei pazienti senza deficit cognitivo e con deficit cognitivo.

	SDC	CDC	p
<b>Numero (uomini/donne)</b>	18 (5/13)	23 (6/17)	
<b>Età, anni (media±DS)</b>	31.3±7.5	38.1±8.4	0.01
<b>Educazione, anni (media±DS)</b>	11.7±3.0	10.3±3.1	ns
<b>Durata di malattia, anni (media±DS)</b>	3.7±3.0	4.3±2.6	ns
<b>Edss (media±sd)</b>	1.4±0.4	1.6±0.8	ns

SDC: pazienti senza deficit cognitivo; CDC: pazienti con deficit cognitivo; EDSS: Expanded Disability Status Scale; ns: non significativo; SD: deviazione standard.

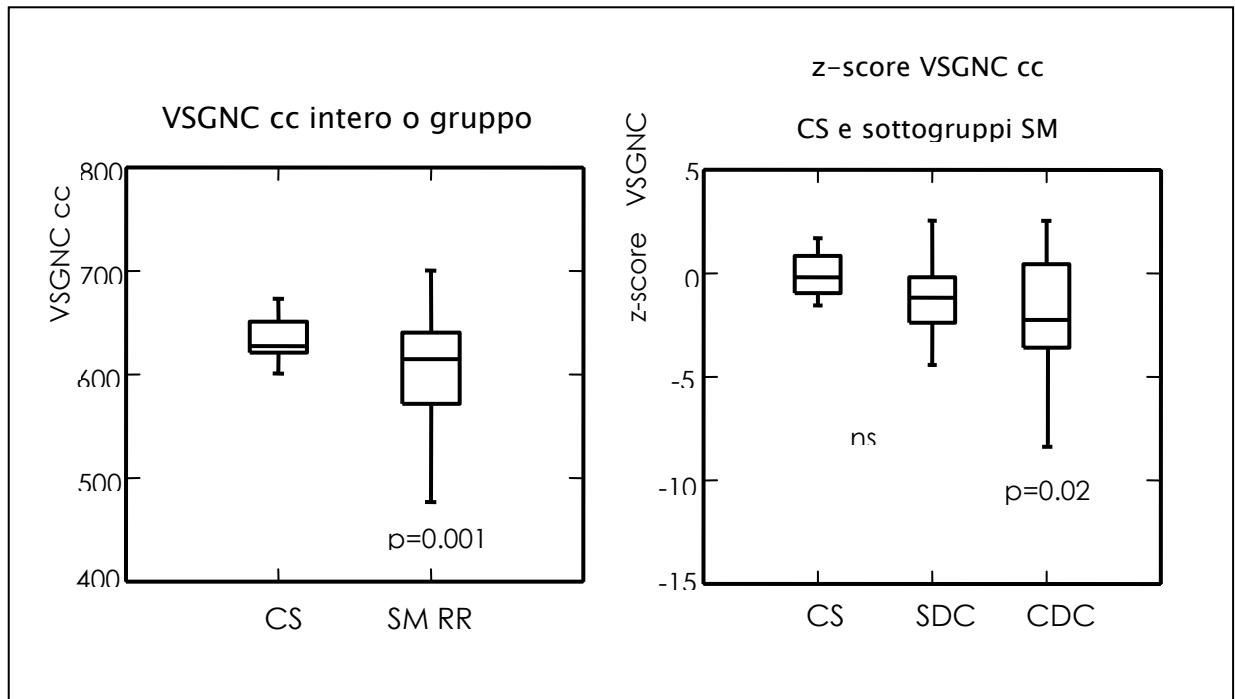
### Correlati di RM

La valutazione quantitativa dell'esame di RM ha evidenziato che i pazienti con SM, come intero gruppo, presentavano un VSGNC minore dei CS ( $603 \pm 53$  cc vs  $636 \pm 22$  cc;  $p < 0.001$ ). Il VCT era minore nei pazienti con SM rispetto ai CS di età confrontabile, ma la differenza non raggiungeva la significatività statistica ( $1584 \pm 68$  cc vs  $1615 \pm 40$  cc;  $p = 0.07$ ).

Distinguendo i pazienti in base alle performance nei test NPS, dopo la correzione per età, il VSGNC era minore nel gruppo CDC sia rispetto a



quello CDC che a quello CS (z-score CDC=-2.025; z-score SDC=-1.033;  $p=0.02$ ), mentre non c'erano differenze significative nel VSGNC dei pazienti SDC e dei CS (Figura 3).



E' stata anche valutata la correlazione tra il punteggio ottenuto nei test NPS e il valore del VSGNC (Tabella 4). Nei pazienti CDC si osservava una correlazione positiva da moderata a forte tra i valori del VSGNC ed il rendimento in test di memoria verbale ( $r=0.51$ ,  $p=0.02$ ), fluenza verbale ( $r=0.51$ ,  $p=0.01$ ) e attenzione/concentrazione ( $r=0.65$ ,  $p<0.001$ ). Inoltre, in questo gruppo di pazienti, il valore del VSGNC correlava significativamente con il numero di test falliti ( $r=-0.58$ ,  $p<0.01$ ).

Nei pazienti SDC, al contrario, non si è osservata nessuna correlazione tra il rendimento nei test NPS e i valori del VSGNC.

**Tabella 4. Correlazioni tra rendimento ai test NPS e valori del VSGNC.**

	Tutti i pazienti	SDC	CDC
SRT-LTS	0.44**	0.34	0.51*
SRT-CLTR	0.42**	0.41	0.39
SRT-D	0.32*	0.15	0.37
SPART	0.1	-0.02	0.01
SPART-D	0.22	0.32	0.1
SDMT	0.47**	0.19	0.65**
PASAT 3	0.24	0.05	0.32
PASAT 2	0.14	-0.13	0.30
WLG	0.39*	0.17	0.51*
MADRS	-0.30	-0.39	-0.23

SDC: Senza deficit cognitivo; CDC: Con deficit cognitivo; SRT-LTS: Selective Reminding Test – Long Term Storage; SRT-CLTR: Selective Reminding Test - Consistent Long Term Retrieval; SPART: 10/36 Spatial Recall Test; SDMT: Symbol Digit Modalities Test; PASAT: Paced Auditory Serial Addition Test; WLG: Word List Generation; D: Delayed; MADRS: Montgomery and Asberg Depression Rating Scale.

\* p<0.05; \*\*p<0.001

E' interessante notare che i due gruppi di pazienti non mostravano differenza significativa nei valori del VCT (CDC = 1575±68 cc; SDC =

1595±69 cc; p =0.3) e nel carico lesionale in T2 (SDC 4.1 ± 2.4 cc; CDC 5.8 ± 4.8 cc; p=0.4).

Inoltre né i valori del VCT né il carico lesionale in T2 mostrava correlazioni significative con il rendimento nei test NPS nei due gruppi di pazienti.

## DISCUSSIONE

Numerosi studi hanno valutato i possibili correlati di RM al DC nella SM, ma ancora si conosce poco sul contributo specifico delle alterazioni della sostanza grigia indotte dalla malattia. Risultati preliminari sono stati dati da un recente studio PET (Blinkenberg et al., 2000), in cui è stato suggerito uno specifico coinvolgimento corticale correlato al DC indotto dalla SM.

In questo studio, condotto in un gruppo di pazienti con SM RR, abbiamo misurato selettivamente il VSGNC e abbiamo valutato le funzioni cognitive attraverso una batteria di test NPS standardizzata.

Dopo avere distinto i pazienti con lieve deficit cognitivo (CDC) da quelli con funzioni cognitive preservate (SDC) in base al rendimento ai test della BRB, è stata osservata una significativa riduzione del VSGNC solo nei pazienti CDC. Inoltre, solo nei pazienti CDC si osservava una stretta correlazione tra misure di atrofia neocorticale e rendimento ai test NPS, sia in termini di entità del DC (espresso dal numero totale di test falliti da ciascun paziente) che di tipo di funzioni cognitive selettivamente coinvolte.

Al contrario, tra i due gruppi di pazienti non si osservavano differenze significative di VCT e di carico lesionale in T2, forse perché i pazienti erano in una fase precoce di malattia.

Se le alterazioni patologiche della SB non sembrano poter spiegare da sole il DC nella SM, il coinvolgimento della sostanza grigia potrebbe apportare un contributo rilevante.

Il significato della patologia della sostanza grigia, sebbene riconosciuto precocemente dai neuropatologi (Greenaeld JG, 1936), non è stato apprezzato fino agli studi *post-mortem* (Cifelli et al., 2002; Peterson et al., 2001) ed in vivo (Chard et al., 2002b; De Stefano et al., 2001; Sailer et al., 2003; Wylezinska et al., 2003) che hanno ripreso in considerazione il coinvolgimento della sostanza grigia nei pazienti affetti da SM. In particolare alcuni di questi studi hanno mostrato che nella SM la patologia della SGNC è presente e può essere dimostrata in vivo in differenti forme di malattia fin dagli stadi più precoci del decorso clinico.

I risultati di questo studio confermano che esiste un coinvolgimento precoce della SGNC nella SM, e si estendono ad indicare una significativa associazione tra l'atrofia neocorticale ed il deficit cognitivo nei pazienti con SM RR.

L'assenza di una differenza significativa di VTC e di carico lesionale in T2 tra i pazienti CDC e SDC suggerisce l'ipotesi che il contributo delle lesioni della SB al DC sia modesto e che misure selettive di atrofia neocorticale possano rappresentare, almeno nelle fasi precoci di malattia, l'indicatore più sensibile di integrità o di deficit cognitivo. L'assenza di correlazioni significative tra il carico lesionale in T2 ed il rendimento ai test NPS nei pazienti CDC, supporta questa ipotesi e suggerisce che il DC correlato

all'SM possa essere dovuto, almeno in parte, a meccanismi che non sono in relazione alla genesi di lesioni focali.

Negli studi presenti in letteratura, l'entità della correlazione tra i punteggi ai test NPS ed carico lesionale in T2 è in genere modesta, ma aumenta quando si considerano specifiche aree cerebrali e specifici test NPS (Blinkenberg et al., 2000; Rovaris et al., 1998; Sperling et al., 2001). Poiché in questo studio abbiamo valutato pazienti in fase precoce di malattia e quindi con minimo accumulo di lesioni cerebrali, non abbiamo effettuato misure regionali di carico lesionale in T2, e questo può spiegare l'assenza di correlazione tra questo parametro ed il rendimento ai test NPS.

Il meccanismo sottostante alla patologia neocorticale nella SM non è del tutto chiarito.

Un'ipotesi è che il danno assonale possa indurre la neurodegenerazione retrograda. Lesioni lungo le vie corticospinali e della SB periventricolare (Narayanan et al., 1997), aree più frequentemente coinvolte dal processo patologico della SM, possono portare a degenerazione retrograda della corteccia frontale, temporale e motoria. Questo può spiegare il caratteristico pattern di assottigliamento focale della corteccia osservato in un recente studio (Sailer et al., 2003).

Comunque, altri studi (De Stefano et al., 2003; Evangelou et al., 2001) suggeriscono che la patologia della sostanza grigia non può essere spiegata completamente dalle alterazioni retrograde indotte da lesioni focali della SB. L'atrofia corticale potrebbe essere dovuta alla perdita della mielina, al

danno assonale e all'apoptosi neuronale provocate dalla presenza di infiammazione a livello corticale (Kidd et al., 1999; Peterson et al., 2001).

Studi sperimentali suggeriscono che la perdita assonale può derivare, almeno in parte, da meccanismi indipendenti da quelli che causano demielinizzazione (Bitsch et al., 2000) e che probabilmente sono correlati alla presenza di anomale interazioni glia-assone che sono state osservate anche in condizione di infiammazione minima (Bitsch et al., 2000; Garbern et al., 2002; Peterson et al., 2001) o assente (Garbern et al., 2002).

Questi dati supportano l'ipotesi che la patologia neocorticale possa essere sostenuta anche da un processo degenerativo indipendente dall'infiammazione della SB, oltre che essere secondario ad essa.

Le lesioni neocorticali o iuxtacorticali possono avere un intensità di segnale in T1 simile a quella della sostanza grigia normale e quindi possono essere incluse nel volume di neocorteccia misurato. Comunque poiché in studi precedenti (Chard et al., 2002b; De Stefano et al., 2003; Sailer et al., 2003) è stata trovata una riduzione del VSGNC anche in pazienti con minimo carico lesionale in T2, è poco probabile che l'atrofia neocorticale osservata possa essere dovuta principalmente al carico lesionale neocorticale.

Dato che la versione attuale del metodo usato per la quantificazione del VSGNC (SIENAX) (Smith et al., 2001) non permette la misura di specifiche aree cerebrali, in questo studio non si sono potute valutare le correlazioni tra atrofia neocorticale regionale e specifici DC. Comunque, in

uno studio recente (Sailer et al., 2003), nelle fasi precoci di malattia è stato osservato un assottigliamento corticale prevalentemente del giro temporale superiore e del giro frontale superiore e medio. Visto che queste aree cerebrali hanno un'importanza critica per le funzioni cognitive, i risultati di questo studio rafforzano le osservazioni precedenti e suggeriscono che alterazioni in specifiche aree corticali potrebbero essere rilevanti per il deficit cognitivo.

Per chiarire meglio questi aspetti, per valutare decorso temporale delle alterazioni corticali e la loro relazione con l'evoluzione del DC, dovrebbero essere condotti studi longitudinali quantitativi.



## BIBLIOGRAFIA

- Amato MP, Bartolozzi ML, Zipoli V, Portaccio E, Mortilla M, Guidi L, et al. Neocortical volume decrease in relapsing-remitting MS patients with mild cognitive impairment. *Neurology* 2004; 63: 89-93.
- Amato MP, Ponziani G, Pracucci G, Bracco L, Siracusa G, Amaducci L. Cognitive impairment in early-onset multiple sclerosis. Pattern, predictors, and impact on everyday life in a 4-year follow-up. *Arch Neurol* 1995; 52: 168-72.
- Amato MP, Ponziani G, Siracusa G, Sorbi S. Cognitive dysfunction in early-onset multiple sclerosis: a reappraisal after 10 years. *Arch Neurol* 2001; 58: 1602-6.
- Arnett PA, Rao SM, Bernardin L, Grafman J, Yetkin FZ, Lobeck L. Relationship between frontal lobe lesions and Wisconsin Card Sorting Test performance in patients with multiple sclerosis. *Neurology* 1994; 44: 420-5.
- Arnett PA, Rao SM, Grafman J, Bernardin L, Luchetta T, Binder JR, et al. Executive functions in multiple sclerosis: an analysis of temporal ordering, semantic encoding, and planning abilities. *Neuropsychology* 1997; 11: 535-44.
- Arnett PA, Rao SM, Hussain M, Swanson SJ, Hammeke TA. Conduction aphasia in multiple sclerosis: a case report with MRI findings. *Neurology* 1996; 47: 576-8.
- Bakshi R, Benedict RH, Bermel RA, Jacobs L. Regional brain atrophy is associated with physical disability in multiple sclerosis: semiquantitative magnetic resonance imaging and relationship to clinical findings. *J Neuroimaging* 2001; 11: 129-36.
- Bakshi R, Shaikh ZA, Janardhan V. MRI T2 shortening ('black T2') in multiple sclerosis: frequency, location, and clinical correlation. *Neuroreport* 2000; 11: 15-21.
- Barkhof F. MRI in multiple sclerosis: correlation with expanded disability status scale (EDSS). *Mult Scler* 1999; 5: 283-6.
- Barkhof F, Karas GB, van Walderveen MA. T1 hypointensities and axonal loss. *Neuroimaging Clin N Am* 2000; 10: 739-52 .ix.
- Beatty PA, Gange JJ. Neuropsychological aspects of multiple sclerosis. *J Nerv Ment Dis* 1977; 164: 42-50.
- Beatty W. A strategy for studying memory disorder in multiple sclerosis. In: Squire RL BN, editor. *Neuropsychology of Memory*. New York, NY: Guilford Press, 1992: 285-289.
- Beatty WW GD, Monson N, Beatty PA. Implicit learning in patients with chronic progressive multiple sclerosis . *Int J Clin Neuropsychol* 1990a; 12: 166-172.
- Beatty WW, Goodkin DE, Hertsgaard D, Monson N. Clinical and demographic predictors of cognitive performance in multiple sclerosis. Do diagnostic type, disease duration, and disability matter? *Arch Neurol* 1990; 47: 305-8.
- Beatty WW, Goodkin DE, Monson N, Beatty PA, Hertsgaard D. Anterograde and retrograde amnesia in patients with chronic progressive multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1988; 45: 611-9.
- Beatty WW, Goretti B, Siracusa G, Zipoli V, Portaccio E, Amato MP. Changes in neuropsychological test performance over the workday in multiple sclerosis. *Clin Neuropsychol* 2003; 17: 551-60.

- Beatty WW MN. Semantic priming in multiple sclerosis. *Bull Psychonom Soc* 1990b; 28: 397-400.
- Beatty WW MN. Memory for temporal order in multiple sclerosis. *Bull Psychonom Soc* 1991; 29: 10-12.
- Beatty WW, Monson N. Metamemory in multiple sclerosis. *J Clin Exp Neuropsychol* 1991; 13: 309-27.
- Beatty WW, Monson N. Picture and motor sequencing in multiple sclerosis. *J Clin Exp Neuropsychol* 1994; 16: 165-72.
- Bedell BJ, Narayana PA, Wolinsky JS. A dual approach for minimizing false lesion classifications on magnetic resonance images. *Magn Reson Med* 1997; 37: 94-102.
- Benedict RH, Weinstock-Guttman B, Fishman I, Sharma J, Tjoa CW, Bakshi R. Prediction of neuropsychological impairment in multiple sclerosis: comparison of conventional magnetic resonance imaging measures of atrophy and lesion burden. *Arch Neurol* 2004; 61: 226-30.
- Benton D, Parker PY, Donohoe RT. The supply of glucose to the brain and cognitive functioning. *J Biosoc Sci* 1996; 28: 463-79.
- Bitsch A, Schuchardt J, Bunkowski S, Kuhlmann T, Bruck W. Acute axonal injury in multiple sclerosis. Correlation with demyelination and inflammation. *Brain* 2000; 123 ( Pt 6): 1174-83.
- Blinkenberg M, Rune K, Jensen CV, Ravnborg M, Kyllingsbaek S, Holm S, et al. Cortical cerebral metabolism correlates with MRI lesion load and cognitive dysfunction in MS. *Neurology* 2000; 54: 558-64.
- Boggild MD, Williams R, Haq N, Hawkins CP. Cortical plaques visualised by fluid-attenuated inversion recovery imaging in relapsing multiple sclerosis. *Neuroradiology* 1996; 38 Suppl 1: S10-3.
- Boringa JB, Lazeron RH, Reuling IE, Ader HJ, Pfenning L, Lindeboom J, et al. The brief repeatable battery of neuropsychological tests: normative values allow application in multiple sclerosis clinical practice. *Mult Scler* 2001; 7: 263-7.
- Bozzali M, Cercignani M, Sormani MP, Comi G, Filippi M. Quantification of brain gray matter damage in different MS phenotypes by use of diffusion tensor MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 2002; 23: 985-8.
- Brex PA, Jenkins R, Fox NC, Crum WR, O'Riordan JI, Plant GT, et al. Detection of ventricular enlargement in patients at the earliest clinical stage of MS. *Neurology* 2000; 54: 1689-91.
- Brex PA, Leary SM, O'Riordan JI, Miszkiel KA, Plant GT, Thompson AJ, et al. Measurement of spinal cord area in clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 70: 544-7.
- Brownell B, Hughes JT. The distribution of plaques in the cerebrum in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1962; 25: 315-20.
- Caine ED, Bamford KA, Schiffer RB, Shoulson I, Levy S. A controlled neuropsychological comparison of Huntington's disease and multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1986; 43: 249-54.
- Camp SJ, Stevenson VL, Thompson AJ, Miller DH, Borrás C, Auriacombe S, et al. Cognitive function in primary progressive and transitional progressive multiple sclerosis: a controlled study with MRI correlates. *Brain* 1999; 122 ( Pt 7): 1341-8.
- Canter A. Direct and indirect measures of psychological deficit in multiple sclerosis. Part 1. *J Gen Psychol* 1951; 44: 3-25.

- Caruso L LN, Foley F. Exertional fatigue fails to affect cognitive functions in multiple sclerosis. *J Clin Exp Neuropsychol* 1991; 13: 74.
- Catalaa I, Fulton JC, Zhang X, Udupa JK, Kolson D, Grossman M, et al. MR imaging quantitation of gray matter involvement in multiple sclerosis and its correlation with disability measures and neurocognitive testing. *AJNR Am J Neuroradiol* 1999; 20: 1613-8.
- Cercignani M, Bozzali M, Iannucci G, Comi G, Filippi M. Magnetisation transfer ratio and mean diffusivity of normal appearing white and grey matter from patients with multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 70: 311-7.
- Cercignani M, Iannucci G, Rocca MA, Comi G, Horsfield MA, Filippi M. Pathologic damage in MS assessed by diffusion-weighted and magnetization transfer MRI. *Neurology* 2000; 54: 1139-44.
- Charcot J-M. Lectures on the Diseases of the Nervous System delivered at La Salpetriere. London: London New Sydenham Society., 1877.
- Chard DT, Griffin CM, McLean MA, Kapeller P, Kapoor R, Thompson AJ, et al. Brain metabolite changes in cortical grey and normal-appearing white matter in clinically early relapsing-remitting multiple sclerosis. *Brain* 2002a; 125: 2342-52.
- Chard DT, Griffin CM, Parker GJ, Kapoor R, Thompson AJ, Miller DH. Brain atrophy in clinically early relapsing-remitting multiple sclerosis. *Brain* 2002b; 125: 327-37.
- Christodoulou C, Krupp LB, Liang Z, Huang W, Melville P, Roque C, et al. Cognitive performance and MR markers of cerebral injury in cognitively impaired MS patients. *Neurology* 2003; 60: 1793-8.
- Ciccarelli O, Werring DJ, Wheeler-Kingshott CA, Barker GJ, Parker GJ, Thompson AJ, et al. Investigation of MS normal-appearing brain using diffusion tensor MRI with clinical correlations. *Neurology* 2001; 56: 926-33.
- Cifelli A, Arridge M, Jeppard P, Esiri MM, Palace J, Matthews PM. Thalamic neurodegeneration in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2002; 52: 650-3.
- Codella M, Rocca MA, Colombo B, Martinelli-Boneschi F, Comi G, Filippi M. Cerebral grey matter pathology and fatigue in patients with multiple sclerosis: a preliminary study. *J Neurol Sci* 2002; 194: 71-4.
- Comi G, Filippi M, Martinelli V, Campi A, Rodegher M, Alberoni M, et al. Brain MRI correlates of cognitive impairment in primary and secondary progressive multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 1995; 132: 222-7.
- Comi G, Rovaris M, Falautano M, Santuccio G, Martinelli V, Rocca MA, et al. A multiparametric MRI study of frontal lobe dementia in multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 1999; 171: 135-44.
- Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet* 2002; 359: 1221-31.
- Cottrell SS WS. The affective symptomatology of disseminated multiple sclerosis. *Journal of Neurological Psychopathology*. 1926; 7: 1-30.
- Dalton CM, Chard DT, Davies GR, Miszkiel KA, Altmann DR, Fernando K, et al. Early development of multiple sclerosis is associated with progressive grey matter atrophy in patients presenting with clinically isolated syndromes. *Brain* 2004; 127: 1101-7.
- Davies GR, Ramio-Torrenta L, Hadjiprocopis A, Chard DT, Griffin CM, Rashid W, et al. Evidence for grey matter MTR abnormality in minimally disabled patients with early relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75: 998-1002.

- Dawson J. The histology of disseminated sclerosis. Transactions of the Royal society of Edinburgh 1916; 50: 517-740.
- Day JT, Fisher AG, Mastaglia FL. Alexia with agraphia in multiple sclerosis. J Neurol Sci 1987; 78: 343-8.
- De Stefano N, Iannucci G, Sormani MP, Guidi L, Bartolozzi ML, Comi G, et al. MR correlates of cerebral atrophy in patients with multiple sclerosis. J Neurol 2002; 249: 1072-7.
- De Stefano N, Matthews PM, Filippi M, Agosta F, De Luca M, Bartolozzi ML, et al. Evidence of early cortical atrophy in MS: relevance to white matter changes and disability. Neurology 2003; 60: 1157-62.
- De Stefano N, Narayanan S, Francis GS, Arnaoutelis R, Tartaglia MC, Antel JP, et al. Evidence of axonal damage in the early stages of multiple sclerosis and its relevance to disability. Arch Neurol 2001; 58: 65-70.
- Dehmeshki J, Chard DT, Leary SM, Watt HC, Silver NC, Tofts PS, et al. The normal appearing grey matter in primary progressive multiple sclerosis: a magnetisation transfer imaging study. J Neurol 2003; 250: 67-74.
- Drake WE, Jr., Macrae D. Epilepsy in multiple sclerosis. Neurology 1961; 11: 810-6.
- Edwards SG, Liu C, Blumhardt LD. Cognitive correlates of supratentorial atrophy on MRI in multiple sclerosis. Acta Neurol Scand 2001; 104: 214-23.
- Evangelou N, Esiri MM, Smith S, Palace J, Matthews PM. Quantitative pathological evidence for axonal loss in normal appearing white matter in multiple sclerosis. Ann Neurol 2000; 47: 391-5.
- Evangelou N, Konz D, Esiri MM, Smith S, Palace J, Matthews PM. Size-selective neuronal changes in the anterior optic pathways suggest a differential susceptibility to injury in multiple sclerosis. Brain 2001; 124: 1813-20.
- Feinstein A, Youl B, Ron M. Acute optic neuritis. A cognitive and magnetic resonance imaging study. Brain 1992; 115 ( Pt 5): 1403-15.
- Ferguson B, Matyszak MK, Esiri MM, Perry VH. Axonal damage in acute multiple sclerosis lesions. Brain 1997; 120 ( Pt 3): 393-9.
- Filippi M, Bozzali M, Comi G. Magnetization transfer and diffusion tensor MR imaging of basal ganglia from patients with multiple sclerosis. J Neurol Sci 2001; 183: 69-72.
- Filippi M, Bozzali M, Rovaris M, Gonen O, Kesavadas C, Ghezzi A, et al. Evidence for widespread axonal damage at the earliest clinical stage of multiple sclerosis. Brain 2003; 126: 433-7.
- Filippi M, Miller DH. Magnetic resonance imaging in the differential diagnosis and monitoring of the treatment of multiple sclerosis. Curr Opin Neurol 1996; 9: 178-86.
- Filippi M, Tortorella C, Rovaris M, Bozzali M, Possa F, Sormani MP, et al. Changes in the normal appearing brain tissue and cognitive impairment in multiple sclerosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2000; 68: 157-61.
- Fischer JS JL, Cookfair DL. Heterogeneity of cognitive dysfunction in multiple sclerosis. Clin Neuropsychol 1998; 12: 286.
- Foong J, Rozewicz L, Davie CA, Thompson AJ, Miller DH, Ron MA. Correlates of executive function in multiple sclerosis: the use of magnetic resonance spectroscopy as an index of focal pathology. J Neuropsychiatry Clin Neurosci 1999; 11: 45-50.
- Foong J, Rozewicz L, Quaghebeur G, Davie CA, Kartsounis LD, Thompson AJ, et al. Executive function in multiple sclerosis. The role of frontal lobe pathology. Brain 1997; 120 ( Pt 1): 15-26.

- Foong J, Rozewicz L, Quaghebeur G, Thompson AJ, Miller DH, Ron MA. Neuropsychological deficits in multiple sclerosis after acute relapse. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 64: 529-32.
- Fox NC, Jenkins R, Leary SM, Stevenson VL, Losseff NA, Crum WR, et al. Progressive cerebral atrophy in MS: a serial study using registered, volumetric MRI. *Neurology* 2000; 54: 807-12.
- Franklin GM, Heaton RK, Nelson LM, Filley CM, Seibert C. Correlation of neuropsychological and MRI findings in chronic/progressive multiple sclerosis. *Neurology* 1988; 38: 1826-9.
- Friend KB, Rabin BM, Groninger L, Deluty RH, Bever C, Grattan L. Language functions in patients with multiple sclerosis. *Clin Neuropsychol* 1999; 13: 78-94.
- Gadea M, Martinez-Bisbal MC, Marti-Bonmati L, Espert R, Casanova B, Coret F, et al. Spectroscopic axonal damage of the right locus coeruleus relates to selective attention impairment in early stage relapsing-remitting multiple sclerosis. *Brain* 2004; 127: 89-98.
- Garbern JY, Yool DA, Moore GJ, Wilds IB, Faulk MW, Klugmann M, et al. Patients lacking the major CNS myelin protein, proteolipid protein 1, develop length-dependent axonal degeneration in the absence of demyelination and inflammation. *Brain* 2002; 125: 551-61.
- Ge Y, Grossman RI, Udupa JK, Babb JS, Kolson DL, McGowan JC. Magnetization transfer ratio histogram analysis of gray matter in relapsing-remitting multiple sclerosis. *AJNR Am J Neuroradiol* 2001a; 22: 470-5.
- Ge Y, Grossman RI, Udupa JK, Babb JS, Nyul LG, Kolson DL. Brain atrophy in relapsing-remitting multiple sclerosis: fractional volumetric analysis of gray matter and white matter. *Radiology* 2001b; 220: 606-10.
- Ge Y, Grossman RI, Udupa JK, Wei L, Mannon LJ, Polansky M, et al. Brain atrophy in relapsing-remitting multiple sclerosis and secondary progressive multiple sclerosis: longitudinal quantitative analysis. *Radiology* 2000; 214: 665-70.
- Geisler MW, Sliwinski M, Coyle PK, Masur DM, Doscher C, Krupp LB. The effects of amantadine and pemoline on cognitive functioning in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1996; 53: 185-8.
- Ghezzi A, Montanini R, Basso PF, Zaffaroni M, Massimo E, Cazzullo CL. Epilepsy in multiple sclerosis. *Eur Neurol* 1990; 30: 218-23.
- Grafman J, Rao S, Bernardin L, Leo GJ. Automatic memory processes in patients with multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1991; 48: 1072-5.
- Greenaeld JG KL. Observations on the histopathology of the cerebral lesions in disseminated sclerosis. *Brain* 1936; 59: 445-458.
- Grigsby J, Kravcisin N, Ayarbe SD, Busenbark D. Prediction of deficits in behavioral self-regulation among persons with multiple sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil* 1993; 74: 1350-3.
- Heaton RK, Nelson LM, Thompson DS, Burks JS, Franklin GM. Neuropsychological findings in relapsing-remitting and chronic-progressive multiple sclerosis. *J Consult Clin Psychol* 1985; 53: 103-10.
- Hohol MJ, Guttman CR, Orav J, Mackin GA, Kikinis R, Khoury SJ, et al. Serial neuropsychological assessment and magnetic resonance imaging analysis in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1997; 54: 1018-25.
- Huber SJ, Bornstein RA, Rammohan KW, Christy JA, Chakeres DW, McGhee RB. Magnetic resonance imaging correlates of neuropsychological impairment in multiple sclerosis. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1992; 4: 152-8.

- Huijbregts SC, Kalkers NF, de Sonnevile LM, de Groot V, Reuling IE, Polman CH. Differences in cognitive impairment of relapsing remitting, secondary, and primary progressive MS. *Neurology* 2004; 63: 335-9.
- Iannucci G, Tortorella C, Rovaris M, Sormani MP, Comi G, Filippi M. Prognostic value of MR and magnetization transfer imaging findings in patients with clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis at presentation. *AJNR Am J Neuroradiol* 2000; 21: 1034-8.
- Inglese M, Ge Y, Filippi M, Falini A, Grossman RI, Gonen O. Indirect evidence for early widespread gray matter involvement in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neuroimage* 2004; 21: 1825-9.
- Jacome DE. Palinopsia and bitemporal visual extinction on fixation. *Ann Ophthalmol* 1985; 17: 251-2, 257.
- Jennekens-Schinkel A, Sanders EA, Lanser JB, Van der Velde EA. Reaction time in ambulant multiple sclerosis patients. Part II. Influence of task complexity. *J Neurol Sci* 1988; 85: 187-96.
- Kahana E, Leibowitz U, Alter M. Cerebral multiple sclerosis. *Neurology* 1971; 21: 1179-85.
- Kapeller P, McLean MA, Griffin CM, Chard D, Parker GJ, Barker GJ, et al. Preliminary evidence for neuronal damage in cortical grey matter and normal appearing white matter in short duration relapsing-remitting multiple sclerosis: a quantitative MR spectroscopic imaging study. *J Neurol* 2001; 248: 131-8.
- Kidd D, Barkhof F, McConnell R, Algra PR, Allen IV, Revesz T. Cortical lesions in multiple sclerosis. *Brain* 1999; 122 ( Pt 1): 17-26.
- Krupp LB, Elkins LE. Fatigue and declines in cognitive functioning in multiple sclerosis. *Neurology* 2000; 55: 934-9.
- Kujala P, Portin R, Revonsuo A, Ruutinen J. Automatic and controlled information processing in multiple sclerosis. *Brain* 1994; 117 ( Pt 5): 1115-26.
- Kujala P, Portin R, Ruutinen J. Language functions in incipient cognitive decline in multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 1996; 141: 79-86.
- Kurtzke JF. Neurologic impairment in multiple sclerosis and the disability status scale. *Acta Neurol Scand* 1970; 46: 493-512.
- Lazeron RH, Langdon DW, Filippi M, van Waesberghe JH, Stevenson VL, Boringa JB, et al. Neuropsychological impairment in multiple sclerosis patients: the role of (juxta)cortical lesion on FLAIR. *Mult Scler* 2000; 6: 280-5.
- Losseff NA, Wang L, Lai HM, Yoo DS, Gawne-Cain ML, McDonald WI, et al. Progressive cerebral atrophy in multiple sclerosis. A serial MRI study. *Brain* 1996; 119 ( Pt 6): 2009-19.
- Lublin FD, Reingold SC. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. *Neurology* 1996; 46: 907-11.
- Lumsden C. The neuropathology of multiple sclerosis. In: Vinken P and Bruyn G, editors. *Handbook of clinical neurology*. Amsterdam: Elsevier, 1970: 174-227.
- Mainero C, Caramia F, Pozzilli C, Pisani A, Pestalozza I, Borriello G, et al. fMRI evidence of brain reorganization during attention and memory tasks in multiple sclerosis. *Neuroimage* 2004; 21: 858-67.

- Matthews W. Symptoms and signs. In: Matthews WB CA, Allen IV, Martyn CN, editor. *McAlpine's multiple sclerosis*. 2nd ed. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1991: 61-3.
- McAlpine D. Symptoms and signs. In: McAlpine D LC, Acheson ED, editor. *Multiple sclerosis: a reappraisal*. 2nd ed. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1972: 174-7.
- McDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung HP, Lublin FD, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2001; 50: 121-7.
- McIntosh-Michaelis SA, Roberts MH, Wilkinson SM, Diamond ID, McLellan DL, Martin JP, et al. The prevalence of cognitive impairment in a community survey of multiple sclerosis. *Br J Clin Psychol* 1991; 30 ( Pt 4): 333-48.
- Meyer R, Weissert R, Diem R, Storch MK, de Graaf KL, Kramer B, et al. Acute neuronal apoptosis in a rat model of multiple sclerosis. *J Neurosci* 2001; 21: 6214-20.
- Miller DH. Guidelines for MRI monitoring of the treatment of multiple sclerosis: recommendations of the US Multiple Sclerosis Society's task force. *Mult Scler* 1996; 1: 335-8.
- Miller DH, Barkhof F, Frank JA, Parker GJ, Thompson AJ. Measurement of atrophy in multiple sclerosis: pathological basis, methodological aspects and clinical relevance. *Brain* 2002; 125: 1676-95.
- Miller DH, Barkhof F, Nauta JJ. Gadolinium enhancement increases the sensitivity of MRI in detecting disease activity in multiple sclerosis. *Brain* 1993; 116 ( Pt 5): 1077-94.
- Minden SL, Moes EJ, Orav J, Kaplan E, Reich P. Memory impairment in multiple sclerosis. *J Clin Exp Neuropsychol* 1990; 12: 566-86.
- Mittmann N, Mitter S, Borden EK, Herrmann N, Naranjo CA, Shear NH. Montgomery-Asberg severity gradations. *Am J Psychiatry* 1997; 154: 1320-1.
- Moller A, Wiedemann G, Rohde U, Backmund H, Sonntag A. Correlates of cognitive impairment and depressive mood disorder in multiple sclerosis. *Acta Psychiatr Scand* 1994; 89: 117-21.
- Montgomery SA, Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry* 1979; 134: 382-9.
- Muller MJ, Szegedi A, Wetzel H, Benkert O. Moderate and severe depression. Gradations for the Montgomery-Asberg Depression Rating Scale. *J Affect Disord* 2000; 60: 137-40.
- Narayanan S, Fu L, Pioro E, De Stefano N, Collins DL, Francis GS, et al. Imaging of axonal damage in multiple sclerosis: spatial distribution of magnetic resonance imaging lesions. *Ann Neurol* 1997; 41: 385-91.
- Nocentini U, Rossini PM, Carlesimo GA, Graceffa A, Grasso MG, Lupoi D, et al. Patterns of cognitive impairment in secondary progressive stable phase of multiple sclerosis: correlations with MRI findings. *Eur Neurol* 2001; 45: 11-8.
- Okuda B, Tanaka H, Tachibana H, Iwamoto Y, Takeda M, Kawabata K, et al. Visual form agnosia in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 1996; 94: 38-44.
- Pan JW, Krupp LB, Elkins LE, Coyle PK. Cognitive dysfunction lateralizes with NAA in multiple sclerosis. *Appl Neuropsychol* 2001; 8: 155-60.
- Parry AM, Scott RB, Palace J, Smith S, Matthews PM. Potentially adaptive functional changes in cognitive processing for patients with multiple

- sclerosis and their acute modulation by rivastigmine. *Brain* 2003; 126: 2750-60.
- Pelosi L, Geesken JM, Holly M, Hayward M, Blumhardt LD. Working memory impairment in early multiple sclerosis. Evidence from an event-related potential study of patients with clinically isolated myelopathy. *Brain* 1997; 120 ( Pt 11): 2039-58.
- Penner IK, Rausch M, Kappos L, Opwis K, Radu EW. Analysis of impairment related functional architecture in MS patients during performance of different attention tasks. *J Neurol* 2003; 250: 461-72.
- Peterson JW, Bo L, Mork S, Chang A, Trapp BD. Transected neurites, apoptotic neurons, and reduced inflammation in cortical multiple sclerosis lesions. *Ann Neurol* 2001; 50: 389-400.
- Peyser JM, Rao SM, LaRocca NG, Kaplan E. Guidelines for neuropsychological research in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1990; 47: 94-7.
- Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, McDonald WI, Davis FA, Ebers GC, et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Ann Neurol* 1983; 13: 227-31.
- Randolph JJ, Arnett PA, Higginson CI. Metamemory and tested cognitive functioning in multiple sclerosis. *Clin Neuropsychol* 2001; 15: 357-68.
- Rao S. A manual for the Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests in Multiple Sclerosis. Milwaukee, WI, 1990a.
- Rao S. Neuroimaging correlates of cognitive dysfunction. In: Rao S, editor. *Neurobehavioural aspects of multiple sclerosis*. New York: Oxford University Press, 1990b: 118-135.
- Rao S. Neuropsychological aspects of multiple sclerosis. In: Raine CS MH, Tourtellotte WW . editor. *Multiple sclerosis: clinical and pathogenetic basis*. London: Chapman & Hall, 1997: 357-362.
- Rao SM. Neuropsychology of multiple sclerosis: a critical review. *J Clin Exp Neuropsychol* 1986; 8: 503-42.
- Rao SM, Bernardin L, Leo GJ, Ellington L, Ryan SB, Burg LS. Cerebral disconnection in multiple sclerosis. Relationship to atrophy of the corpus callosum. *Arch Neurol* 1989a; 46: 918-20.
- Rao SM, Glatt S, Hammeke TA, McQuillen MP, Khatri BO, Rhodes AM, et al. Chronic progressive multiple sclerosis. Relationship between cerebral ventricular size and neuropsychological impairment. *Arch Neurol* 1985; 42: 678-82.
- Rao SM, Hammeke TA, McQuillen MP, Khatri BO, Lloyd D. Memory disturbance in chronic progressive multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1984; 41: 625-31.
- Rao SM, Hammeke TA, Speech TJ. Wisconsin Card Sorting Test performance in relapsing-remitting and chronic-progressive multiple sclerosis. *J Consult Clin Psychol* 1987; 55: 263-5.
- Rao SM, Leo GJ, Bernardin L, Unverzagt F. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. I. Frequency, patterns, and prediction. *Neurology* 1991; 41: 685-91.
- Rao SM, Leo GJ, Houghton VM, St Aubin-Faubert P, Bernardin L. Correlation of magnetic resonance imaging with neuropsychological testing in multiple sclerosis. *Neurology* 1989b; 39: 161-6.
- 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 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography study. *Neurology* 1997; 48: 1566-71.



- Rosati G. The prevalence of multiple sclerosis in the world: an update. *Neurol Sci* 2001; 22: 117-39.
- Rovaris M, Bozzali M, Iannucci G, Ghezzi A, Caputo D, Montanari E, et al. Assessment of normal-appearing white and gray matter in patients with primary progressive multiple sclerosis: a diffusion-tensor magnetic resonance imaging study. *Arch Neurol* 2002a; 59: 1406-12.
- Rovaris M, Filippi M, Falautano M, Minicucci L, Rocca MA, Martinelli V, et al. Relation between MR abnormalities and patterns of cognitive impairment in multiple sclerosis. *Neurology* 1998; 50: 1601-8.
- Rovaris M, Filippi M, Minicucci L, Iannucci G, Santuccio G, Possa F, et al. Cortical/subcortical disease burden and cognitive impairment in patients with multiple sclerosis. *AJNR Am J Neuroradiol* 2000; 21: 402-8.
- Rovaris M, Iannucci G, Falautano M, Possa F, Martinelli V, Comi G, et al. Cognitive dysfunction in patients with mildly disabling relapsing-remitting multiple sclerosis: an exploratory study with diffusion tensor MR imaging. *J Neurol Sci* 2002b; 195: 103-9.
- Rovaris M, Yousry T, Calori G, Fesl G, Voltz R, Filippi M. Sensitivity and reproducibility of fast-FLAIR, FSE, and TGSE sequences for the MRI assessment of brain lesion load in multiple sclerosis: a preliminary study. *J Neuroimaging* 1997; 7: 98-102.
- Rozewicz L, Langdon D DC. Reversible cognitive impairment in multiple sclerosis. *Cognitive Neuropsychiatry* 1996; 1: 17-25.
- Rudick RA, Fisher E, Lee JC, Simon J, Jacobs L. Use of the brain parenchymal fraction to measure whole brain atrophy in relapsing-remitting MS. Multiple Sclerosis Collaborative Research Group. *Neurology* 1999; 53: 1698-704.
- Russo C, Smoker WR, Kubal W. Cortical and subcortical T2 shortening in multiple sclerosis. *AJNR Am J Neuroradiol* 1997; 18: 124-6.
- Sailer M, Fischl B, Salat D, Tempelmann C, Schonfeld MA, Busa E, et al. Focal thinning of the cerebral cortex in multiple sclerosis. *Brain* 2003; 126: 1734-44.
- Santos AC, Narayanan S, de Stefano N, Tartaglia MC, Francis SJ, Arnaoutelis R, et al. Magnetization transfer can predict clinical evolution in patients with multiple sclerosis. *J Neurol* 2002; 249: 662-8.
- Sarchielli P, Presciutti O, Tarducci R, Gobbi G, Alberti A, Pelliccioli GP, et al. Localized (1)H magnetic resonance spectroscopy in mainly cortical gray matter of patients with multiple sclerosis. *J Neurol* 2002; 249: 902-10.
- Schiffer RB, Caine ED. The interaction between depressive affective disorder and neuropsychological test performance in multiple sclerosis patients. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1991; 3: 28-32.
- Schubert DS, Foliant RH. Increased depression in multiple sclerosis patients. A meta-analysis. *Psychosomatics* 1993; 34: 124-30.
- Sharma R, Narayana PA, Wolinsky JS. Grey matter abnormalities in multiple sclerosis: proton magnetic resonance spectroscopic imaging. *Mult Scler* 2001; 7: 221-6.
- Simon JH, Jacobs LD, Campion MK, Rudick RA, Cookfair DL, Herndon RM, et al. A longitudinal study of brain atrophy in relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG). *Neurology* 1999; 53: 139-48.
- Simon JH, Kinkel RP, Jacobs L, Bub L, Simonian N. A Wallerian degeneration pattern in patients at risk for MS. *Neurology* 2000; 54: 1155-60.

- Smith SM, De Stefano N, Jenkinson M, Matthews PM. Normalized accurate measurement of longitudinal brain change. *J Comput Assist Tomogr* 2001; 25: 466-75.
- Smith SM, Zhang Y, Jenkinson M, Chen J, Matthews PM, Federico A, et al. Accurate, robust, and automated longitudinal and cross-sectional brain change analysis. *Neuroimage* 2002; 17: 479-89.
- Sperling RA, Guttmann CR, Hohol MJ, Warfield SK, Jakab M, Parente M, et al. Regional magnetic resonance imaging lesion burden and cognitive function in multiple sclerosis: a longitudinal study. *Arch Neurol* 2001; 58: 115-21.
- Staffen W, Mair A, Zauner H, Unterrainer J, Niederhofer H, Kutzelnigg A, et al. Cognitive function and fMRI in patients with multiple sclerosis: evidence for compensatory cortical activation during an attention task. *Brain* 2002; 125: 1275-82.
- Stevenson VL, Leary SM, Losseff NA, Parker GJ, Barker GJ, Husmani Y, et al. Spinal cord atrophy and disability in MS: a longitudinal study. *Neurology* 1998; 51: 234-8.
- Sweet DC, Levine AS, Kotz CM. Functional opioid pathways are necessary for hypocretin-1 (orexin-A)-induced feeding. *Peptides* 2004; 25: 307-14.
- Swirsky-Sacchetti T, Mitchell DR, Seward J, Gonzales C, Lublin F, Knobler R, et al. Neuropsychological and structural brain lesions in multiple sclerosis: a regional analysis. *Neurology* 1992; 42: 1291-5.
- Thompson AJ, Kermode AG, Moseley IF, MacManus DG, McDonald WI. Seizures due to multiple sclerosis: seven patients with MRI correlations. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993; 56: 1317-20.
- Thornton AE, Raz N. Memory impairment in multiple sclerosis: a quantitative review. *Neuropsychology* 1997; 11: 357-66.
- Traboulsee A, Dehmeshki J, Brex PA, Dalton CM, Chard D, Barker GJ, et al. Normal-appearing brain tissue MTR histograms in clinically isolated syndromes suggestive of MS. *Neurology* 2002; 59: 126-8.
- Trapp BD, Bo L, Mork S, Chang A. Pathogenesis of tissue injury in MS lesions. *J Neuroimmunol* 1999; 98: 49-56.
- Trapp BD, Peterson J, Ransohoff RM, Rudick R, Mork S, Bo L. Axonal transection in the lesions of multiple sclerosis. *N Engl J Med* 1998; 338: 278-85.
- Wallace GL, Holmes S. Cognitive-linguistic assessment of individuals with multiple sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil* 1993; 74: 637-43.
- Wylezinska M, Cifelli A, Jezard P, Palace J, Alecci M, Matthews PM. Thalamic neurodegeneration in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurology* 2003; 60: 1949-54.
- Yin X, Crawford TO, Griffin JW, Tu P, Lee VM, Li C, et al. Myelin-associated glycoprotein is a myelin signal that modulates the caliber of myelinated axons. *J Neurosci* 1998; 18: 1953-62.
- Zhang Y, Brady M, Smith S. Segmentation of brain MR images through a hidden Markov random field model and the expectation-maximization algorithm. *IEEE Trans Med Imaging* 2001; 20: 45-57.
- Zivadinov R, Sepcic J, Nasuelli D, De Masi R, Bragadin LM, Tommasi MA, et al. A longitudinal study of brain atrophy and cognitive disturbances in the early phase of relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 70: 773-80.