



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

Corso di Laurea Magistrale in Medicina e Chirurgia

Dipartimento di Medicina - DIMED

Direttore: Prof. Paolo Simioni

U.O.C. Neurologia

Ospedale Ca' Foncello di Treviso

Direttore: Dott. Domenico Marco Bonifati

TESI DI LAUREA:

Caratteristiche della fatica: confronto in diverse malattie neurologiche croniche

Relatore: Dott. Francesco Cinetto

Correlatore: Dott. Domenico Marco Bonifati

Laureando: Gian Luca Sartor

Anno accademico: 2022-2023

RIASSUNTO.....	1
ABSTRACT.....	3
1. INTRODUZIONE.....	5
1.1. CLASSIFICAZIONE.....	5
1.1.1. Fatica oggettiva e fatica soggettiva.....	5
1.1.2. Fatica a riposo e fatica indotta dall'esercizio.....	6
1.1.3. Fatica fisica e fatica cognitiva.....	8
1.1.4. Fatica patologica e fatica non patologica.....	8
1.2. EPIDEMIOLOGIA.....	9
1.2.1. Epidemiologia nelle malattie neurologiche croniche.....	10
1.3. FISIOPATOLOGIA.....	10
1.3.1. Determinanti della fatica.....	11
1.3.1.1. Funzione muscolare.....	12
1.3.1.2. Integrità del sistema nervoso centrale.....	13
1.3.1.3. Fattori psicofisiologici implicati nella fatica motoria.....	14
1.3.1.4. Fattori psicofisiologici implicati nella fatica cognitiva.....	16
1.3.1.5. Infiammazione.....	16
1.3.1.6. Metabolismo.....	19
1.3.1.7. Temperatura corporea.....	20
1.3.2. Effetto modulante delle variabili clinico-demografiche.....	21
1.3.3. Fatica, sonno, depressione e dolore.....	22
1.4. METODOLOGIE DI STUDIO DELLA FATICA.....	24
1.5. TRATTAMENTO.....	24
1.6. SCLEROSI MULTIPLA.....	26
1.6.1. Epidemiologia della sclerosi multipla.....	26
1.6.2. Fisiopatologia della sclerosi multipla.....	26
1.6.3. Clinica della sclerosi multipla.....	27
1.6.4. Classificazione della sclerosi multipla.....	27
1.6.5. Diagnosi di sclerosi multipla.....	29
1.6.6. Trattamento della sclerosi multipla.....	29
1.6.7. Sclerosi multipla e fatica.....	30
1.7. MIASTENIA GRAVIS.....	33

1.7.1. Epidemiologia della miastenia gravis.....	33
1.7.2. Fisiopatologia della miastenia gravis.....	33
1.7.3. Clinica della miastenia gravis.....	34
1.7.4. Classificazione della miastenia gravis.....	34
1.7.5. Diagnosi di miastenia gravis.....	36
1.7.6. Trattamento della miastenia gravis.....	36
1.7.7. Miastenia gravis e fatica.....	37
1.8. EPILESSIA.....	39
1.8.1. Epidemiologia dell'epilessia.....	39
1.8.2. Fisiopatologia dell'epilessia.....	39
1.8.3. Clinica dell'epilessia.....	39
1.8.4. Classificazione dell'epilessia.....	40
1.8.5. Diagnosi di epilessia.....	42
1.8.6. Trattamento dell'epilessia.....	42
1.8.7. Epilessia e fatica.....	43
1.9. EMICRANIA.....	46
1.9.1. Epidemiologia dell'emicrania.....	46
1.9.2. Fisiopatologia dell'emicrania.....	47
1.9.3. Clinica dell'emicrania.....	47
1.9.4. Classificazione dell'emicrania.....	48
1.9.5. Diagnosi di emicrania.....	48
1.9.6. Trattamento dell'emicrania.....	49
1.9.7. Emicrania e fatica.....	50
2. OBIETTIVO.....	53
3. MATERIALI E METODI.....	55
3.1. POPOLAZIONE.....	55
3.2. CARATTERISTICHE ANALIZZATE.....	56
3.3. ANALISI STATISTICA.....	79
4. RISULTATI.....	81
4.1. CARATTERISTICHE GENERALI DEL CAMPIONE.....	81
4.2. TEST.....	86
4.2.1. Fatica.....	86

4.2.2. Depressione, sonnolenza, dolore.....	89
4.2.3. Qualità di vita.....	91
4.3. INTERAZIONI TRA LE VARIABILI	94
4.3.1. Interazioni con la fatica.....	94
4.3.2. Interazioni con la qualità di vita.....	96
5. DISCUSSIONE.....	97
5.1. FATICA E VARIABILI ASSOCIATE.....	97
5.1.1. Risultati dei test: FSS, MFIS, BDI-II, ESS e Dolore-VAS.....	97
5.1.2. Interazioni con il test FSS.....	101
5.1.3. Interazioni con il test MFIS.....	102
5.2. QUALITA' DI VITA.....	103
5.2.1. Risultati del test SF-36.....	103
5.2.2. Interazioni con il test SF-36.....	105
5.3. LIMITI DELLO STUDIO.....	106
6. CONCLUSIONI.....	109
BIBLIOGRAFIA.....	111

RIASSUNTO

Introduzione: La fatica è un fenomeno multifattoriale e disabilitante, che è stato definito come mancanza soggettiva di energie fisiche e/o mentali che interferisce con le attività usuali o desiderata. Non sono ancora stati definiti dei criteri universalmente accettati che la descrivano in modo univoco, ma può essere classificata in relazione alle circostanze in cui insorge (fatica a riposo o in corso di esercizio), alle funzioni coinvolte (fatica fisica e/o cognitiva), all'obiettività (fatica soggettiva e/o oggettiva) e alla durata (fatica patologica o non patologica).

Lo sviluppo della fatica può essere imputato a molteplici determinanti, che includono l'integrità del sistema nervoso centrale e del sistema neuromuscolare, lo stato psicofisiologico intercorrente e l'omeostasi corporea. Per nessuno di questi è stato riconosciuto un ruolo principale, eccezion fatta per i precisi contesti patologici, in cui alcune funzioni sono primariamente compromesse. In particolare, nelle malattie neurologiche croniche la prevalenza è molto elevata, come nel caso della sclerosi multipla, della miastenia gravis, dell'epilessia e dell'emicrania.

Inoltre, ed in particolar modo nelle malattie neurologiche, la fatica si può associare ad altri disturbi come i disturbi dell'umore, le alterazioni del ritmo sonno-veglia e la presenza di dolore, con i quali condivide alcune basi fisiopatologiche. Molteplici studi hanno indagato le relazioni tra la fatica e numerose variabili cliniche e demografiche, ottenendo talvolta dei risultati discordanti.

Obiettivo dello studio: L'outcome primario dello studio è valutare le caratteristiche della fatica in pazienti affetti da diverse malattie neurologiche croniche quali sclerosi multipla, miastenia gravis, epilessia ed emicrania, analizzando l'impatto di diverse variabili clinico-demografiche.

L'outcome secondario è valutare quali fattori abbiano influenzato maggiormente la qualità di vita.

Materiali e metodi: Sono stati reclutati 100 pazienti seguiti dall'U.O.C. di Neurologia dell'ospedale Ca' Foncello di Treviso, di cui 25 affetti da sclerosi

multipla, 25 da miastenia gravis, 25 da epilessia e 25 da emicrania cronica o ad alta frequenza.

I partecipanti sono stati caratterizzati clinicamente, anche per mezzo di test per la debolezza fisica (6-Minute Walking Test - 6MWT) e per il deficit cognitivo (Montreal Cognitive Assessment test - MOCA), e sono stati sottoposti a dei questionari che valutano la fatica (Fatigue Severity Scale - FSS e Modified Impact Fatigue Scale - MFIS), la depressione (Beck Depression Inventory II - BDI-II), la sonnolenza diurna (Epworth Sleepiness Scale - ESS), il dolore (Visual Analogue Scale - VAS) e la qualità di vita (Short Form health survey 36 - SF-36).

Sono stati confrontati i risultati dei test ottenuti nei quattro sottogruppi di malattia. Inoltre, è stato valutato quali variabili clinico-demografiche tra quelle valutate sono correlate alla presenza della fatica e alla qualità di vita.

Risultati: Dei 100 partecipanti, 64 erano donne e 34 uomini, mentre l'età media era di 47.07 (SD: 16.11); valori anomali al 6MWT e al MOCA sono stati riscontrati rispettivamente nel 54% e nel 40% dei pazienti.

Nel gruppo dell'emicrania sono stati riscontrati dei valori significativamente maggiori nei test FSS, MFIS, BDI-II, VAS (Dolore) ed in quasi tutte le sottoscale dell'SF-36 rispetto a tutti gli altri gruppi di patologia, che invece non hanno differito tra loro. Nessun gruppo ha mostrato delle differenze in relazione all'ESS e alla sottoscala del funzionamento fisico dell'SF-36.

La comparsa di fatica all'FSS è risultata correlata positivamente con il punteggio del BDI-II, con il punteggio dell'ESS, con l'età e con la diagnosi di emicrania.

La comparsa di fatica all'MFIS è risultata correlata positivamente con la presenza di debolezza al 6MWT e con il punteggio del BDI-II.

Il punteggio complessivo del SF-36 è risultato correlato positivamente con il punteggio di entrambi gli score di fatica (FSS e MFIS) e con la diagnosi di emicrania, negativamente con il punteggio del MOCA.

ABSTRACT

Background: Fatigue is a multifactorial and disabling phenomenon that has been defined as a subjective lack of physical and/or mental energy that interferes with usual or desired activities. No universally accepted criteria to describe it have yet been defined, but it can be classified in relation to the circumstances under which it arises (fatigue at rest or during exercise), the functions involved (physical and/or cognitive fatigue), the objectivity (subjective and/or objective fatigue), and the duration (pathological or nonpathological fatigue).

The development of fatigue can be linked to multiple factors, which include CNS and neuromuscular system integrity, intercurrent psychophysiological state, and body homeostasis. None of these has been recognized as playing a major role, except in precise pathological scenarios in which certain functions are primarily impaired. In chronic neurological diseases the prevalence is very high, as in the case of multiple sclerosis, myasthenia gravis, epilepsy, and migraine.

In addition, and especially in neurological diseases, fatigue can be associated with other disorders such as mood disorders, sleep-wake rhythm alterations, and the presence of pain, with which it shares some physio-pathological bases. Multiple studies have investigated the relationships between fatigue and numerous clinical and demographic variables, sometimes with discordant results.

Study objectives: The primary outcome of the study is to evaluate the characteristics of fatigue in patients with different chronic neurological disorders such as multiple sclerosis, myasthenia gravis, epilepsy, and migraine and analyze the impact of different clinical-demographic variables. The secondary outcome is to assess which factors most influenced quality of life.

Methods: 100 patients were recruited from the U.O.C. of Neurology at Ca' Foncello Hospital in Treviso, including 25 patients with multiple sclerosis, 25 with myasthenia gravis, 25 with epilepsy, and 25 with chronic or high-frequency migraine. Participants were characterized clinically, including a test for physical weakness (6-Minute Walking Test - 6MWT) and cognitive impairment (Montreal Cognitive Assessment test - MOCA), and underwent questionnaires assessing

fatigue (Fatigue Severity Scale - FSS and Modified Impact Fatigue Scale - MFIS), depression (Beck Depression Inventory II - BDI-II), daytime sleepiness (Epworth Sleepiness Scale - ESS), pain (Visual Analogue Scale - VAS) and quality of life (Short Form health survey 36 - SF-36).

The results obtained in the four subgroups were compared. In addition, we search which clinical-demographic variables correlate with the presence of fatigue and with the level of quality of life.

Results: Of the 100 participants, 64 were women and 34 were men, while the mean age was 47.07 (SD: 16.11); outliers at the 6MWT and MOCA were found in 54% and 40% of patients, respectively.

Significantly higher values were found in the migraine group on the FSS, MFIS, BDI-II, VAS (Pain) tests and in almost all subscales of the SF-36 than in all other subgroups, which did not differ from each other.

No group showed differences in relation to the ESS and subscale of physical functioning on the SF-36.

The occurrence of fatigue at the FSS correlated positively with BDI-II score, ESS score, age, and migraine diagnosis.

The occurrence of fatigue at the MFIS correlated positively with the presence of weakness at the 6MWT and with the BDI-II score.

Total SF-36 score correlated positively with both fatigue scores (FSS and MFIS) and with migraine diagnosis, while it correlated negatively with MOCA score.

1. INTRODUZIONE

La fatica è un sintomo multifattoriale, multidimensionale e disabilitante, con un'alta prevalenza sia nella popolazione generale sia nei contesti di cura.

Riportata dai pazienti come sensazione di stanchezza o di malessere generale, in letteratura viene spesso definita come mancanza soggettiva di energie fisiche e/o mentali che, secondo il paziente o il caregiver, interferisce con le attività usuali o desiderate (1).

1.1 CLASSIFICAZIONE

Non sono ancora stati definiti dei criteri universalmente accettati che descrivano la fatica in modo univoco, per cui nel tempo sono state utilizzate terminologie e definizioni differenti, rendendo questo campo ricerca piuttosto confuso.

Una possibile motivazione di questa falla è imputabile all'assunto che il concetto di fatica sia sufficientemente noto a chiunque (2), laddove invece esiste un certo overlap tra la nozione di generica stanchezza e un dato clinicamente rilevante e misurabile. Un altro limite è rappresentato dalla multidisciplinarietà dell'argomento, che ha reso le conoscenze frammentate tra più ambiti, quali la fisiologia, la psicologia, la clinica e l'ergonomia (3).

In letteratura, la fatica è stata denominata in vario modo a seconda dell'aspetto che si volesse analizzare e mettere in risalto:

- Funzioni coinvolte: fatica fisica e cognitiva;
- Obiettività: fatica soggettiva e oggettiva;
- Circostanza: fatica a riposo e fatica indotta da esercizio;
- Severità: fatica patologica e non patologica;
- Fisiopatologia: fatica neuromuscolare e fatica centrale.

1.1.1. Fatica soggettiva e fatica oggettiva

Un nodo cruciale per inquadrare la fatica dal punto di vista nosologico è stabilire se si tratti di un fenomeno soggettivo oppure oggettivo. Infatti, benché sia comunemente intesa come sintomo soggettivo, la fatica può accompagnarsi anche a dei segni obiettivabili.

Le prime dissertazioni scientifiche sul tema, che risalgono alla pubblicazione del trattato “La Fatica” del 1891 ad opera di Angelo Mosso, erano incentrate su osservazioni di fisiologia muscolare (4). Inoltre, in uno dei primi tentativi di dare una definizione, quello di Edwards nel 1981, viene descritta senza neppure considerare la dimensione soggettiva del fenomeno, ovvero come impossibilità di mantenere una forza fisica richiesta o attesa (5).

Più tardi, la letteratura si è allineerà alla tassonomia proposta da Kluger, Krupp e Enoka nel 2013, in cui dati soggettivi e dati oggettivi sono etichettati con i termini fatica e faticabilità, rispettivamente.

Più precisamente, con il termine “Fatigue (o Perceptions of Fatigue)” si intende una sensazione soggettiva di stanchezza, di sforzo ingravescente, di sforzo sproporzionato rispetto alla performance o di esaurimento delle energie. Trattandosi di un sintomo riportato dal paziente, viene indagata per mezzo di questionari self-reported.

Il termine “Fatigability (o Performance Fatigability)”, invece, indica il cambiamento di una certa variabile oggettiva nell’ambito di uno specifico esercizio. Questa grandezza è variabile (eg. velocità di esecuzione, intensità di output meccanico) e cambia a seconda della tipologia di test utilizzato (2).

1.1.2. Fatica a riposo e fatica indotta dall’esercizio

Pur senza discostarsi troppo dalla definizione precedente, Enoka e Duchateau sottolineano l’importanza di normalizzare la fatica soggettiva rispetto allo sforzo sostenuto. Per questo motivo, rinominano la fatica soggettiva come “Perceived Fatigability” e la suddividono secondo due modalità di indagine: a riposo oppure rispetto ad una performance. Si parla rispettivamente di “Trait level of fatigue” e “State level of fatigue” (3).

Una suddivisione simile era già stata adottata in letteratura. Ad esempio, uno studio condotto sulla sclerosi multipla aveva suddiviso la fatica come: astenia, fatica dopo l’esercizio e peggioramento dei sintomi con l’esercizio (6).

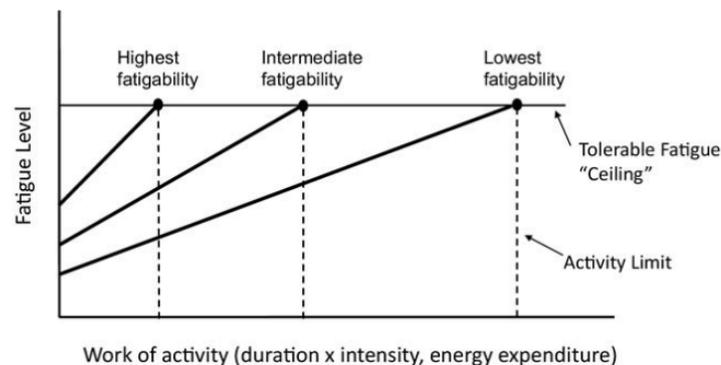
Questo tipo di criterio, situazionale, fornisce un buon punto di partenza per inquadrare l'argomento ed è stato utilizzato in questo modo anche da studi recenti, che classificano la fatica come segue (7,8):

- Trait fatigue: stanchezza sempre presente e relativamente stabile nel tempo;
- State fatigue: stanchezza indotta dall'esercizio:
 - Performance fatigue: dato oggettivo;
 - Perceived performance fatigue: sensazione soggettiva.

In questi studi, il termine faticabilità viene utilizzato come sinonimo di state fatigue, indipendentemente che se ne valuti l'aspetto oggettivo o quello soggettivo (7,9). In parte, perde il significato attribuito originariamente da Kluger, limitato all'obiettività.

Al di là della nomenclatura, alcune osservazioni circa le entità appena descritte. Per chiarire la necessità di distinguere la fatica a riposo dalla fatica indotta dall'attività, si può pensare a due individui ugualmente stanchi nel corso della settimana, ma dei quali uno conduce una vita attiva e l'altro una vita segnata da maggior disabilità. Il primo dei due è meno faticabile, ovvero può sostenere un maggiore carico di lavoro prima di raggiungere un pari livello di fatica (5,9). Com'è facilmente intuibile, la fatica a riposo è più disabilitante rispetto alla fatica post-esercizio ed i soggetti che si sentono affaticati già a riposo presenteranno una fatica eccessiva nel corso dell'esercizio (6).

Immagine 1: Relazione tra intensità della fatica e attività svolta. Tratta da Eldadah, 2010 (9)



Per quanto riguarda la relazione tra il peggioramento della performance e la concomitante percezione di affaticamento, i due fenomeni sono interdipendenti tra di loro e partecipano entrambi a determinare la disabilità (3). Tuttavia, non sempre la riduzione della performance si accompagna all'aumento della fatica percepita, o viceversa (8).

1.1.3 Fatica fisica e fatica cognitiva

In merito alla duplice dimensione fisica e cognitiva della fatica, il modo di definire queste caratteristiche è strettamente legato alla modalità con cui vengono rilevate.

Facendo riferimento ai test oggettivi, la fatica motoria può essere intesa come un calo della forza massimale, dell'espressione di forza nel tempo (potenza), della velocità e dell'accuratezza (2).

La fatica cognitiva consiste in una riduzione dell'accuratezza e del tempo di reazione (2).

1.1.4 Fatica patologica e non patologica

In un soggetto sano, la comparsa di fatica e di faticabilità dopo un'attività intensa o prolungata è una reazione normale; non interferisce con le attività quotidiane e regredisce con il riposo.

Non ci sono dei precisi criteri che stabiliscano quando questo sintomo assuma un significato clinico. Un approccio comune consiste nel quantificare il grado stanchezza e nel valutare se questo sia eccessivo, basandosi sui valori soglia di vari possibili test (2).

Un ulteriore step consiste nel definire quando il sintomo assume significato patologico. Convenzionalmente, la fatica viene considerata non-patologica qualora abbia una durata inferiore ai 3 mesi e se ne riconoscano delle condizioni scatenanti, siano esse una patologia acuta come una sindrome influenzale oppure un fattore situazionale come lo stress o la privazione di sonno. In questi casi, benché perduri di più, il sintomo tende comunque a regredire, in modo spontaneo o dopo la risoluzione della causa sottostante.

La fatica patologica presenta invece una maggiore durata ed una maggiore intensità, avendo quindi un maggior impatto sulla qualità di vita. Può essere ulteriormente classificata come prolungata o cronica, in riferimento ad una soglia indicativa di 6 mesi. In questo caso, il sintomo è spia di varie possibili patologie croniche (10).

1.2 EPIDEMIOLOGIA

Nella popolazione generale, periodi di fatica dalla breve durata si riscontrano approssimativamente con una prevalenza del 15-25%, ma anche fino al 33% (10,11). Nella popolazione generale, la fatica prolungata ha una prevalenza del 5-7.68%, mentre nei contesti di cura ha una prevalenza del 10.4-25% (10,12-14). La fatica cronica ha una prevalenza del 2.72-4.71% nella popolazione generale e dell'1.85-6.59% nei contesti di cura (10,12,15).

Le patologie che si associano alla fatica sono numerose e sono soprattutto di tipo cronico. A tal proposito, si citano: le neoplasie e i relativi trattamenti sia chemio- che radioterapici, le epatopatie colestatiche e le epatopatie virali, patologie reumatologiche come il lupus eritematoso sistemico o l'artrite reumatoide, patologie cardiovascolari, psichiatriche e neurologiche.

In uno studio condotto a Chicago su 166 pazienti che presentavano fatica cronica, nel 54% dei casi il sintomo poteva essere ricondotto ad una patologia sottostante, mentre nel 46% dei casi è stata posta una diagnosi di idiopathic chronic fatigue (ICF) o di chronic fatigue syndrome (CFS), che sono delle diagnosi di esclusione (10,12).

La presenza cronica di fatica è un fardello molto pesante per la produttività di una persona e questo si traduce in un forte impatto economico, sia a livello familiare che nazionale. Considerando solo la porzione di pazienti affetti da CFS, la spesa nazionale causata dalla fatica è stata stimata in 14-27 miliardi di dollari annui negli USA e 14.5 miliardi di dollari annui in Australia. La spesa annua sostenuta annualmente per medicinali o visite mediche sarebbe di circa \$2.350-8.675 per

paziente negli USA e di \$23.022 per paziente in Australia; la perdita di introito economico ammonterebbe a \$20.000 annui per paziente negli USA e a \$52.675 annui per paziente in Australia (16,17). Una distribuzione della spesa simile è riportata anche da uno studio britannico condotto su pazienti con fatica inspiegata da almeno 3 mesi, secondo cui oltre il 60% dell'impatto economico è imputato alla riduzione del tempo dedicato al lavoro da parte del paziente, oltre il 25% al tempo speso dai caregiver e solo il 13% è legato ai costi di tipo diretto (18).

1.2.1. Epidemiologia nelle malattie neurologiche croniche

Una popolazione in cui la fatica risulta particolarmente frequente è quella dei pazienti affetti da patologie neurologiche croniche e questo non sorprende considerato che molte di queste possono coinvolgere il sistema nervoso centrale, il sistema nervoso periferico o entrambi.

Ad esempio, la prevalenza nella malattia di Parkinson è del 28-58%, nello stroke è del 36-77%, nel trauma cranico commotivo del 45-73%, nella sclerosi laterale amiotrofica del 44-83% e nella sindrome post-polio del 27-91% (2).

In questo contesto, la fatica rappresenta spesso un sintomo primitivo della patologia. Tuttavia, potrebbe anche essere la conseguenza di altre condizioni che sono spesso associate al quadro clinico, come: disturbi dell'umore, disturbi del sonno, effetti avversi della farmacoterapia, dolore cronico, decondizionamento fisico, disturbi della respirazione (2).

1.3 FISIOPATOLOGIA

Lo sviluppo della fatica è un fenomeno fisiopatologico molto complesso, per cui è stato ipotizzato il coinvolgimento di numerosi fattori variamente interconnessi.

Il quadro è complicato dal fatto che molti di questi influenzano la fatica in più domini diversi, nonché dal fatto che i vari domini della fatica si influenzano reciprocamente.

Per nessuno di questi determinanti è stato riconosciuto un ruolo principale, eccezion fatta per i precisi contesti patologici, in cui alcune funzioni sono primariamente compromesse (2,3,8).

1.3.1. Determinanti della fatica

Da un punto di vista didascalico, fatte le dovute premesse, i fattori coinvolti nello sviluppo della fatica possono essere raggruppati come segue (8):

- Integrità del sistema neuromuscolare: implicata nella fatica motoria in corso di performance;
- Integrità del sistema nervoso centrale: implicata nella fatica cognitiva in corso di performance;
- Stato psicofisiologico: implicato nella percezione della fatica. Molti di questi fattori agiscono sia sulla fatica motoria che su quella cognitiva;
- Omeostasi corporea: fattori quali il sistema immunitario, gli ormoni, i substrati energetici e i loro cataboliti, l'ossigenazione, la temperatura, l'idratazione e i disturbi del sonno agiscono trasversalmente su tutti i domini della fatica.

Altri fattori considerati dalla letteratura sono riportati nell'immagine 2, tratta dalla review di Behrens et al. del 2022 (8).

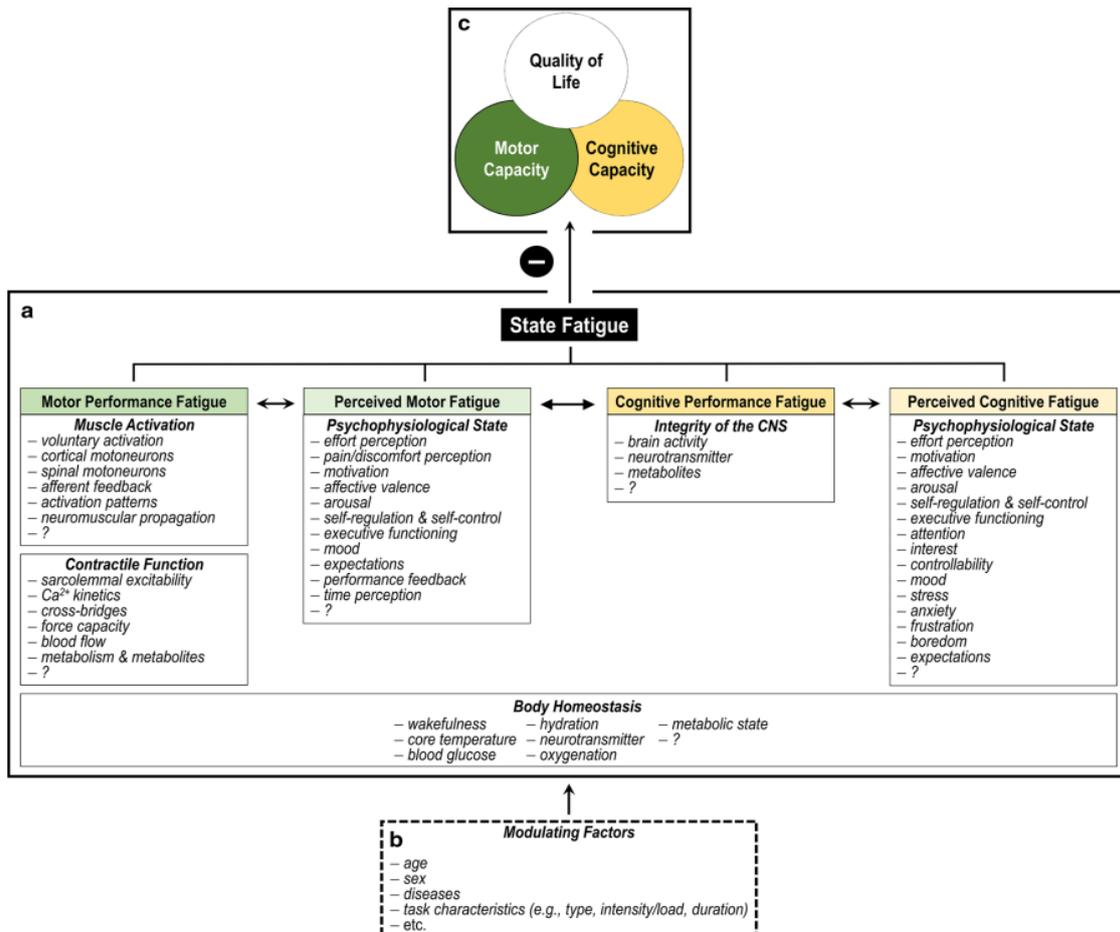
Le strutture del sistema nervoso centrale coinvolte nella comparsa della fatica sono numerose. La maggior parte delle evidenze sono state ottenute da studi di imaging e sono di natura morfologica, metabolica o connettomica.

In particolare, rivestono un ruolo molto rilevante le regioni corticali e subcorticali appartenenti al sistema limbico (19–21), il quale è preposto alle funzioni di memorizzazione, di attenzione selettiva, di elaborazione della risposta emotiva e di controllo sul comportamento e sulla risposta vegetativa (22).

Chiaramente, non sono di minor rilievo le strutture funzionalmente connesse al sistema limbico, ovvero alcune regioni corticali associative, preposte all'integrazione di stimoli sensitivi ed a processi cognitivo-decisionali di ordine superiore, e le strutture sub-corticali appartenenti al sistema meso-corticale ed al sistema meso-limbico, che partecipano rispettivamente alle funzioni cognitive superiori ed al sistema di ricompensa (22).

Ad esempio, è stato evidenziato che il protrarsi di uno sforzo cognitivo porta all'attivazione non solo della corteccia cingolata anteriore e dell'insula anteriore, ma anche della corteccia prefrontale e della corteccia parietale laterale (8).

Immagine 2: Determinanti della fatica, ordinati per la dimensione della fatica su cui impattano maggiormente.



1.3.1.1. Funzione muscolare

Il peggioramento della performance nel corso dell'esercizio fisico può essere spiegato da alterazioni in più elementi del sistema neuromuscolare, che possono essere così suddivisi (2,8):

- Fattori responsabili dell'attivazione muscolare: primo e secondo motoneurone;
- Fattori responsabili della funzione contrattile: perfusione muscolare e metabolismo muscolare.

L'attivazione muscolare può essere compromessa dal fatto che l'esercizio può modificare la frequenza di scarica neuronale ed il reclutamento delle unità motorie. Queste alterazioni possono determinare anche un'incoordinazione tra muscoli agonisti e antagonisti, portando ad una riduzione della forza espressa (8). La funzione contrattile della cellula muscolare, invece, viene compromessa dal fatto che l'esercizio fisico porta all'accumulo di metaboliti tossici nel tessuto (e.g. lattati, fosfati, protoni, ammonio) e ad un incremento extracellulare del potassio; questi fattori influenzano l'accorciamento della miofibrilla agendo negativamente su più livelli, dall'eccitabilità del sarcolemma alla creazione dei ponti actino-miosinici (8,23). Ad esempio, quando il consumo di ATP prevale sulla sua sintesi, l'eccesso di protoni e di fosfati riduce l'affinità del calcio per i filamenti sottili, esitando in un minor rilascio di calcio endoplasmatico (23).

1.3.1.2. Integrità del sistema nervoso centrale

Il peggioramento di una performance cognitiva può essere spiegato da vari fattori che compromettono in modo diretto le capacità cognitive, quali: l'accumulo di metaboliti nel parenchima cerebrale, lo sbilanciamento nella concentrazione dei neurotrasmettitori e varie possibili disfunzioni di pathways cerebrali (8).

Inoltre, in presenza di queste alterazioni, lo sforzo richiesto alle strutture cerebrali funzionalmente integre diventa sempre maggiore, per cui questi stessi fattori concorrono anche ad un calo della motivazione, che contribuisce fortemente al peggioramento della performance (8).

Uno dei network che, se alterato, può portare all'insorgenza della fatica è quello motorio, a cui partecipano gangli della base, talamo e corteccia. Alterazioni a questo livello si possono ripercuotere sulla mancata attivazione del lobo frontale, incluse alcune regioni cerebrali che sono particolarmente importanti per le funzioni cognitive e per la percezione della fatica, come la corteccia pre-frontale e la corteccia cingolata anteriore (20).

Per quanto riguarda il ruolo dei gangli della base nello sviluppo della fatica, diverse evidenze ne sostengono quantomeno un coinvolgimento. Ad esempio, uno

studio sulla malattia di Parkinson ha dimostrato la comparsa di fatica dopo la pallidotomia, se bilaterale (19). Inoltre, uno studio condotto su pazienti parkinsoniani con fatica ha evidenziato delle alterazioni metaboliche nel putamen, oltre che nella corteccia supplementare motoria (19). Anche nei pazienti con sclerosi multipla e fatica è stato riconosciuto un alterato metabolismo nel putamen, così come nella sostanza bianca che si estende dalla porzione rostrale del putamen alla testa del caudato, nella corteccia premotoria e nella corteccia motoria supplementare (19).

Il talamo è una regione particolarmente strategica nelle connessioni tra la corteccia ed i nuclei sub-corticali, per cui potrebbero risultare significative anche delle piccole alterazioni (24). Il coinvolgimento del talamo è stato ipotizzato in particolar modo nella sclerosi multipla, seppure le alterazioni osservate a suo carico potrebbero essere l'epifenomeno di un più esteso coinvolgimento del parenchima cerebrale (e.g. corteccia frontale, corteccia somato-sensitiva primaria) (24). Ad ogni modo, alcuni studi hanno dimostrato un ruolo del talamo anche in pazienti sani e in pazienti affetti da patologie neurologiche più focali, come lo stroke ed il trauma cranico (24).

Le strutture di questo network, tuttavia, non sono le uniche che, se danneggiate, portano allo sviluppo di fatica. Ad esempio, la fatica può presentarsi anche nei pazienti con alterazioni nella fossa cranica posteriore, come nel caso della sindrome di Chiari (19).

1.3.1.3. Fattori psicofisiologici implicati nella fatica motoria

In corso di esercizio fisico, la percezione della fatica è legata all'aumento della frequenza respiratoria, all'aumento della temperatura ed all'accumulo di metaboliti, che restituiscono una sensazione di dolore e discomfort (8). A tal proposito, ad esempio, sono state individuate delle popolazioni neuronali dei gangli dorsali che rispondono a perturbazioni dei livelli di pH, di ATP e di ammonio (2).

Oltre a questi feedback propriocettivi, è stato ipotizzato che la percezione della fatica motoria sia legata anche ad una predizione dello sforzo, che viene delineata

contestualmente alla creazione dell'output comportamentale. Più precisamente, la percezione dello sforzo sarebbe determinata dalla discrepanza tra i feedback propriocettivi e la loro predizione.

Secondo questa teoria, la precisione con cui questa discrepanza viene elaborata può essere anche modulata, consentendo eventualmente di percepire un minor grado di fatica, soprattutto quando l'esercizio svolto è poco intenso (e.g. ADL). Questo fenomeno è noto come sensory attenuation e, qualora venga alterato, la fatica percepita nelle attività fisiche risulta tendenzialmente maggiore (25).

I feedback periferici e le informazioni relative alla predizione dello sforzo raggiungono entrambe l'insula; le prime arrivano dalla via spino-talamica e dal nucleo del tratto solitario, mentre le seconde dalla corteccia pre-frontale. A questo punto, l'insula comunica con la corteccia cingolata e con la corteccia pre-frontale, determinando se lo sforzo stia superando o meno una certa soglia (23).

Una volta elaborata l'informazione dal punto di vista sensitivo, quindi, vengono attivate delle complesse reti neuronali che fanno capo a processi affettivo-motivazionali e cognitivo-decisionali. Alla fine, ne risulta una risposta comportamentale che determina l'interruzione dell'esercizio o la sua prosecuzione (8).

La decisione di proseguire l'azione oppure no viene presa dalla corteccia pre-frontale. Segue a questo punto il rilascio di catecolamine da parte della sostanza nera, dal locus coeruleus e dal sistema adrenergico, che è importante per ridurre la fatica. Da un lato, le catecolamine modulano la funzione cardio-respiratoria in modo tale che sia favorita la disponibilità di substrati energetici per i muscoli ed il cervello; dall'altro, aumentano il livello di attenzione (23).

Per protrarre a lungo un'attività dispendiosa, il soggetto deve allineare pensieri e comportamenti con il raggiungimento dell'obiettivo. Questo fenomeno, chiamato self-regulation, implica l'integrità del controllo inibitorio (e.g. resistere alla tentazione di abbandonare l'obiettivo), della memoria di lavoro (e.g. bloccare le distrazioni in favore dell'obiettivo) e della flessibilità cognitiva (e.g. correggere la strategia con cui raggiungere l'obiettivo) (8).

1.3.1.4. Fattori psicofisiologici implicati nella fatica cognitiva

La percezione della fatica cognitiva è legata soprattutto ad un calo della motivazione, che è dovuto al peggioramento del rapporto tra il costo dello sforzo intercorrente e il beneficio che se ne può ricavare.

In questa equazione, il costo dello sforzo è inteso sia in termini affettivi, dato che l'umore viene peggiorato dal ripetersi di errori/conflitti nello svolgimento del task, sia nei termini di una maggior attivazione cognitiva, che è finalizzata a risolvere tali conflitti concettuali (8).

Il livello di motivazione è determinato dal sistema meso-limbico. Viene regolato principalmente da segnali dopaminergici, che hanno significato edonico (22), ma anche grazie ad altri neurotrasmettitori come serotonina, adenosina e glutammato (26). Ad esempio, il prolungarsi di uno sforzo cognitivo porterebbe all'accumulo di adenosina nella corteccia cingolata anteriore, esitando in una maggior sensazione di fatica ed una minor motivazione, probabilmente tramite un'interazione con i segnali dopaminergici. Al ridursi dell'attivazione della corteccia cingolata anteriore, l'area tegmentale ventrale e la sostanza nigra reagiscono con un incremento della secrezione di dopamina, finalizzato a mantenere la performance nonostante la percezione di fatica (27).

In modo simile a quanto detto per la percezione della fatica motoria, anche la prosecuzione di esercizio cognitivo richiede un meccanismo di self-regulation (8).

1.3.1.5. Infiammazione

La neuro-infiammazione è uno dei principali determinanti della fatica. La fatica, infatti, si riscontra in numerose condizioni caratterizzate da un incremento dei processi infiammatori, i quali possono originare in periferia o a livello del sistema nervoso centrale ed avere una base autoimmune oppure no.

Molti dei fattori omeostatici che contribuiscono alla fatica sono modulati dai processi infiammatori o li modulano a loro volta (28); ad esempio, anche la stessa funzione muscolare determina la produzione di citochine pro-infiammatorie (23). Inoltre, l'infiammazione promuove molti dei processi psicofisiologici che

concorrono alla comparsa della fatica, tra cui: depressione, ansia, sonnolenza, stress, alterazioni della facoltà cognitive e calo di motivazione (28,29).

Tra gli elementi del sistema immunitario il cui ruolo nello sviluppo della fatica è stato meglio caratterizzato, vi sono una serie di citochine dal significato principalmente pro-infiammatorio, quali IL-1 β , IL-6, TNF α e IFN γ .

Molte delle evidenze derivano da modelli animali in cui l'espressione genica di queste citochine è stata soppressa (e.g. tecniche transgeniche, optogenetiche, utilizzo di siRNA) oppure, al contrario, da modelli in cui sono state iniettate queste stesse citochine oppure delle molecole che ne accentuano la produzione (e.g. Lipopolissaccaride, gp120 di HIV-1). Questi modelli animali, successivamente, venivano sottoposti a vari test comportamentali per determinare il grado di fatica (28).

Per quanto riguarda il modo con cui i processi infiammatori della periferia si ripercuotono sul sistema nervoso centrale, questo fenomeno è mediato principalmente da due strutture anatomiche:

- Nervo vago;
- Barriera emato-encefalica.

A seconda del tipo di citochine presenti in periferia, il nervo vago può indurre centralmente la produzione di neurotrasmettitori diversi, in differenti aree cerebrali e secondo un diverso pattern temporale. Al contrario, le efferenze colinergiche del nervo vago hanno un effetto anti-infiammatorio sui tessuti periferici (28).

Inoltre, è possibile che l'infiammazione a livello centrale sia giustificata dall'attraversamento della barriera ematoencefalica da parte delle citochine, in corrispondenza di alcune sue aree più permeabili. La permeabilità della barriera ematoencefalica può essere aumentata dagli stessi segnali infiammatori, ad esempio tramite il danno arrecato alle cellule endoteliali da parte del TNF α (29).

Queste zone di aumentata permeabilità sono principalmente localizzate a livello peri-ventricolare, ma è interessante notare come si trovino anche in prossimità del nucleo del tratto solitario, principale sede di afferenza del nervo vago (29).

Una volta coinvolto il sistema nervoso centrale, il tipo di risposta comportamentale indotta da questi processi infiammatori è legata all'area cerebrale in cui gli stessi si sono sviluppati. Ad esempio, il coinvolgimento dell'ippocampo compromette la memoria di lavoro, che come già discusso è fondamentale per la perpetuazione di un task faticante (28).

Il modo in cui le molecole infiammatorie possono impattare sulle funzioni cerebrali può essere ricondotto a tre principali modalità:

- Azione sui neurotrasmettitori;
- Azione sull'asse ipotalamo-ipofisi-surrene;
- Azione sulle unità neuro-vascolari.

I neurotrasmettitori sono prodotti da diverse popolazioni neuronali e non solo e agiscono lungo proiezioni altrettanto numerose, determinando varie funzioni cerebrali a seconda della via considerata.

Le citochine possono modulare la sintesi e/o il rilascio dei neurotrasmettitori (e.g. dopamina, serotonina, noradrenalina, istamina, acetilcolina) (28), ad esempio riducendo la disponibilità in circolo dei rispettivi precursori (e.g. dopamina, serotonina) (21), ma possono anche aumentarne il reuptake dallo spazio sinaptico (21). Alternativamente, le citochine possono modulare l'attività del neurone post-sinaptico (e.g. neuroni GABAergici, glutammatergici e orexinergici) (28).

A loro volta, i neurotrasmettitori possono influenzare la concentrazione di citochine, modulandone la produzione da parte di astrociti e microglia, come osservato per acetilcolina, glutammato e istamina (28).

La risposta alle situazioni stressanti è orchestrata dall'asse ipotalamo-ipofisi-surrene: l'ipotalamo produce il fattore di rilascio dell'ormone corticotropo (CRH), che induce il rilascio di ormone adrenocorticotropo (ACTH) da parte dell'ipofisi, il quale agisce sul surrene stimolando la produzione di glucocorticoidi e, in misura

minore, di mineralcorticoidi e androgeni (e.g. DHEA). I glucocorticoidi modulano il sistema immunitario ed il metabolismo, ma probabilmente agiscono anche a livello centrale, inducendo fatica cognitiva; il recettore dei glucocorticoidi, infatti, è stato riscontrato a livello della corteccia pre-frontale e dell'ippocampo. Le citochine si inseriscono in questo sistema promuovendo la sintesi di ACTH e cortisolo (28). Al contrario, cortisolo e, in parte, DHEA, hanno un effetto anti-infiammatorio (28).

L'attività neuronale è fortemente condizionata dalle variazioni del flusso ematico locale, che apporta al tessuto nuove sostanze nutritive, rimuove i cataboliti e raccoglie sostanze neuro-ormonali (28). Questo accoppiamento neuro-vascolare è regolato da sostanze vasoattive secrete dai neuroni, che includono alcuni neurotrasmettitori quali l'istamina e la serotonina, ma probabilmente anche da citochine pro-infiammatorie (28). Inoltre, i processi infiammatori possono influenzare le unità neuro-vascolari favorendo la sclerotizzazione dei vasi, riducendone alla lunga la compliance (28).

I prodotti di scarto dei neuroni vengono eliminati anche attraverso il cosiddetto sistema glinfatico, che è costituito dagli spazi perivascolari del sistema nervoso e viene regolato sia dalle pulsazioni dei vasi, sia da canali per l'acqua posizionati sui pedicelli degli astrociti. Il protrarsi dell'infiammazione potrebbe danneggiare la struttura di tali pedicelli astrocitari, influenzando l'attività neuronale anche secondo questa modalità (28).

1.3.1.6. Metabolismo

Il metabolismo è un fattore omeostatico che impatta trasversalmente su più determinanti della fatica.

Il suo effetto può essere ricondotto innanzitutto alla disponibilità di substrati energetici, sia per il tessuto muscolare che per quello cerebrale (23).

Inoltre, per quanto riguarda il tessuto cerebrale, vi sono delle interessanti relazioni tra la concentrazione ematica di alcuni cataboliti e la produzione dei neurotrasmettitori. Infatti, la concentrazione di glutammato e di GABA è legata

alla concentrazione di lattati, che sono dei prodotti del metabolismo glucidico, mentre la sintesi di serotonina avviene a partire dal triptofano ma anche a partire dagli acidi grassi, che sono ottenuti dalla lipolisi (23).

È interessante notare anche come diversi input metabolici possano portare all'attivazione dell'inflamosoma, un complesso proteico che favorisce il rilascio di citochine pro-infiammatorie, ad ulteriore prova dell'interdipendenza tra i fattori omeostatici. Ad esempio, molteplici studi hanno evidenziato come NLRP3, una delle componenti dell'inflamosoma, possa venire attivata da numerosi segnali di stress metabolico (28).

Di nota, è il fatto che la produzione di ROS, che è conseguenza dei processi di respirazione cellulare, è a propria volta favorita dagli effetti di IL-1 β tramite un effetto disaccoppiante sulla cascata enzimatica di ossidoriduzione (28).

Anche l'ATP, molecola coinvolta nel catabolismo dei macronutrienti, porta all'attivazione di NLRP3, per effetto del legame della sua quota extracellulare con i recettori purinici di tipo 2 (28).

Il ruolo dell'ATP nel determinare la fatica non si limita al modo in cui favorisce l'infiammazione, ma è anche spiegato dalla sua rapida conversione ad adenosina, la quale può legare i recettori purinici di tipo 1 ed attivare vie neuronali coinvolte nella regolazione del sonno; ad esempio, l'effetto della caffeina nel ridurre la fatica può essere spiegato proprio dall'inibizione di questi recettori adenosinici (28).

Inoltre, alcuni effetti dell'ATP potrebbero risiedere nel fatto che questa molecola viene rilasciata nello spazio sinaptico insieme ad altri neurotrasmettitori, come la noradrenalina e l'acetilcolina, influenzandone l'attività (28).

1.3.1.7. Temperatura corporea

L'incremento della temperatura corporea avviene fisiologicamente nel corso di un esercizio, ma può essere ulteriormente promosso da un eventuale stato di disidratazione, che riducendo la circolazione periferica e la sudorazione limita la dissipazione del calore (23).

Questo aumento della temperatura favorisce la comparsa di fatica, probabilmente come meccanismo di difesa verso i danni cerebrali causati dal calore (31).

In un modello animale, la comparsa di fatica indotta dall'aumento di temperatura era correlata ad un aumento di serotonina nell'area preottica dell'ipotalamo; si è osservato un incremento di serotonina anche a livello dell'ippocampo, ma si ritiene che non sia correlato alla termoregolazione (31).

1.3.2. Effetto modulante delle variabili clinico-demografiche

L'età ed il sesso possono condizionare il livello di fatica oggettiva sviluppata nel corso di un esercizio fisico, seppur questo aspetto sia fortemente dipendente dal muscolo utilizzato (8).

I soggetti più anziani sviluppano meno fatica nel corso delle contrazioni isometriche massimali, mentre sviluppano maggior fatica nelle contrazioni concentriche; nelle donne è stato osservato un minore sviluppo di fatica per entrambi i tipi di attività muscolare (8).

Queste differenze sono perlopiù dovute a delle fisiologiche differenze nel tessuto muscolare, a partire dal fatto che nell'anziano sono più rappresentate le fibre muscolari di tipo II e che nella donna sono più rappresentate quelle di tipo I (8). Chiaramente, sarebbe limitante imputare queste osservazioni solo alle caratteristiche della cellula muscolare.

Ad esempio, in merito al genere, si riscontrano delle differenze a più livelli (23):

- Perfusioni del tessuto muscolare: è più efficiente nelle donne;
- Substrati energetici: le donne hanno una maggior capacità di metabolizzare i lipidi, mentre gli uomini hanno maggiori capacità glicolitiche, meccanismo che porta alla produzione di lattati;
- Regolazione ormonale: nella fase follicolare del ciclo mestruale la fatica è maggiore, in concomitanza con l'aumento degli estrogeni e del tono simpatico.

In merito alle differenze nella fatica cognitiva, i risultati circa età, sesso e sono in larga misura inconcludenti. Alcuni dati, però, si allineano all'ipotesi che gli sforzi

cognitivi più protratti siano percepiti in modo più faticoso nelle persone più giovani rispetto a quelle più anziane (8).

Nelle popolazioni malate, è stato riscontrato un maggior livello di fatica motoria, sia dal punto di vista oggettivo che soggettivo (8). Per quanto riguarda la dimensione cognitiva, vi sono sufficienti evidenze per affermare che la percezione della fatica sia tendenzialmente maggiore, soprattutto nelle patologie neurologiche, ma non che vi sia un peggioramento della performance (8). Come detto in precedenza (Epidemiologia, 1.2.), la causa può risiedere sia nella specifica funzione compromessa dalla specifica patologia, sia da altre variabili cliniche eventualmente associate al quadro patologico.

1.3.3. Depressione, sonnolenza e dolore

La depressione, la sonnolenza ed il dolore sono spesso presenti nei pazienti con fatica, con la quale condividono sia alcune caratteristiche dell'impairment cognitivo sia alcuni aspetti della fisiopatogenesi, di carattere anatomico ed immunologico.

Dal punto di vista psicologico, sia la depressione (32) sia la sonnolenza (23) si accompagnano ad un peggioramento dell'attenzione, delle funzioni mnestiche (e.g. capacità di assimilare nuove informazioni, memoria di lavoro) e delle funzioni esecutive (e.g. flessibilità cognitiva, capacità decisionale).

In merito al ruolo dell'infiammazione, è emblematico come l'iniezione di sostanze pro-infiammatorie in modelli animali possa determinare la comparsa non solo di fatica ma anche di alterazioni dell'umore, disturbi del sonno e dolore (8).

Per quanto riguarda il sonno, è interessante notare come per i glucocorticoidi ed altre molecole associate ai processi infiammatori sia stata riconosciuta una ciclicità circadiana, con titoli maggiori nei periodi di minore attività; l'omeostasi del sistema immunitario potrebbe essere quindi alla base di un'importante relazione tra ciclo sonno-veglia, fatica e stress (8).

In merito alla depressione, il ruolo dell'inflammazione è testimoniato dal fatto che l'efficacia dei farmaci anti-depressivi può essere imputata anche alle loro proprietà anti-infiammatorie; infatti, il titolo delle molecole pro-infiammatorie si modifica nel corso delle terapie antidepressive, farmacologiche oppure no, ed è predittivo della loro efficacia (29).

Passando alle strutture anatomiche coinvolte, numerosi studi di neuroimaging condotti su pazienti con sclerosi multipla hanno riscontrato delle interessanti analogie tra i pazienti che presentano fatica, depressione o dolore. Questi quadri clinici sono infatti accomunati da atrofia e ridotta connettività in varie strutture del sistema meso-cortico- limbico, quali: sistema limbico, corteccia pre-frontale e gangli della base (21).

In particolare, studi immunologici hanno individuato un aumento della concentrazione di $TNF\alpha$ nell'ippocampo e nello striato nei pazienti depressi; in modo simile, la somministrazione di sostanze infiammatorie nei roditori ha portato al danneggiamento dello striato ed allo sviluppo di fatica (29).

Per quanto riguarda la relazione tra sonno e fatica, è importante notare come quest'ultima sia influenzata anche da strutture implicate nel mantenimento della veglia (8,19).

Nei pazienti con disturbi del sonno, una delle pathways più importanti nel determinare la comparsa di fatica cognitiva è sicuramente l'ascending reticular activating system (ARAS), la quale promuove lo stato di veglia attivando la corteccia a partire dal tronco encefalico (8).

Inoltre, anche le vie regolate dall'orexina potrebbero avere un ruolo di rilievo, in quanto sono fondamentali nella patogenesi della narcolessia, un disturbo del sonno che si accompagna a fatica e ad episodi di improvvisa debolezza muscolare favoriti da emozioni intense (catalessia) (19).

Infine, si consideri che la deprivazione di sonno riduce il tono parasimpatico ed aumenta il tono simpatico, favorendo uno stato di stress che può condizionare la fatica (23).

Anche tra sonnolenza e dolore esiste una chiara correlazione anatomica; nei pazienti in deprivazione di sonno, infatti, si riduce l'attività delle aree cerebrali deputate all'inibizione del dolore, causando iperalgesia (23).

1.4 METODOLOGIE DI STUDIO DELLA FATICA

In merito alla metodologia con cui rilevare la presenza e la severità della fatica, la letteratura propone numerosi test da poter utilizzare. Tra i vari studi, i test sono stati scelti in relazione al dominio della fatica che si volesse indagare, ma anche in relazione alla patologia.

La *trait fatigue* viene indagata con questionari self-reported relativi a lunghi intervalli temporali, come la "Fatigue Severity Scale (FSS)" la "Modified Fatigue Impact Scale (MFIS)". Ad esempio, l'utilizzo dell'MFIS è stato raccomandato sia in merito alla sclerosi multipla sia in merito alla miastenia gravis, soprattutto perché dotato di sottoscale che rispecchiano la natura multidimensionale del sintomo (33–35).

La faticabilità motoria viene solitamente indagata con misurazioni relative a specifiche articolazioni, perlopiù a livello dell'arto superiore, che riflettono il cosiddetto "ICF body function level". Altre volte si usano indici legate alla marcia, che riflettono il "ICF activity level". A tal proposito, uno studio condotto sulla sclerosi multipla ha riscontrato delle correlazioni tra il grado di attivazione di tre specifici muscoli e le misure walking-related (7).

La faticabilità cognitiva viene misurata come peggioramento della performance all'inizio e alla fine di un task faticante (36).

1.5. TRATTAMENTO

Le strategie per il trattamento della fatica si possono dividere tra quelle volte al trattamento della patologia sottostante e quelle di tipo sintomatologico.

Ad esempio, vari studi hanno riscontrato una riduzione nella percezione della fatica trattando la sclerosi multipla con disease-modifying drugs come il glatiramer acetato, l'interferone beta o il natalizumab. Parimenti, i farmaci immunomodulatori e colinergici sembrano agire sulla fatica nei pazienti con

miastenia gravis. Più controverse sono le evidenze circa l'effetto della levodopa sulla fatica nei pazienti con Parkinson (2).

In merito alle varie opzioni sintomatologiche, queste si sono rivelate efficaci in numerosi trials, sebbene il loro effetto nella pratica clinica sia spesso non significativo (2).

In particolare, vi sono evidenze a sostegno di farmaci che agiscono su alcuni fattori coinvolti nella patogenesi della fatica. Nei pazienti con sclerosi multipla, ad esempio, sono risultati efficaci: l'aspirina, che ha un'azione anti-infiammatoria, l'amantadina, probabilmente per un effetto sui circuiti dopaminergici (37), il modafinil, ovvero uno psicostimolante già utilizzato per i disturbi del sonno, e la sertralina, un anti-depressivo (2).

Nei pazienti con sclerosi multipla vi sono evidenze di efficacia anche da parte di interventi non farmacologici, come: interventi anti-depressivi basati su terapia cognitivo-comportamentale o terapie di gruppo, tecniche di mindfulness, istruzione alle strategie per conservare le energie nel corso della giornata, esercizi fisici di tipo aerobico ed esercizi di riabilitazione vestibolare (2).

1.6. SCLEROSI MULTIPLA

La sclerosi multipla (SM) è una malattia cronica del sistema nervoso centrale su base autoimmune, caratterizzata da demielinizzazione infiammatoria e neurodegenerazione assonale.

1.6.1 Epidemiologia della sclerosi multipla

La prevalenza mondiale mediana è di 33 affetti su 100.000, ma è molto variabile e risulta tendenzialmente più alta alle latitudini maggiori (38); in Italia, è di 108/100.000 (39). Esordisce tipicamente tra i 20 e i 40 anni (39) ed è 2-3 volte più frequente nelle donne (38).

La sclerosi multipla si associa a determinanti genetici e la correlazione principale è con l'aplotipo DRB1*15:01 dell'HLA, ma i geni coinvolti sono più di 200 ed includono anche regioni non-HLA. (38,40). La malattia si associa anche a dei fattori di rischio ambientali, che includono: bassi livelli di vitamina D, fumo di sigaretta, obesità giovanile ed infezioni (40). Tra quest'ultime è da segnalare la correlazione con l'infezione in età tardiva da parte di EBV, ma, più in generale, è appurato che l'esposizione a molteplici infezioni in età infantile possa predisporre allo sviluppo di patologie autoimmuni (40).

1.6.2 Fisiopatologia della sclerosi multipla

Non è chiaro che cosa porti allo sviluppo della risposta autoimmune, né verso quale specifico antigene sia diretta (40).

Le lesioni acute, chiamate "placche", sono costituite da: infiltrato linfocitario perivascolare, astrocitosi e microgliosi, demielinizzazione con macrofagi fagocitanti i detriti di mielina, neurodegenerazione (perdita di neuroni o assoni) (40,41).

Quando le lesioni cronicizzano, si possono riscontrare: coesistenza di infiammazione e demielinizzazione in modo lentamente evolutivo, risoluzione dell'infiammazione senza la riparazione del danno o remielinizzazione (41).

Mentre la neurodegenerazione è la principale causa dell'accumulo di disabilità, i sintomi legati alla demielinizzazione sono reversibili, dato che il riarrangiamento dei canali del sodio e la formazione di nuovi internodi possono ripristinare la conduzione del nervo, seppur parzialmente (40).

Nelle fasi della malattia in cui la disabilità progredisce, il danno infiammatorio è più diffuso e coinvolge maggiormente la corteccia (40), associandosi inoltre alla formazione di follicoli linfoidi a livello meningeo, cui partecipano anche cellule B (42). In queste fasi, si accentua la neurodegenerazione e diventa più rapida l'atrofia cerebrale, che è maggiore a livello della sostanza grigia profonda (40).

1.6.3 Clinica della sclerosi multipla

La sintomatologia dipende dalla distribuzione topografica delle placche. L'esordio può essere mono- o poli-sintomatico, acuto o lentamente progressivo (38). Le presentazioni cliniche più frequenti sono la neurite ottica retro-bulbare, la mielite parziale, la sindrome tronco-encefalica e la sindrome cerebellare (39,41).

Una volta instaurata la malattia, il decorso può essere progressivo e/o presentare delle ricadute cliniche. Per ricaduta si intende un episodio monofasico con sintomi e segni clinici suggestivi di un evento demielinizzante del SNC, focale o multifocale; ha una durata di almeno 24 ore ed uno sviluppo acuto o subacuto, non concomita con febbre o infezioni e può recuperare oppure no (41).

1.6.4. Classificazione della sclerosi multipla

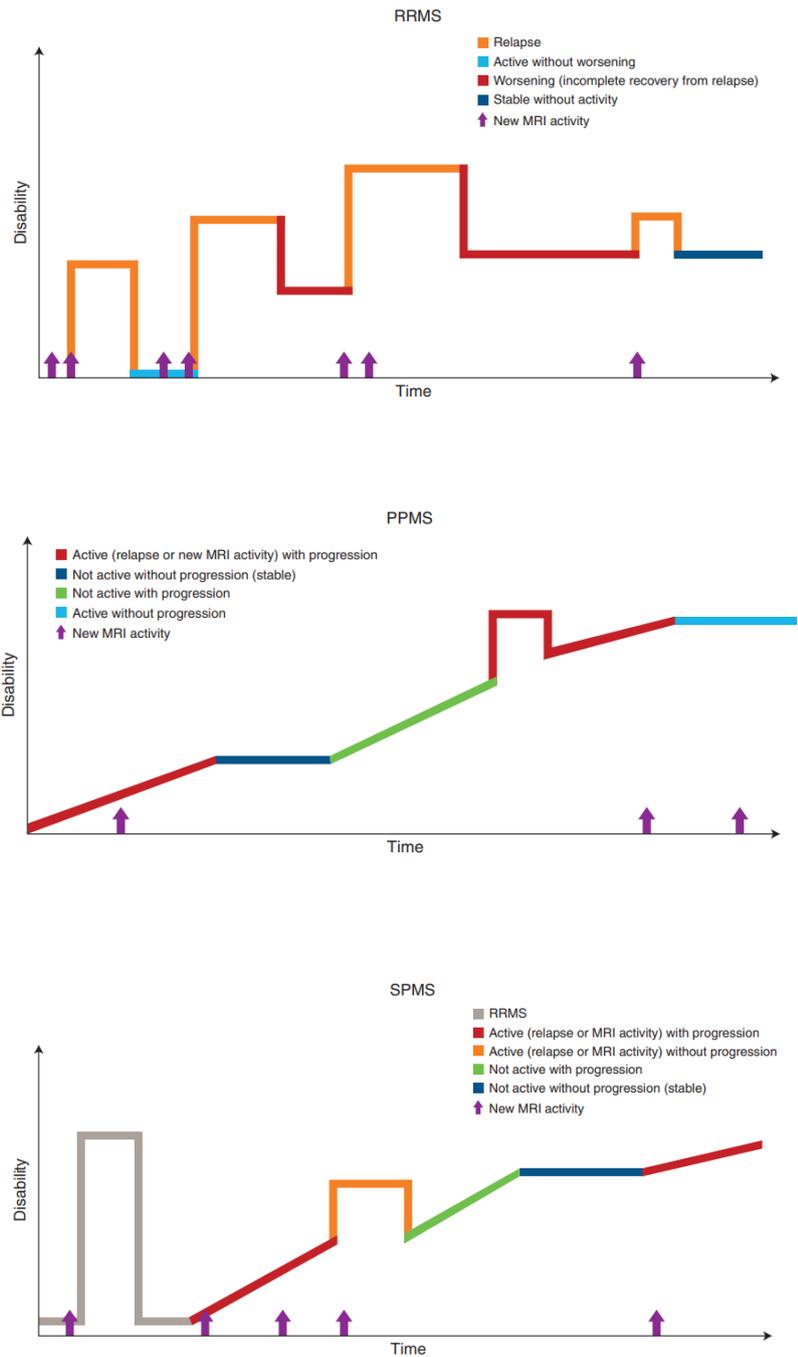
Si possono riconoscere tre diversi fenotipi della malattia, sulla base del fatto che l'esordio ed il decorso siano lentamente progressivi oppure a ricadute. Per la classificazione, inoltre, ci avvale di "modificatori" che descrivono l'attività della malattia (ricaduta clinica e/o dei segni di attività alla RMN almeno una volta all'anno) e la progressione della malattia (aumento annuale della disabilità) (39).

La classificazione è la seguente (39):

- Relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS): può diventare SPMS;
 - Non attiva;
 - Attiva;
- Progressive multiple sclerosis: primariamente progressiva se la disabilità è accumulata sin da subito (PPMS), secondariamente progressiva se la disabilità è accumulata dopo un'iniziale fase a ricadute (SPMS);
 - Attiva e in progressione;

- Attiva e non in progressione;
- Non attiva e in progressione;
- Non attiva e non in progressione: la malattia è stabile.

Immagine 3: accumulo di disabilità nel tre fenotipi di sclerosi multipla. Tratta dalla review di Klineova e Lublin, 2018 (43).



Il 10-20% dei pazienti sviluppa il fenotipo PPMS, mentre l'85% il fenotipo RRMS. Nei pazienti relapsing-remitting, le ricadute incorrono con una frequenza tendenzialmente minore a 1.5/anno, benché possano essere favorite da alcuni fattori (e.g. stress, infezioni); nei giovani sono sia più frequenti sia più intense (43).

Il 15-30% di pazienti con RRMS passa al fenotipo secondariamente progressivo, dopo un intervallo di tempo mediano di 19 anni (43).

1.6.5. Diagnosi di sclerosi multipla

Per porre diagnosi di sclerosi multipla, devono essere rispettati tre criteri (41):

- Disseminazione nello spazio (DIS): lesioni in localizzazioni distinte del SNC. Può essere dimostrata sia sulla base dell'imaging, sia clinicamente.
- Disseminazione nel tempo (DIT): sviluppo di nuove lesioni. Può essere dimostrata sia sulla base dell'imaging, sia clinicamente. Nel secondo caso, ci si basa sulla comparsa di molteplici ricadute, ma almeno una dev'essere supportato dal riscontro di segni oggettivi.
 - Se è avvenuto un solo attacco, il riscontro di specifiche bande oligoclonali all'analisi del CSF può sopperire a questo criterio.
- Non esiste spiegazione migliore.

Per la diagnosi dei fenotipi RRMS o PPMS, si fa riferimento agli algoritmi riportati nella revisione dei criteri di McDonald del 2017, basati anch'essi sull'andamento del quadro clinico (numero di eventi clinici dall'esordio e progressione nell'ultimo anno) e su alcune evidenze derivate dall'imaging o dall'analisi del CSF (40,44).

1.6.6. Trattamento della sclerosi multipla

I disease modifying treatments (DMTs) riducono la frequenza degli attacchi e la disabilità a lungo termine. Il meccanismo principale consiste nel ridurre la neuroinfiammazione, secondo diverse possibili modalità, ed alcuni sono anche in grado di rallentare la neurodegenerazione (41). I DMT includono: interferone β , glatiramer acetato, modulatori del S1P, fumarato, teriflunomide e anticorpi

monoclonali contro CD20, CD52 o integrina $\alpha 4\beta 1$. Tutti questi farmaci possono essere usati sia per la RRMS sia per la SPMS in fase attiva, in cui l'infiammazione è consistente. Per la PPMS, l'unico farmaco approvato è l'anticorpo anti-CD20, coerentemente al ruolo rivestito dai linfociti B nella progressione della malattia (41).

In caso di ricaduta, si interviene solo se i sintomi sono almeno moderati o comunque tali da inficiare le funzioni del paziente. La prima linea di trattamento è rappresentata da steroidi sistemici per 3-5 giorni; per i casi refrattari o più severi, si può ricorrere alla plasmateresi (41).

1.6.7. Sclerosi multipla e fatica

Nei pazienti con sclerosi multipla, la prevalenza della fatica è del 50-90% (33,46–48). Rappresenta il sintomo più disabilitante secondo il 40% di questi pazienti (33,49) e molteplici studi ne hanno riconosciuto l'impatto sulla qualità di vita, sulle relazioni sociali e sulla disoccupazione (34).

Sebbene compaia tipicamente nelle forme più avanzate della malattia, la fatica può essere anche una delle sue prime manifestazioni (33,49,50). Può essere più severa nei periodi di esacerbazione e può peggiorare in certi momenti della giornata, a seguito di uno sforzo fisico o a causa del calore (e.g. mesi più caldi) (33,49,51).

In questa patologia, i danni al parenchima cerebrale e l'infiammazione del SNC sono tra i principali determinanti della fatica.

Per quanto riguarda le strutture neurologiche coinvolte, vari studi hanno riconosciuto l'influenza di network cortico-striatali, cortico-corticali ed intra-emisferici (52–55).

Come discusso in precedenza (1.3.1.2. Integrità del SNC), le connessioni tra i gangli della base, il talamo e la corteccia sono particolarmente importanti. Non è chiaro se la disfunzione di questo network consista in una complessiva riduzione della sua attività oppure in un'attivazione eccessiva. Una teoria unificante propone

che il pattern di attivazione si modifichi nel tempo. Inizialmente, atrofia e danni microstrutturali vengono compensati da meccanismi di plasticità, che consentono un'iper-connettività; con il progredire della patologia, la connettività crolla ed avviene la comparsa del sintomo (24).

Ad ogni modo, non si dimentichi l'impatto di altri fattori secondari, tra cui soprattutto i disturbi dell'umore, i disturbi del sonno, la terapia farmacologica, il dolore e la disabilità (47,49). Numerosi studi hanno indagato le relazioni tra la fatica e queste diverse variabili clinico-demografiche, ottenendo tuttavia dei risultati in parte discordanti (56,57).

In uno studio di Sparasci et al. (57), condotto su 71 pazienti, vi era una correlazione tra la fatica e sia la depressione che la sonnolenza.

Misurata tramite la Fatigue Severity Scale (FSS), la prevalenza della fatica è stata del 69%, con un valore medio di 4.59 (Deviazione Standard: 1.89); questo test ha un range di 0-9 ed un cut-off ≥ 4 . In modo simile, la Modified Fatigue Impact Scale (MFIS) ha rilevato una prevalenza del 70.4%, con un valore medio di 44.4 (SD: 21.7), rispetto ad un range di 0-84 e ad un cut-off ≥ 39 .

In merito alla depressione, utilizzando il Beck Depression Inventory-II (BDI-II) la prevalenza è stata del 26.8%, con un valore medio di 14.1 (SD: 11.1), a fronte di un range di 0-63 ed un cut off ≥ 10 per la depressione lieve.

Valutando la sonnolenza, l'Epworth Sleepiness Scale (ESS) ha fornito una prevalenza del 45%, con un valore medio di 9.2 (SD: 4.8) a fronte di un range di 0-24 e di un cut-off ≥ 10 .

I pazienti con un grado eccessivo di fatica includevano il 95% dei pazienti depressi ed il 77-88% dei pazienti con eccessiva sonnolenza diurna; inoltre, ad ulteriore testimonianza del legame tra queste tre variabili, i pazienti che presentavano uno solo dei tre disturbi erano meno di un terzo del totale.

Lo studio di Chalah et al. (52), condotto su un campione di 38 persone, ha riscontrato fatica nel 55% dei partecipanti. Nei pazienti con fatica, l'MFIS aveva un valore medio di 58.67 (SD:8.85), mentre in quelli senza era di 32.82 (SD:6.61).

Questo studio confermava la correlazione tra MFIS e depressione, mentre non ha riscontrato un'associazione tra la fatica e la sonnolenza; l'ESS era risultato pari a 3.00 (Interquartile 1°; 3°=1.00; 8.05) nei pazienti con fatica e pari a 1.00 (Interquartile 1°; 3°=1.00; 5.05) nei pazienti senza fatica. Non sono state riscontrate delle associazioni nemmeno con il fenotipo, l'età o il sesso.

Al contrario, lo studio caso-controllo di Marchesi et al. (58), è stato descritto un incremento dell'MFIS-totale nei pazienti più anziani e con maggiore disabilità all'Expanded Disability Status Scale (EDSS), nonché un incremento dell'MFIS-cognitivo nelle donne.

Inoltre, nello studio multicentrico di Rooney et al (56), che ha reclutato 412 partecipanti, la fatica è risultata più frequente nei pazienti con fenotipo progressivo della malattia rispetto a quelli con fenotipo relapsing-remitting. Nei primi, l'FSS è risultato mediamente 5.6 (SD:1.4) ed il MFIS 56.6 (SD:15.8), con una prevalenza della fatica pari al 64.1%; nei secondi, l'FSS è risultato 5.2 (SD:1.4) ed il MFIS 56.5 (SD:15.8), con una prevalenza del 81.1%. Questo studio ha anche rilevato delle correlazioni tra la severità della fatica ed indicatori di depressione, qualità del sonno, disabilità e qualità di vita.

Infine, lo studio di Michalski et al. (59) ha valutato la qualità di vita di 33 pazienti con un punteggio all'EDSS ≤ 4.5 , cut-off che corrisponde ad un quadro di grave invalidità ma relativa autonomia.

Sono state utilizzate le sottoscale del Short Form-36 Health Survey (SF-36), i cui punteggi sono compresi tra 0 e 100 e sono tanto più bassi quanto peggiore la qualità di vita. I valori medi sono risultati compresi tra 46.9 (SD: 21.3) e 72.3 (SD: 27.0).

1.7. MIASTENIA GRAVIS

La miastenia gravis (MG) è una patologia autoimmune caratterizzata da un deficit della trasmissione a livello della giunzione neuromuscolare, che determina faticabilità a carico di vari possibili distretti della muscolatura scheletrica.

1.7.1 Epidemiologia della miastenia gravis

La miastenia gravis è una patologia rara, con una prevalenza di 40-125 pazienti per milione di abitanti. L'incidenza è in aumento ed in Italia, uno dei Paesi con l'incidenza più bassa, è pari a 3.1 casi per milione di abitanti all'anno (38).

Colpisce prevalentemente il sesso femminile, con un rapporto F:M pari a 3:2 (38). Nelle donne, l'età di esordio ha una distribuzione bimodale con picchi a 30 e a 50 anni; negli uomini insorge perlopiù dopo i 60 anni (60).

Si riconosce una predisposizione genetica legata all'aplotipo, ma vi sono anche associazioni con altri geni del sistema immunitario (60). Anche i fattori ambientali potrebbero favorire la patogenesi, inclusa la possibilità un'infezione virale non ancora identificata porti alla perdita della tolleranza immunologica (61).

1.7.2. Fisiopatologia della miastenia gravis

A livello della placca neuromuscolare, l'acetilcolina (ACh) viene rilasciata dalla membrana pre-sinaptica del neurone e si lega al rispettivo recettore (AChR) posto sulla membrana post-sinaptica della fibra muscolare. Questo determina l'ingresso di cationi nel sarcoplasma, che porta all'attivazione di canali Na^+ voltaggio-dipendenti; ne consegue la formazione di un piccolo potenziale di membrana che, se sommato ad altri, esita nella contrazione della miocellula. L'efficienza della placca dipende dalla quantità di ACh rilasciata e dalla densità sulla membrana post-sinaptica di recettori per l'AChR e di canali Na^+ (60).

Nella miastenia gravis, sono presenti degli autoanticorpi che colpiscono alcune componenti della placca, alterando il numero e/o la distribuzione e/o la funzione dei recettori dell'ACh; la placca diventa così più vulnerabile alla deplezione di Ach, che avviene fisiologicamente a seguito di una contrazione muscolare prolungata o di stimolazioni ripetute, accentuando l'esauribilità della forza (62).

Nel 75-80% dei pazienti sono presenti gli anticorpi anti-AChR. Questi sono in grado di attivare la cascata del complemento, che danneggia la membrana post-sinaptica fino a ridurre il numero di pieghe, dunque il numero di recettori dell'ACh (60,63). Altri meccanismi patologici sono il cross-linking tra recettori dell'ACh, che ne determina l'endocitosi e poi la degradazione, e l'alterazione della funzione dell'AChR (60).

Gli anticorpi anti-MuSK non legano il complemento e non svolgono cross-link, bensì, legando MuSK, bloccano pathway intracellulare Agrina-LRP4-MuSK, fondamentale per il clustering dei recettori. Gli anticorpi anti-LRP4 possono sia attivare la via del complemento, sia bloccare la via Agrina-LRP4-MuSK (60).

1.7.3. Clinica della miastenia gravis

L'unica manifestazione della miastenia gravis è la debolezza dei muscoli scheletrici, che aumenta con il loro utilizzo. La debolezza può essere localizzata o generalizzata e tipicamente è simmetrica, ad eccezione del distretto oculare in cui è marcatamente asimmetrica (64).

Circa la metà dei pazienti esordisce con soli sintomi oculari, ma la sintomatologia generalizza fino all'80% dei casi, spesso entro 2 anni (60).

Il 15-20% dei pazienti con ab anti-AChR sviluppa una debolezza della muscolatura respiratoria tale da richiedere la ventilazione meccanica (60). Questo quadro è noto come "crisi miastenica" e può venire precipitato da infezioni, stress e farmaci che interferiscono con la placca (e.g. benzodiazepine, antibiotici) (38).

1.7.4. Classificazione della miastenia gravis

La Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA) (65) classifica i pazienti in relazione ai distretti muscolari interessati ed alla severità dei sintomi.

Tabella 1: Classificazione secondo la Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA)

MYASTHENIA GRAVIS FOUNDATION OF AMERICA	
Classe I	Ipostenia di qualsiasi muscolo oculare, possibile debolezza alla chiusura degli occhi, normale forza nel resto della muscolatura
Classe II	Lieve ipostenia muscolare, eccetto il distretto oculare. Possibile debolezza dei muscoli oculari, di qualsiasi severità
Ila	predominante interessamento degli arti, della muscolatura assiale o di entrambe. Possibile un minore coinvolgimento dei muscoli orofaringei
Ilb	predominante interessamento dell'orofaringe, dei muscoli respiratori o di entrambi. Possibile un minore o uguale coinvolgimento della muscolatura assiale, degli arti o di entrambe
Classe III	caratteristiche analoghe alla classe II, ma l'ipostenia è moderata
IIIa	caratteristiche analoghe alla classe IIa, ma ipostenia moderata
IIIb	caratteristiche analoghe alla classe IIa, ma ipostenia moderata
Classe IV	caratteristiche analoghe alla classe II, ma l'ipostenia è severa
IVa	caratteristiche analoghe alla classe IIa, ma ipostenia severa
IVb	caratteristiche analoghe alla classe IIa, ma ipostenia severa
Classe V	intubazione, con o senza ventilazione meccanica, eccetto se utilizzata nel mantenimento postoperatorio di routine. L'uso del sondino di nutrizione, senza l'intubazione, sposta il paziente nella classe Ivb

Inoltre, è possibile distinguere alcuni sottogruppi della malattia sulla base di: target anticorpale, anomalie timiche, predisposizione genetica, risposta alla terapia e fenotipo clinico. Questa classificazione ha significato prognostico e indirizza le scelte terapeutiche (64). Più precisamente:

- MG oculare: 15% dei pazienti. Sono coinvolti solo i muscoli extra-oculari da almeno 2 anni. Oltre la metà di questi pazienti sono positivi per gli ab anti-AChR (60,64);
- MG generalizzata positiva per anticorpi anti-AChR:
 - MG ad esordio precoce (EOMG): esordio prima dei 50 anni, più frequente nelle donne (60);
 - MG ad esordio tardivo (LOMG): esordio dopo i 50 anni, leggermente più frequente negli uomini (60);
- MG associata a timoma: 10-20% dei pazienti. Quasi la totalità dei pazienti è positiva per ab anti-AChR ed ha una malattia generalizzata (61) ;
- MG associata ad anticorpi anti-MuSK: 7-10% dei pazienti. È più frequente nei giovani adulti e nelle donne. Colpisce più spesso i muscoli craniali e bulbari, ma circa il 30% presenta sintomi oculari. Oltre il 40% dei pazienti

con sintomi bulbari presenta debolezza assiale ed ai muscoli respiratori (38,61);

- MG associata ad anticorpi anti-LRP4: 1-3% dei pazienti. I sintomi sono oculari o generalizzati lievi (60);
- MG generalizzata sieronegativa: 10-15% dei pazienti. I test di routine non individuano ab anti-AChR, anti-MuSK o anti-LRP4. Utilizzando le tecniche citologiche, in un terzo dei casi si riscontrano delle positività a basse concentrazioni oppure delle isoforme anticorpali a bassa affinità (64).

1.7.5. Diagnosi della miastenia gravis

Se la clinica è suggestiva, si ricercano gli anticorpi anti-AChR e anti-MuSK. In caso di positività, è già possibile confermare la diagnosi.

Nei pazienti sieronegativi, si ricercano dei segni di disfunzione post-sinaptica tramite studi di elettrofisiologia; questi dovrebbero essere diretti ai muscoli che abbiano già dato manifestazioni cliniche, ma è preferibile includere quanti più muscoli possibile. Se la clinica è fortemente suggestiva ma anche l'elettrofisiologia è negativa, la diagnosi può essere supportata dal criterio ad iuvantibus, basato sull'efficacia di un farmaco anticolinesterasico (62).

Infine, va eseguita una CT senza mezzo di contrasto per escludere la presenza di un timoma; si consideri che il riscontro di alcuni tipi di anticorpo correla con la comparsa di timoma (62).

1.7.6. Trattamento della miastenia gravis

Per trattare i sintomi della miastenia, si utilizzano i farmaci inibitori dell'acetilcolinesterasi, soprattutto il bromuro di piridostigmina (38,61).

Qualora la terapia sintomatica fosse insufficiente, si utilizzano farmaci immunosoppressori. Mentre per i pazienti con la forma oculare è sufficiente una terapia con corticosteroidi a basse dosi, nei pazienti con sintomi generalizzati si combinano corticosteroidi e azatioprina, al fine di limitare il dosaggio dei farmaci e così gli effetti collaterali. Immunosoppressori di seconda linea sono il micofenolato mofetile, la ciclosporina ed il rituximab (61).

Le esacerbazioni più severe vengono trattate con la somministrazione endovenosa di immunoglobuline e/o la plasmateresi; se nessuna delle due è efficace, si somministrano steroidi ad alte dosi. Immunoglobuline e plasmateresi si usano anche per la crisi miastenica (38,61)

Nella EOMG, spesso associata ad iperplasia timica, è raccomandata la timectomia, che si rende efficace dopo qualche mese. La sua efficacia nelle forme associate a timoma è meno prevedibile, ma è comunque raccomandata con significato oncologico (61,66).

1.7.7. Miastenia gravis e fatica

Nei pazienti con miastenia gravis, la fatica ha prevalenza del 42-82% (67) e tipicamente si manifesta già dall'esordio della malattia (62).

Il danno a carico della placca neuromuscolare e, nelle forme più severe, l'atrofia muscolare, si traducono nella fluttuazione della forza caratteristica dei pazienti miastenici. La forza può essere ampiamente influenzata dalla temperatura, dal livello di attività fisica e dai fattori che scompensano la malattia, tra cui: infezioni respiratorie virali, ipo- e iper-tiroidismo, ciclo mestruale e gravidanza, stress emotivo, farmaci che interagiscono con la giunzione neuromuscolare (62).

Inoltre, a livello centrale si innescano dei processi fisiopsicologici che favoriscono l'esaurimento delle energie fisiche e mentali, probabilmente in modo finalizzato a sopprimere l'attività fisica, cosicché il muscolo sia risparmiato da un'ulteriore usura. Tuttavia, la riduzione dell'attività fisica, se protratta, porta a delle ripercussioni negative sulla massa muscolare e sulla forza, instaurandosi così un circolo vizioso. Anche la depressione e la bassa qualità di vita partecipano a ridurre il livello di attività fisica (19,67).

La letteratura ha valutato la correlazione con molte altre variabili, inclusi il titolo anticorpale e la presenza di comorbidità autoimmuni, fornendo risultati talvolta contrastanti (35,68,69).

Fan et al (70), su un campione di 69 pazienti, hanno riscontrato una prevalenza dell'81% per la fatica, evidenziando delle associazioni con la depressione, la qualità di vita e la severità della malattia.

La fatica è stata rilevata con l'FSS, che ha fornito un valore medio di 5.17 (SD: 0.84), che aumenta lungo le classi MGFA da 4.50 (SD: 0.64) a 5.38 (SD: 0.32). La qualità di vita è stata misurata con l'SF-36, il cui punteggio complessivo è stato mediamente di 58.89 (SD: 21.41); procedendo lungo le classi MGFA, ha assunto valori via via più bassi, da 78.73 (SD: 15.59) a 36.16 (SD: 8.16).

Nello studio di Alekseeva et al. (69), che ha arruolato 73 pazienti, l'FSS è risultato mediamente di 4.7 (SD: 1.8) e la prevalenza della fatica è risultata del 69.9%. Il punteggio medio del BDI-II era di 12 (SD: 7.9), quello dell'ESS 6.8 (SD: 3.7). L'FSS correlava sia con la depressione che con lo stadio della malattia, risultando significativamente maggiore solo nei pazienti con fenotipo generalizzato. L'FSS non correlava con lo score di sonnolenza, ma nei pazienti con grado eccessivo di fatica si sono riscontrati dei valori di sonnolenza maggiori. Infine, è degno di nota come il sesso femminile correlasse con le sottoscale cognitiva e psicosociale del FIS, una versione più estesa dell'MFIS, e come il debito di sonno correlasse con la sottoscala fisica.

Lo studio di Suzan et al. (71), condotto su 53 pazienti, ha confermato come la fatica sia significativamente maggiore solo nei pazienti con miastenia generalizzata, seppure in questo caso la sintomatologia fosse minima o assente.

La fatica correlava sia con la depressione (BDI-II=7.05, SD: 5.83), sia con la sonnolenza (ESS=3.18, SD: 2.93). Tuttavia, lo score sulla sonnolenza non differiva in modo significativo tra casi e controlli, a suggerire che questa variabile impatti sulla fatica solo in alcuni pazienti miastenici. Infine, si segnala che la fatica è risultata maggiore nelle donne rispetto agli uomini, ma non in modo significativo.

1.8. EPILESSIA

L'epilessia è una malattia caratterizzata dalla ricorrenza di crisi epilettiche, ovvero degli episodi parossistici caratterizzati da segni e sintomi di varia natura, determinati dall'attivazione anomala di uno o più circuiti neuronali (38,72,73).

1.8.1. Epidemiologia dell'epilessia

L'epilessia colpisce 4-12 persone ogni 1000 ed è una delle patologie neurologiche più frequenti in assoluto. Nei Paesi industrializzati, l'incidenza è minore, ma si attesta comunque a 40-70 casi ogni 100.000 persone all'anno; in Italia è di 17-30.000 casi all'anno (38,72).

La distribuzione dell'incidenza è bimodale, con un picco nei lattanti ed uno oltre i 70 anni. Non ci sono differenze di genere (38,73)

I fattori di rischio coincidono in larga misura con la possibile eziologia del disturbo, che l'International League Against Epilepsy categorizza come: strutturale (e.g. traumi cranici, tumori cerebrali, patologie neuro-degenerative, patologie cerebrovascolari), genetica, infettiva, metabolica, autoimmune, sconosciuta.

1.8.2. Fisiopatologia dell'epilessia

La comparsa di una crisi è determinata da uno squilibrio tra l'attività eccitatoria e l'attività inibitoria di un certo circuito neuronale. Questo imbalance si traduce in un feedback positivo sul circuito stesso, che si attiva in modo eccessivo, ipersincrono ed oscillatorio. Questi network sono in grado di passare dalla modalità di scarica normale ad una modalità di scarica epilettogena (38,72,74).

1.8.3. Clinica dell'epilessia

Le crisi epilettiche sono eventi improvvisi e transitori, che possono esordire a qualsiasi età e tendono a ripetersi con caratteristiche analoghe (38). È pertanto una malattia cronica con cui il paziente deve convivere spesso tutta la vita e anche se vi è un ottimo controllo delle crisi, i farmaci devono essere assunti continuativamente per moltissimi anni.

Qualora una crisi perduri per oltre 20 minuti o qualora si susseguano per oltre 30 minuti delle crisi ravvicinate senza pieno recupero delle funzioni neurologiche, si parla di stato di male epilettico (73). Questo quadro, che rappresenta un'urgenza medica, può provocare delle lesioni permanenti o addirittura il decesso.

Oltre alle crisi, più della metà di questi pazienti presenta una o più comorbidità, psichiatriche e/o somatiche. Questo dato è riconducibile agli effetti collaterali della farmacoterapia, alle crisi stesse ed ai fattori genetici responsabili dell'epilessia (72).

Le comorbidità, il fattore eziologico responsabile dell'epilessia e l'epilessia in sé determinano una mortalità 2-3 volte maggiore rispetto alla popolazione generale. L'epilessia si associa a questa mortalità prematura sia in modo indiretto (e.g. suicidio, polmonite ab ingestis) sia in modo diretto, ovvero per effetto delle crisi (e.g. asfissia, incidenti), di uno stato di male o di una morte improvvisa (38,72).

1.8.4. Classificazione delle epilessie

Nella pratica neurologica generale, la classificazione più utilizzata è quella dell'ILAE, revisionata nel 2017. L'epilessia può essere inquadrata su tre livelli: tipo di crisi, tipo di epilessia e, se individuabile, sindrome epilettica. Inoltre, il quadro clinico dev'essere caratterizzato anche in relazione all'eziologia del disturbo ed alla presenza di comorbidità (75).

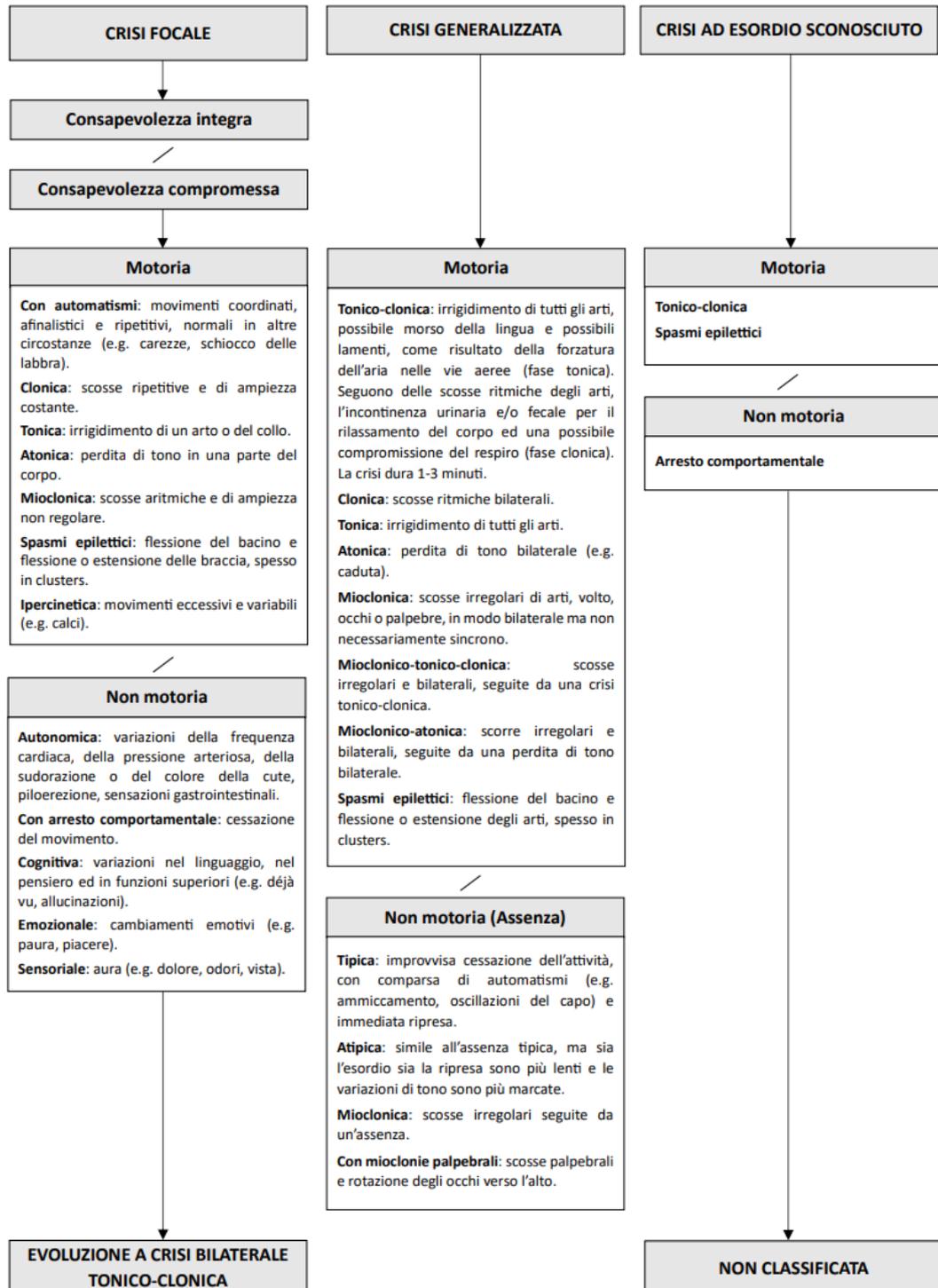
Come riportato nell'immagine 4, le crisi vanno classificate innanzitutto in base alla semeiologia dell'esordio, come segue: focale, generalizzata, sconosciuta o inclassificata.

Il tipo di epilessia viene stabilito perlopiù clinicamente, ma possono fungere da supporto anche l'anamnesi familiare e le evidenze strumentali. Si distinguono: epilessia generalizzata, epilessia focale (unifocale o multifocale), epilessia combinata generalizzata e focale, epilessia di tipo sconosciuto (75,76).

Le sindromi epilettiche sono delle associazioni di specifiche caratteristiche elettro-cliniche, spesso accompagnate da evidenze che suggeriscono una certa eziologia (77). I fattori che contribuiscono all'individuazione di una certa sindrome includono: tipo di crisi, età all'esordio, remissione, triggers, variazioni circadiane,

deficit cognitivi, comorbidità, storia familiare, reperti elettroencefalografici e di imaging, genetica (76). Questo tipo di diagnosi si accompagna ad implicazioni prognostiche e terapeutiche.

Immagine 4. Classificazione e descrizione delle crisi epilettiche (75,76).



1.8.5. Diagnosi di epilessia

Si può porre diagnosi di epilessia con uno dei seguenti criteri (73,75):

- Due crisi non provocate, distanziate di almeno 24 ore l'una dall'altra;
- Una crisi non provocata, associata ad evidenze elettroencefalografiche oppure di imaging che determinino un rischio di ricorrenza nei successivi 10 anni pari almeno al 60%;
- Diagnosi di sindrome epilettica.

È importante raccogliere una descrizione accurata dell'accaduto, basandosi sul racconto dei testimoni e su videoregistrazioni, se disponibili; vanno esclusi gli eventi parossistici di altra natura (psicogeni, sincopi) e le cause di crisi provocate. Alla diagnosi può essere di aiuto un EEG (basale o da deprivazione di sonno, corredato di procedure scatenanti come la stimolazione luminosa e l'iperventilazione) e per escludere o confermare cause strutturali la RMN cerebrale o, se controindicata, una TC (78).

1.8.6. Terapia dell'epilessia

I farmaci antiepilettici sono numerosi e molti di essi possono essere utilizzati sia per le forme generalizzate che per le forme focali. La terapia va individualizzata, in relazione a: tipo di crisi, sindrome epilettica, età, sesso, prospettiva di gravidanza, tollerabilità, comorbidità ed interazioni farmacologiche (72).

È preferibile utilizzare un solo farmaco antiepilettico, sostituendolo con un altro qualora le crisi persistano. Se la monoterapia rimane inefficace, si possono associare più farmaci. Se non compaiono crisi da almeno 2-3 anni, si può essere considerare la sospensione della terapia (78).

Se l'epilessia è farmaco-resistente, si può ricorrere alla chirurgia. L'indicazione all'intervento richiede un complesso studio che localizzi con precisione la zona epilettogena (e.g. test neuropsicologici, RMN funzionale, PET, trattografia) e che valuti al tempo stesso i rischi ed i potenziali vantaggi della procedura (72).

1.8.7 Epilessia e fatica

Nei pazienti con epilessia, la fatica ha una prevalenza del 29.5-66.7% (79-82).

Questo campo di ricerca non è molto florido, se paragonato alle conoscenze maturate negli altri contesti patologici (83). Infatti, non sono ancora del tutto chiare le relazioni tra lo sviluppo della fatica e molte delle variabili intrinseche alla malattia, come il tipo delle crisi o la farmacoterapia (84-87).

La fatica può essere imputata in larga misura ai deficit cognitivi che si possono riscontrare nei pazienti epilettici. Questi deficit dipendono, nel caso specifico, anche dal tipo di strutture cerebrali coinvolte nel corso della crisi. Ad esempio, l'epilessia del lobo temporale determina spesso un'alterazione della memoria anterograda, a causa del coinvolgimento dell'ippocampo; in modo analogo, nei pazienti con sindromi di epilessia generalizzata ricorrono deficit di attenzione e delle funzioni esecutive dovuti all'interessamento dei circuiti talamo-corticali.

L'attività di tipo epilettico, infatti, potrebbe alterare i processi di potenziamento a lungo-termine, sia quando si manifesta con una crisi sia nell'intervallo tra le crisi (83).

Il mancato controllo delle crisi si può ripercuotere sulla funzione cognitiva anche indirettamente, dato che influenza l'umore e la sfera del sonno (88-92).

Questo porta all'instaurarsi di un circolo vizioso, sostenuto dalla nota capacità della deprivazione di sonno di abbassare la soglia epilettogena (83).

Inoltre, è stato supposto che anche la depressione e la fatica possano fungere da trigger per le crisi. Si ritiene che il principale sistema implicato nelle relazioni, bidirezionali, tra la comparsa delle crisi e la presenza di depressione o fatica sia l'asse ipotalamo-ipofisi-surrene, il quale orchestra la risposta alle situazioni stressanti. Infatti, l'asse ipotalamo-ipofisi-surrene risulta iperattivo sia nei pazienti con epilessia, nei quali potrebbe determinare alcune alterazioni a carico del lobo frontale e dell'ippocampo, sia nei pazienti depressi ed in quelli con sindrome di fatica cronica (83).

Si ricordi, inoltre, che il funzionamento dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene potrebbe essere influenzato anche dai disturbi del sonno, dato che segue una ritmicità circadiana (1.3.3. Depressione, sonno, dolore e fatica).

Infine, oltre alla frequenza delle crisi, alla depressione ed ai disturbi del sonno, le funzioni cognitive sopracitate potrebbero venire alterate dalla farmacoterapia antiepilettica; uno studio condotto su pazienti in età pediatrica, infatti, ha evidenziato un miglioramento delle funzioni cognitive a seguito della sospensione del farmaco. In particolare, sembrerebbe che i farmaci che agiscono sul sistema GABAergico causino un maggior livello di fatica rispetto a quelli che agiscono a livello dei canali del sodio. Il farmaco più spesso associato alla fatica è il levetiracetam (83).

Gli effetti della farmacoterapia potrebbero dipendere anche dal suo impatto sulla qualità del sonno, seppure questa caratteristica dipenda fortemente dal tipo di farmaco considerato; infatti, alcuni farmaci migliorano la qualità del sonno, mentre altri la peggiorano (e.g. levetiracetam) (83,92).

In uno studio condotto da Çillier et al (93) su 75 pazienti, l'FSS ha avuto un punteggio medio pari a 4.01 (SD: 1.60) e la prevalenza della fatica è risultata del 60%. La depressione aveva una prevalenza del 74.7%, con un punteggio medio al BDI-II pari a 14.8 (SD: 7.6); la sonnolenza era presente nel 24% dei pazienti, con un punteggio medio al ESS pari a 6.8 (SD: 4.2).

L'FSS correlava positivamente con la frequenza delle crisi e non con lo score dei disturbi del sonno; tuttavia, nei pazienti con qualità del sonno insufficiente, si è riscontrato un livello di fatica maggiore

Nello studio di Yan et al. (82), condotto su 105 pazienti di un centro terziario, la prevalenza della fatica è risultata pari al 29.5%, a fronte di un punteggio FSS medio di 3.08 (SD: 1.70).

La severità della fatica correlava con la depressione e la qualità del sonno, ma in questo caso non correlava con il grado di sonnolenza diurna, la frequenza delle crisi ed il numero di farmaci antiepilettici assunti.

Nello studio di Kwon et al (92), che ha arruolato 270 pazienti, l’FSS ha restituito un valore medio pari a 3.1 (SD: 1.5) e correlava con depressione, qualità del sonno e qualità di vita.

Anche in questo caso, il controllo delle crisi non è risultato un predittore dell’FSS. Tuttavia, poiché i pazienti con epilessia incontrollata sono gli unici in cui la severità della fatica era significativamente maggiore rispetto a quella dei controlli e poiché questi pazienti avevano una peggiore qualità del sonno rispetto agli altri, gli autori ipotizzano che la frequenza delle crisi si associ al FSS in modo indiretto, per mezzo del suo impatto sulla qualità del sonno.

Nemmeno il numero di farmaci antiepilettici assunti è risultato correlato allo score FSS, benché la fatica fosse significativamente maggiore nei pazienti in politerapia; parimenti, anche questa variabile potrebbe associarsi alla fatica in modo indiretto, influenzando la qualità del sonno.

Relativamente alla qualità di vita, lo studio di Gutter et al. (94) ha sottoposto 119 pazienti all’SF-36. Le varie sottoscale hanno restituito un punteggio compreso tra 60.0 (IQR 1°;3°: 45;75) e 87.5 (IQR 1°;3°: 62.5;100.0).

1.9. EMICRANIA

L'emicrania è un comune disturbo caratterizzato da attacchi di cefalea di intensità moderata-severa accompagnata o meno da altri sintomi sistemici o neurologici.

1.9.1. Epidemiologia dell'emicrania

Nei Paesi Occidentali, l'emicrania ha una prevalenza del 12%. I pazienti con emicrania cronica rappresentano l'8% della popolazione emicranica ed il 2% della popolazione generale (38,95,96). La maggior parte dei pazienti ha un'età compresa tra i 25 ed i 55 anni, seppure nella metà dei casi l'esordio occorra prima dei 20 anni, e nelle donne è tre volte più frequente rispetto agli uomini (38,97).

La patogenesi è legata ad una predisposizione poligenica, oltre all'intervento di fattori ambientali quali: cambiamenti ormonali, disturbi del ritmo sonno-veglia, stress, patologie respiratorie o cardiovascolari, stimoli sensoriali (luci, odori, suoni), assunzione di determinati cibi e/o astinenza da alcune sostanze. Sono state riconosciute delle associazioni con 38 loci genici, espressi nel tessuto gastrointestinale ed in quello vascolare (38,97–100).

1.9.2. Fisiopatologia

La comparsa dell'attacco emicranico sembrerebbe favorita dalla disfunzione di networks che connettono il talamo alla corteccia o ai nuclei monoaminergici sottocorticali. Il coinvolgimento di alcune strutture che sono connesse al lobo limbico (e.g. ipotalamo, area tegmentale ventrale) spiega la suscettibilità degli attacchi alle variazioni omeostatiche, oltre a determinare sintomi psicologici, cognitivi e risposte autonome; l'attivazione della sostanza grigia periacqueduttale, del locus coeruleus e del nucleo dorsale del rafe, invece, amplifica la risposta agli stimoli sensoriali, oltre a modulare l'eccitabilità corticale, il flusso cerebrale e la nocicezione del sistema trigeminale (95,97).

La fase cefalalgica è caratterizzata da un'iperattivazione della via sensitiva trigeminale, che innerva aree sensibili al dolore quali: vasi cerebrali, vasi piali, seni venosi durali, dura madre, periostio, muscoli pericranici e occhio; la

distribuzione di queste fibre spiega la comparsa di dolore a livello nucale, fronto-temporale e periorbitario.

La trasmissione dei segnali nocicettivi è fortemente mediata da CGRP e PACAP-38, due molecole pro-infiammatorie. A livello cerebrale, inducono vasodilatazione e modulano la trasmissione glutammatergica; a livello meningeale, favoriscono la vasodilatazione dei vasi piali e la degranolazione mastocitaria, accentuando l'attivazione dei nocicettori meningeali a tal punto da renderli responsivi anche a stimoli fisiologici come le pulsazioni della pressione arteriosa (38,95,101).

La cronicizzazione dell'emicrania è legata ad un processo di sensibilizzazione centrale che aumenta la sensibilità ai triggers. Questo fenomeno si associa a disfunzioni, anche nella fase inter-ictale, della via trigeminale, del sistema autonomico, del talamo e delle vie discendenti di controllo del dolore. Sono stati riconosciuti alcuni fattori di rischio di cronicizzazione, tra cui: frequenza degli attacchi, abuso di farmaci anti-emicranici, controllo inefficace degli attacchi, allodinia, obesità, stress, depressione, sesso femminile, traumi cranici (95,99).

1.9.3. Clinica

Nel corso dell'attacco emicranico, si susseguono tre fasi (95,96):

- Fase prodromica: inizia ore o giorni prima della comparsa del dolore. I sintomi più comuni sono fatica, difficoltà a concentrarsi e rigidità cervicale. Possono comparire anche ansia, depressione, sonnolenza, fotofobia, lacrimazione, sbadigli, craving, poliuria, nausea, diarrea.
- Cefalea: nella maggior parte dei casi, il dolore raggiunge il picco in un'ora e dura 24 ore. Ha un'intensità moderata-severa e solitamente è pulsante e unilaterale, pur potendo cambiare lato tra attacchi diversi o nel corso dello stesso attacco; è accentuata dall'attività fisica e dal movimento del capo. Spesso si associa a dolore cervicale, fotofobia, fonofobia, osmofobia, vertigini, sintomi visivi, allodinia, nausea, vomito, diarrea.

- Fase postdromica: questa fase compare nell'80% dei pazienti, con sintomi tanto più intensi e prolungati quanto più intenso è stato il dolore, tipicamente con durata inferiore alle 12 ore. I sintomi più comuni sono la fatica, la difficoltà a concentrarsi, fotofobia, irritabilità, nausea.

Nel 30% dei pazienti compare una fase di aura emicranica, la quale insorge spesso, ma non necessariamente, prima della cefalea, durando per 5-60 minuti.

Nel 90% dei casi si tratta di sintomi visivi (e.g. scotomi, fopsie), ma sono piuttosto comuni anche i sintomi sensitivi (e.g. parestesie) e le disfunzioni del linguaggio (95).

1.9.4. Classificazione delle emicranie

Sulla base della frequenza con cui ricorrono, l'emicrania è definita (96):

- Episodica a bassa frequenza: emicrania per meno di 8 giorni/mese;
- Episodica ad alta frequenza: cefalea per 10-14 giorni/mese;
- Emicrania cronica: cefalea per oltre 15 giorni/mese, di cui almeno 8 segnati da emicrania.

Dal punto di vista fenotipico, l'emicrania viene suddivisa principalmente tra le forme con aura e quelle senza aura (102).

Tabella 2: Classificazione dell'emicrania (102)

1.1 Emicrania senza aura	1.4 Emicrania cronica
1.2 Emicrania con aura	1.4.1 Stato emicranico
1.2.1 Emicrania con aura tipica	1.4.2 Aura persistente senza infarto
1.2.1.1 Aura tipica con cefalea	1.4.3 Infarto emicranico
1.2.1.2 Aura tipica senza cefalea	1.4.4 Epilessia indotta dall'aura emicranica
1.2.2 Emicrania con aura troncoencefalica	1.5 Probabile emicrania
1.2.3 Emicrania emiplegica	1.5.1 Probabile emicrania senza aura
1.2.3.1 Emicrania emiplegica familiare (FHM)	1.5.2 Probabile emicrania con aura
1.2.3.1.1 Emicrania emiplegica familiare tipo 1 (FHM1)	1.6 Sindromi episodiche che possono essere associate all'emicrania
1.2.3.1.2 Emicrania emiplegica familiare tipo 2 (FHM2)	1.6.1 Disturbo gastrointestinale ricorrente
1.2.3.1.3 Emicrania emiplegica familiare tipo 3	1.6.1.1 Sindrome del vomito ciclico
1.2.3.1.4 Emicrania emiplegica familiare, altri loci	1.6.1.2 Emicrania addominale
1.2.3.2 Emicrania emiplegica sporadica (SHM)	1.6.2 Vertigine parossistica benigna
1.2.4 Emicrania retinica	1.6.3 Torcicollo parossistico benigno

1.9.5. Diagnosi di emicrania

Se la clinica è suggestiva di emicrania e non si riscontrano anomalie all'esame obiettivo neurologico, che potrebbero suggerire un'origine secondaria del disturbo, non sono necessarie indagini di imaging (96).

Per la diagnosi di emicrania senza aura sono necessari almeno 5 attacchi con le seguenti caratteristiche (102):

- La cefalea dura 4-72 ore (non trattata o trattata senza successo);
- La cefalea presenta almeno 2 delle seguenti caratteristiche: localizzazione unilaterale, dolore di tipo pulsante, intensità media-forte, aggravata da o limitante le attività fisiche di routine;
- Almeno 1 dei seguenti: nausea e/o vomito, fotofobia e fonofobia.

Per la diagnosi di emicrania con aura sono necessari almeno 2 attacchi, così descritti (102):

- 1 o più dei seguenti sintomi dell'aura, completamente reversibili: visivi, sensitivi, parola/linguaggio, motori, del tronco encefalico, retinici;
- Almeno 3 delle seguenti caratteristiche dell'aura: almeno un sintomo si sviluppa gradualmente in ≥ 5 minuti, due o più sintomi in successione, ogni sintomo dura 5-60 minuti, almeno un sintomo è unilaterale, almeno un sintomo è positivo, entro 60 minuti insorge la cefalea.

1.9.6 Terapia dell'emicrania

Per trattare in acuto il dolore di intensità lieve o moderata, si utilizzano semplici analgesici come i FANS. Per gli episodi di dolore moderato o severo, i farmaci di prima linea sono i triptani; se questi non sono tollerati o non sono efficaci, si può utilizzare la diidroergotamina.

Per ridurre la frequenza degli attacchi, ma anche la loro intensità e la loro durata, vi sono numerosi farmaci a disposizione (e.g. mAb anti-CGRP, topiramato, propranololo, amitriptilina, gapapentin, citrato di magnesio), ma anche le terapie comportamentali hanno dimostrato una buona efficacia (e.g. terapia cognitivo-comportamentale, biofeedback).

Altre strategie terapeutiche, adottate per la gestione acuta del dolore o per il trattamento profilattico, includono l'iniezione di tossina botulinica o di anestetici locali e l'utilizzo di varie tecniche di neuro-stimolazione (95,96).

1.9.7 Emicrania e fatica

Nei pazienti con emicrania, i dati sulla prevalenza della fatica sono pochi e contrastanti, anche perché i vari studi hanno svolto un campionamento eterogeneo (103). Nel corso dei prodromi la fatica compare con una frequenza del 30-50%, nel corso dell'aura del 2.8-6.1% e nella fase postdromica del 64-70.2% (103-105). La fatica, insieme alle modificazioni dell'umore e della funzione cognitiva, domina sia la sintomatologia prodromica che quella postdromica. Questa somiglianza tra le due fasi suggerisce come i sintomi di carattere non doloroso formino un continuum che perdura per tutto l'attacco, seppur durante la fase algica diventi meno evidente (103).

La depressione e l'insonnia sono tra i maggiori predittori della fatica in questi pazienti, ma sono state osservate delle associazioni con l'età giovanile, il sesso femminile e l'ansia (103).

Infine, hanno potere predittivo anche alcune variabili intrinseche all'emicrania, quali: frequenza degli attacchi, cronicizzazione del disturbo, intensità della cefalea (103). A sua volta, la fatica rappresenta un trigger per la cefalea, sostenendo un circolo vizioso (106).

I network che connettono gangli della base, talamo e corteccia possono indurre delle reazioni cognitive, emotive ed autonome in risposta a condizioni dolorose di qualsiasi natura. Tuttavia, gli attacchi emicranici presentano alcune peculiarità che suggeriscono il coinvolgimento di ulteriori meccanismi nel determinare la fatica. Infatti, ancor prima della fase algica, risultano attive alcune regioni cerebrali che non sono incluse tra i principali sistemi deputati all'integrazione degli stimoli nocicettivi (107).

In particolare, come discusso in precedenza (1.9.2 Fisiopatologia dell'emicrania), si riconosce l'attivazione di molteplici elementi del sistema meso-cortico-limbico, quali la corteccia cingolata, la corteccia prefrontale, la corteccia orbitofrontale, l'amigdala, il talamo, il caudato ed il nucleo dorsale del rafe.

Il talamo potrebbe partecipare alla comparsa della fatica anche in virtù delle sue connessioni accentuate con il lobo occipitale (e.g. cuneo), soprattutto negli emicranici con aura; nonostante queste strutture siano deputate soprattutto alla visione, ne è stato riconosciuto un ruolo nelle patogenesi della depressione e della demenza a corpi di Lewy (107).

Ad ogni modo, l'attivazione precoce di queste strutture potrebbe giustificare lo sviluppo di deficit dell'umore e di deficit dell'attenzione in modo indipendente dalla presenza dolore, fungendo da substrato per la comparsa della fatica.

Il ruolo del nucleo dorsale del rafe può essere imputato anche alla regolazione del ciclo sonno-veglia (107).

In uno studio di Seo e Park (103) su 226 pazienti, il punteggio medio dell'FSS è stato di 3.6 (SD: 1.5) e la prevalenza della fatica è risultata pari al 59% (valore soglia ≥ 3.22).

L'FSS correlava positivamente con la depressione e la severità della cefalea ed in senso inverso con l'età. Inoltre, la presenza di fatica è risultata associata alla sonnolenza diurna ed alla disabilità arrecata dalla patologia (MIDAS).

Nello studio di Lucchesi et al. (108), su 150 pazienti, i pazienti con emicrania cronica hanno riferito un grado di fatica maggiore rispetto ai pazienti con emicrania episodica (FSS=4.21, SD: 1.80 vs FSS=3.13, SD: 1.63) ed è stata riconosciuta una correlazione positiva tra lo score FSS e la frequenza degli attacchi emicranici.

Lo studio di Seidel et al. (109) ha reclutato 380 partecipanti, suddivisi sulla base della frequenza degli attacchi. Nei pazienti con emicrania per almeno 8 giorni al mese la prevalenza della fatica era del 39.1% (FSS=3.63, SD: 1.27), per quelli con

attacchi per 5-7 giorni/mese era del 37.3% (FSS=3.54, SD: 1.31) e per quelli con attacchi per 1-4 giorni/mese era del 33.8% (FSS=3.47, SD: 1.21).

Né la fatica, né la sonnolenza hanno differito significativamente tra questi gruppi, mentre il livello della depressione ha seguito una chiara correlazione con il numero di attacchi. Inoltre, i pazienti depressi hanno mostrato valori significativamente maggiori di fatica rispetto a quelli non depressi (FSS=4.06, SD: 1.28 vs FSS=3.16, SD: 1.07).

Nel campione di Seidel et al. il punteggio medio dell'ESS era compreso tra 7.8 (SD: 3.6) e 8.0 (SD: 4.0), raggiungendo una prevalenza del 32.6-34.8%. Nel lavoro di Seo e Park ed in quello di Lucchesi et al. si è attestato a valori più bassi, pari rispettivamente a 6.1 (SD: 4.2) e 5.5 (SD: 3.8).

In uno studio di Mercante et al. (110) condotto su pazienti con emicrania cronica, il BDI-II ha restituito un punteggio medio di 21.0 (SD: 10.7), indicando per la depressione una prevalenza del 85.5%; nel lavoro di Seidel et al., in cui è stato utilizzato un test diverso, la depressione aveva una prevalenza del 33.3-46.4%.

Passando alla qualità di vita, Magnusson et al. (111) hanno somministrato l'SF-36 a 159 pazienti che presentavano in media 24 giorni di emicrania al mese. Le sottoscale del questionario hanno restituito dei punteggi compresi tra 41.03 (SD: 17.63) e 79.01 (SD: 18.17).

2. OBIETTIVO DELLO STUDIO

Lo scopo dello studio in oggetto è valutare le caratteristiche della fatica in malattie neurologiche croniche diverse ed in particolare nella sclerosi multipla, nella miastenia gravis, nell'epilessia e nell'emicrania cronica, utilizzando i medesimi test.

Si indaga se tra queste popolazioni sussistano differenze o similitudini nell'insorgenza della fatica e si valuta quale effetto possano avere diverse variabili cliniche potenzialmente associate.

3. MATERIALI E METODI

Lo studio è stato condotto in ottemperanza alla normativa italiana, alla Dichiarazione di Helsinki, alla Good Clinical Practice (GCP) e al protocollo. In particolare, il riferimento normativo è rappresentato dal D.L.vo n.211 del 24/06/2003, DM 17/12/2004 sugli studi no profit, DM 20 marzo 2008. Lo studio è stato approvato dal comitato etico dell'Azienda Sanitaria AULSS2-Marca Trevigiana in data 01/19/2023.

Il disegno dello studio è di tipo longitudinale prospettico e retrospettivo.

3.1 POPOLAZIONE

Nello studio sono stati inclusi 25 pazienti con diagnosi di sclerosi multipla, 25 pazienti con diagnosi di miastenia gravis generalizzata, 25 pazienti con diagnosi di epilessia e 25 pazienti con diagnosi di emicrania episodica ad alta frequenza o di emicrania cronica.

Le diagnosi di sclerosi multipla rispetta i criteri di McDonald come revisionati nel 2017, le diagnosi di epilessia la revisione del 2017 della Classificazione delle Epilessie della ILAE e le diagnosi di emicrania la terza edizione della Classificazione Internazionale delle Cefalee della IHS. La diagnosi di miastenia si basa sulla presenza di almeno 2 tra i seguenti criteri: clinica tipica con fatica e faticabilità con lo sforzo e recupero con il riposo, risposta ai farmaci anticolinesterasici, presenza di anticorpi anti-recettore dell'acetilcolina o anti-MuSK, positività all'EMG con stimolazione ripetitiva o a singola fibra.

Sono stati esclusi tutti i pazienti con diagnosi non certa rispetto ai criteri sopracitati, i pazienti con punteggio Barthel Index Code > 0, i pazienti con comorbidità che potessero rappresentare un fattore confondente rispetto alla fatica ed i pazienti che non abbiano dato consenso scritto allo studio.

I pazienti sono stati reclutati dall'U.O.C. di Neurologia dell'ospedale Ca' Foncello di Treviso, al termine di una visita programmata oppure di una seduta programmata di terapia endovenosa, presso i rispettivi ambulatori: Ambulatorio Sclerosi Multipla, Ambulatorio Miastenia e Sindromi Miasteniformi, Ambulatorio Epilessia, Ambulatorio Cefalea e Trattamento con Tossina Botulinica.

A tutti i pazienti eleggibili per lo studio è stato fornito un apposito foglio informativo, scritto con un linguaggio semplice, illustrando le finalità dello studio e le sue modalità di conduzione. L'adesione è stata volontaria con firma di apposito modulo di consenso informato e di consenso al trattamento dei dati personali in forma anonima ed aggregata, ai sensi del D.Lgs. 196/03 e al Regolamento europeo 2016/679.

3.2. CARATTERISTICHE ANALIZZATE

Per la raccolta dati è stato creato un database Excel. Al fine di garantire la tutela della privacy in accordo al D.Lgs 196/2003, al Regolamento europeo 2016/679 e alla Delibera n. 52 del 24 luglio 2008, a ogni paziente è stato associato un codice identificativo composto da una sigla facente riferimento alla patologia del paziente e da un numero crescente.

I pazienti sono stati caratterizzati clinicamente, utilizzando i medesimi test in tutte le categorie di pazienti. La partecipazione del paziente consisteva nello svolgimento di un test di camminata e nella compilazione di alcuni questionari, incluso un test cognitivo. Per favorire il reclutamento dei pazienti, alcuni questionari erano compilabili anche tramite un'apposita piattaforma telematica, entro qualche giorno dalla visita. Sono state raccolte le seguenti variabili:

- Fatica: sono stati utilizzati due questionari;
 - Fatigue Severity Scale (FSS): questionario autosomministrato composto da 9 items, che indaga modalità, severità e frequenza del sintomo, nonché il suo impatto sulla qualità di vita. Il punteggio totale ha un range di 0-7. Un punteggio ≥ 4 indica un grado eccessivo di fatica;
 - Modified Fatigue Impact Scale (MFIS): questionario autosomministrato composto da 21 items, da cui è possibile ricavare sia un punteggio globale sia dei punteggi differenziati per i domini cognitivo, fisico e psicosociale della fatica. Il punteggio totale ha un range di 0-84. Un punteggio ≥ 38 indica un grado eccessivo di fatica;

- Depressione: è stata utilizzata la seconda versione del Beck Depression Inventory (BDI-II), un questionario autosomministrato composto da 21 items. Il punteggio totale ha un range di 0-63. Un punteggio ≥ 11 indica la presenza di depressione di grado lieve, un punteggio ≥ 19 depressione di grado moderato o severo;
- Sonnolenza diurna: è stata utilizzata l'Epworth Sleepiness Scale (ESS), questionario autosomministrato composto da 10 items. Il punteggio ha un range di 0-24. Un punteggio ≥ 10 indica un'eccessiva sonnolenza diurna;
- Dolore: è stata utilizzata una Visual Analogue Scale (VAS) con punteggi compresi da 0 a 10, laddove 0 indica l'assenza di dolore e 10 il dolore più intenso;
- Qualità di vita: è stato utilizzato il Short Form Health Survey 36 (SF-36), un questionario autosomministrato composto da 36 items, che restituisce punteggi differenziati per più sottoscale (cambiamento di salute, funzionamento fisico, limitazioni dovute al funzionamento fisico, dolore, energia, funzionamento sociale, limitazioni dovute al funzionamento sociale, benessere emotivo, salute generale). Utilizzando questo test è pratica comune, seppur non standardizzata, ricavare un punteggio globale svolgendo la media aritmetica del punteggio delle singole sottoscale (112). Sia il punteggio globale che le singole sottoscale hanno un range di 0-100;
- Capacità cognitiva: è stato utilizzato il Montreal Cognitive Assessment (MOCA), un test cognitivo che analizza le funzioni visuospatiale/esecutiva, denominazione, memoria, attenzione, linguaggio, astrazione, richiamo differito e orientamento. Il punteggio ha un range di 0-30, che considera un punto aggiuntivo in caso di meno di 12 anni di scolarizzazione. Un punteggio ≥ 26 indica una funzione cognitiva normale;
- Debolezza fisica: è stato svolto il Six Minute Walking Test (6MWT), per l'esecuzione del quale esistono delle linee guida. Più precisamente, il paziente veniva fatto camminare per un tempo di 6 minuti lungo una distanza rettilinea di 6 metri, cercando di percorrere la maggior distanza possibile senza trasformare la marcia in una corsa; era consentita la possibilità di fermarsi temporaneamente. I valori di riferimento sono stati

scelti basandosi su una review di Salbach et al. (2014) e sono differenziati per età e sesso, come riportato nella Tabella 3 (113);

- Disabilità: sono stati utilizzati degli indici specifici per le quattro patologie;
 - Sclerosi multipla: è stata utilizzata l'Expanded Disability Status Scale (EDSS), che si basa sull'integrità delle diverse funzioni del sistema nervoso, valutate all'esame obiettivo. Il range è di 0-10;
 - Miastenia gravis: è stato utilizzato il Myasthenia Gravis Impairment Index (MGII), che include un questionario autosomministrato, basato sulla sintomatologia miastenica, ed osservazioni ricavate dell'esame obiettivo. Il range è di 0-82;
 - Epilessia: sono stati considerate due variabili;
 - Numero di farmaci antiepilettici: 0, 1 \geq 2;
 - Frequenza delle crisi epilettiche: <1/anno, \geq 1/anno e <1/mese, \geq 1/mese e <1/settimana, \geq 1/settimana;
 - Emicrania: è stato utilizzato il Migraine Disability Assessment test (MIDAS), che è incentrato sulla frequenza e la severità degli attacchi emicranici. Include un questionario autosomministrato ed altre informazioni anamnestiche ricostruite insieme allo sperimentatore. Consente di stratificare la severità del disturbo in gradi da I a IV, a seconda che il punteggio sia 0-5, 6-10, 11-20 o \geq 21.

I seguenti dati sono stati raccolti in modo retrospettivo:

- Dati anagrafici:
 - Sesso;
 - Età;
 - Anni di educazione;
 - Stato civile: single, sposato/convivente, divorziato, vedovo;
 - Stato occupazionale: occupato, ritirato per età, ritirato per la patologia neurologica oggetto dello studio, disoccupato;
- Informazioni generali sulla malattia:

- Età di esordio dei sintomi;
- Durata della malattia;
- Comorbidità: è stato utilizzato il Charlson Comorbidity Index (CCI);
- Numero di farmaci in terapia: 0, 1, ≥ 2 .

Le immagini 5-16 riportano i questionari sopracitati.

Immagine 5: Fatigue Severity Scale (FSS)

NOME e COGNOME

FATIGUE SEVERITY SCALE (FSS)

Istruzioni: Qui di seguito troverà una serie di frasi relative al sintomo della fatica. Per fatica intendiamo senso di stanchezza, mancanza di energia o spossatezza totale. Legga attentamente le frasi riportate e, per ognuna di esse, scelga un numero da 1 a 7 (dove 1 esprime il completo disaccordo, mentre 7 esprime il completo accordo). Le risposte fornite devono riferirsi alle **ultime due settimane**. **Faccia una crocetta solo su una casella per ognuna delle frasi e non ometta nessuna risposta.**

		COMPLETAMENTE IN DISACCORDO					COMPLETAMENTE D'ACCORDO	
		1	2	3	4	5	6	7
1	Quando sono affaticato sono meno motivato	1	2	3	4	5	6	7
2	L'esercizio fisico mi affatica	1	2	3	4	5	6	7
3	Mi affatico facilmente	1	2	3	4	5	6	7
4	La fatica interferisce con la mia efficienza fisica	1	2	3	4	5	6	7
5	Spesso la fatica mi causa problemi	1	2	3	4	5	6	7
6	La fatica mi impedisce l'attività fisica prolungata	1	2	3	4	5	6	7
7	La fatica interferisce nello svolgimento di certi miei doveri e responsabilità	1	2	3	4	5	6	7
8	La fatica è uno dei tre sintomi più invalidanti per me	1	2	3	4	5	6	7
9	La fatica interferisce con la mia vita professionale, familiare e sociale	1	2	3	4	5	6	7

Immagine 6: Modified Fatigue Impact Scale (MFIS)

NOME e COGNOME

MODIFIED FATIGUE IMPACT SCALE (MFIS)

La seguente lista include delle affermazioni che descrivono gli effetti della fatica. Legga le affermazioni con attenzione e faccia un cerchio sul numero che meglio indica quanto spesso la fatica l'ha colpita in tal modo nelle ultime 4 settimane (se necessita di aiuto nel segnare le risposte, dica all'intervistatore il numero della risposta). Per favore, risponda a tutte le domande. Se non è sicuro di quale risposta segnare, scelga la prima che le viene in mente. Chieda all'intervistatore di spiegare qualsiasi frase o parola che non capisce.

A causa della mia fatica, nelle ultime 4 settimane:

		Mai	Raramente	A volte	Spesso	Quasi sempre
1.	Sono stato meno vigile.	0	1	2	3	4
2.	Ho avuto difficoltà a prestare attenzione per lunghi periodi di tempo.	0	1	2	3	4
3.	Ho avuto difficoltà a pensare lucidamente.	0	1	2	3	4
4.	Ho sono stato impacciato e scoordinato.	0	1	2	3	4
5.	Ho avuto una tendenza a dimenticare.	0	1	2	3	4
6.	Ho dovuto moderare la velocità nel corso delle attività quotidiane.	0	1	2	3	4
7.	Sono stato meno motivato a svolgere qualsiasi cosa richiedesse uno sforzo fisico.	0	1	2	3	4
8.	Sono stato meno motivato a partecipare ad attività	0	1	2	3	4
9.	Ho avuto delle limitazioni nel fare cose fuori di casa.	0	1	2	3	4
10.	Ho avuto dei problemi a mantenere uno sforzo fisico per tempi prolungati.	0	1	2	3	4
11.	Ho avuto difficoltà a prendere decisioni.	0	1	2	3	4
12.	Sono stato meno motivato a fare qualsiasi cosa richiedesse il pensare.	0	1	2	3	4
13.	Ho sentito i miei muscoli stanchi.	0	1	2	3	4
14.	Mi percepito del disagio dal punto di vista fisico.	0	1	2	3	4
15.	Ho avuto problemi a concludere dei compiti che richiedessero il pensare.	0	1	2	3	4
16.	Ho avuto difficoltà ad organizzare i miei pensieri mentre facevo cose a casa o a lavoro.	0	1	2	3	4
17.	Sono stato meno abile a completare dei compiti che richiedessero uno sforzo fisico.	0	1	2	3	4
18.	I miei pensieri si sono rallentati.	0	1	2	3	4
19.	Ho avuto difficoltà a concentrarmi.	0	1	2	3	4
20.	Ho limitato le mie attività fisiche.	0	1	2	3	4
21.	Ho necessitato di riposare più spesso o per periodi di tempo più lunghi.	0	1	2	3	4

Immagine 7: Beck Depression Inventory – II (BDI-II)

NOME e COGNOME

BECK DEPRESSION INVENTORY-II (BDI-II)

Istruzioni. Il presente questionario consiste di 21 gruppi di affermazioni. Per favore legga attentamente le affermazioni di ciascun gruppo. Per ogni gruppo scelga quella che meglio descrive come Lei si è sentito nelle *ultime due settimane (incluso oggi)*. Faccia una crocetta sul numero corrispondente all'affermazione da Lei scelta. Se più di una affermazione dello stesso gruppo descrive ugualmente bene come Lei si sente, faccia una crocetta sul numero più elevato per quel gruppo. Non scelga più di una affermazione per ciascun gruppo, incluse la domanda 16 ("Sonno") e la domanda 18 ("Appetito"). È importante sapere che non ci sono risposte giuste o sbagliate. Non sisoffermi troppo su ogni affermazione: la prima risposta è spesso la più accurata. Grazie.

1. Tristezza

- 0. Non mi sento triste.
- 1. Mi sento triste per la maggior parte del tempo.
- 2. Mi sento sempre triste.
- 3. Mi sento così triste o infelice da non poterlo sopportare.

2. Pessimismo

- 0. Non sono scoraggiato riguardo al mio futuro.
- 1. Mi sento più scoraggiato riguardo al mio futuro rispetto al solito.
- 2. Non mi aspetto nulla di buono per me.
- 3. Sento che il mio futuro è senza speranza e che continuerà a peggiorare.

3. Fallimento

- 0. Non mi sento un fallito.
- 1. Ho fallito più di quanto avrei dovuto.
- 2. Se ripenso alla mia vita riesco a vedere solo una serie di fallimenti.
- 3. Ho la sensazione di essere un fallimento totale come persona.

4. Perdita di piacere

- 0. Traggo lo stesso piacere di sempre dalle cose che faccio.
- 1. Non traggo più piacere dalle cose come un tempo.
- 2. Traggo molto poco piacere dalle cose che di solito mi divertivano.
- 3. Non riesco a trarre alcun piacere dalle cose che una volta mi piacevano.

5. Senso di colpa

- 0. Non mi sento particolarmente in colpa.
- 1. Mi sento in colpa per molte cose che ho fatto o che avrei dovuto fare.
- 2. Mi sento molto spesso in colpa.
- 3. Mi sento sempre in colpa.

6. Sentimenti di punizione

- 0. Non mi sento come se stessi subendo una punizione.
- 1. Sento che potrei essere punito.
- 2. Mi aspetto di essere punito.
- 3. Mi sento come se stessi subendo una punizione.

7. Autostima

- 0. Considero me stesso come ho sempre fatto
- 1. Credo meno in me stesso
- 2. Sono deluso di me stesso.
- 3. Mi detesto.

8. Autocritica

- 0. Non mi critico né mi biasimo più del solito.
- 1. Mi critico più spesso del solito.
- 2. Mi critico per tutte le mie colpe.
- 3. Mi biasimo per ogni cosa brutta che mi accade.

9. Suicidio

- 0. Non ho alcun pensiero suicida.
- 1. Ho pensieri suicidi ma non li realizzerei.
- 2. Sento che starei meglio se morissi.
- 3. Se mi si presentasse l'occasione, non esiterei ad uccidermi.

10. Pianto

- 0. Non piango più del solito.
- 1. Piango più del solito.
- 2. Piango per ogni minima cosa.
- 3. Ho spesso voglia di piangere ma non ci riesco.

11. Agitazione

- 0. Non mi sento più agitato o teso del solito.
- 1. Mi sento più agitato o teso del solito.
- 2. Sono così nervoso o agitato al punto che mi è difficile rimanere fermo.
- 3. Sono così nervoso o agitato che devo continuare a muovermi o fare qualcosa.

12. Perdita di interessi

0. Non ho perso interesse verso le altre persone o verso le attività.
1. Sono meno interessato agli altri o alle cose rispetto a prima.
2. Ho perso la maggior parte dell'interesse verso le altre persone o cose.
3. Mi risulta difficile interessarmi a qualsiasi cosa.

13. Indecisione

0. Prendo decisioni come sempre.
1. Trovo più difficoltà del solito nel prendere decisioni.
2. Ho molte più difficoltà nel prendere decisioni rispetto al solito.
3. Non riesco a prendere nessuna decisione.

14. Senso di inutilità

0. Non mi sento inutile.
1. Non mi sento valido e utile come un tempo.
2. Mi sento più inutile delle altre persone.
3. Mi sento completamente inutile su qualsiasi cosa.

15. Perdita di energia

0. Ho la stessa energia di sempre.
1. Ho meno energia del solito.
2. Non ho energia sufficiente per fare la maggior parte delle cose.
3. Ho così poca energia che non riesco a fare nulla.

16. Sonno

0. Non ho notato alcun cambiamento nel mio modo di dormire.
- 1a. Dormo un po' più del solito.
- 1b. Dormo un po' meno del solito.
- 2a. Dormo molto più del solito.
- 2b. Dormo molto meno del solito.
- 3a. Dormo quasi tutto il giorno.
- 3b. Mi sveglio 1-2 ore prima e non riesco a riaddormentarmi.

17. Irritabilità

0. Non sono più irritabile del solito.
1. Sono più irritabile del solito.
2. Sono molto più irritabile del solito.
3. Sono sempre irritabile.

18. Appetito

0. Non ho notato alcun cambiamento nel mio appetito.
- 1a. Il mio appetito è un po' diminuito rispetto al solito.
- 1b. Il mio appetito è un po' aumentato rispetto al solito.
- 2a. Il mio appetito è molto diminuito rispetto al solito.
- 2b. Il mio appetito è molto aumentato rispetto al solito.
- 3a. Non ho per niente appetito.
- 3b. Mangerei in qualsiasi momento

19. Concentrazione

0. Riesco a concentrarmi come sempre.
1. Non riesco a concentrarmi come al solito.
2. Trovo difficile concentrarmi per molto tempo.
3. Non riesco a concentrarmi su nulla.

20. Fatica

0. Non sono più stanco o affaticato del solito.
1. Mi stanco e mi affatico più facilmente del solito.
2. Sono così stanco e affaticato che non riesco a fare molte delle cose che facevo prima.
3. Sono talmente stanco e affaticato che non riesco più a fare nessuna delle cose che facevo prima.

21. Sesso

0. Non ho notato alcun cambiamento recente nel mio interesse verso il sesso.
1. Sono meno interessato al sesso rispetto a prima.
2. Ora sono molto meno interessato al sesso.
3. Ho completamente perso l'interesse verso il sesso.

Immagine 8: Epworth Sleepiness Scale (ESS)

NOME e COGNOME

EPWORTH SLEEPINESS SCALE (ESS)

Che probabilità ha di appisolarsi o di addormentarsi nelle seguenti situazioni, indipendentemente dalla sensazione di stanchezza?

La domanda si riferisce alle usuali abitudini di vita nell'ultimo periodo.
Qualora non si sia trovato di recente in alcune delle situazioni elencate sotto, provi ad immaginare come si sentirebbe.

Usi la seguente scala per scegliere il punteggio più adatto ad ogni situazione:

- 0 = non mi addormento mai
- 1 = ho qualche probabilità di addormentarmi
- 2 = ho una discreta probabilità di addormentarmi
- 3 = ho un'alta probabilità di addormentarmi

Situazioni

1 Seduto mentre leggo	<input type="text"/>
2 Guardando la TV	<input type="text"/>
3 Seduto, inattivo in un luogo pubblico (a teatro, ad una conferenza)	<input type="text"/>
4 Passeggero in automobile, per un'ora senza sosta	<input type="text"/>
5 Sdraiato per riposare nel pomeriggio, quando ne ho l'occasione	<input type="text"/>
6 Seduto mentre parlo con qualcuno	<input type="text"/>
7 Seduto tranquillamente dopo pranzo, senza avere bevuto alcoolici	<input type="text"/>
8 In automobile, fermo per pochi minuti nel traffico	<input type="text"/>
Somma	<input type="text"/>

Immagine 9a: Short Form Health Survey 36 (SF-36)

NOME e COGNOME

SHORT FORM HEALTH SURVEY-36 (SF-36)

1. In generale, direbbe che la sua salute è:

(indichi una casella)

Eccellente Molto buona Buona Passabile Scadente

2. Rispetto ad un anno fa, come giudicherebbe, ora la sua salute in generale?

(indichi una casella)

Decisamente migliore adesso rispetto ad un anno fa
 Un po' migliore adesso rispetto ad un anno fa
 Più o meno uguale rispetto ad un anno fa
 Un po' peggiore adesso rispetto ad un anno fa
 Decisamente peggiore adesso rispetto ad un anno fa

3. Le seguenti domande riguardano alcune attività che potrebbe svolgere nel corso di una qualsiasi giornata. La Sua salute La limita attualmente nello svolgimento di queste attività?

Se SI, fino a che punto?

(indichi per ogni domanda il numero 1,2 o 3)

	Si , mi limita parecchio	Si, mi limita parzialmente	No, non mi limita per nulla
a) Attività fisicamente impegnative, come correre, sollevare oggetti pesanti, praticare sport faticosi	1	2	3
b) Attività di moderato impegno fisico, come spostare un tavolo, usare l'aspirapolvere, giocare a bocce o fare un giro in bicicletta.	1	2	3
c) Sollevare o portare le borse della spesa.	1	2	3
d) Salire qualche piano di scale.	1	2	3
e) Salire un piano di scale.	1	2	3
f) Piegarsi, inginocchiarsi o chinarsi.	1	2	3
g) Camminare per un chilometro.	1	2	3
h) Camminare per qualche centinaia di metri.	1	2	3
i) Camminare per circa cento metri.	1	2	3
j) Farsi il bagno o vestirsi da soli.	1	2	3

Immagine 9b: Short-Form Health Survey 36 (SF-36)

4. Nelle ultime 4 settimane, ha riscontrato i seguenti problemi sul lavoro o nelle altre attività quotidiane a causa della Sua salute fisica?

Risponda SI o NO a ciascuna domanda.

(indichi per ogni domanda il numero 1 o 2)

	Si	No
a. Ha ridotto il tempo dedicato al lavoro o ad altre attività'	1	2
b. Ha reso meno di quanto avrebbe voluto.	1	2
c. Ha dovuto limitare alcuni tipi di lavoro o di altre attività'	1	2
d. Ha avuto difficoltà' nell'eseguire il lavoro o altre attività' (ad esempio ha fatto più fatica)	1	2

5. Nelle ultime 4 settimane, ha riscontrato i seguenti problemi sul lavoro o nelle altre attività quotidiane, a causa del Suo stato emotivo (quale sentirsi depresso o ansioso)?

Risponda SI o NO a ciascuna domanda.

(indichi per ogni domanda il numero 1 o 2)

	Si	No
Ha ridotto il tempo dedicato al lavoro o ad altre attività'	1	2
Ha reso meno di quanto avrebbe voluto	1	2
Ha avuto un calo di concentrazione sul lavoro o in altre attività	1	2

6. Nelle ultime 4 settimane in che misura la Sua salute fisica o il Suo stato emotivo hanno interferito con le normali attività sociali con la famiglia, gli amici, i vicini di casa, i gruppi di cui fa parte ?

(indichi una casella)

Per nulla Leggermente Un po' Molto Moltissimo

7. Quanto dolore fisico ha provato nelle ultime 4 settimane?

(indichi una casella)

Per nulla Molto lieve Lieve Moderato Forte Molto forte

8. Nelle ultime 4 settimane in che misura il dolore l'ha ostacolata nel lavoro che svolge abitualmente (sia in casa sia fuori casa)?

(indichi una casella)

Per nulla Molto poco Un po' Molto Moltissimo

Immagine 9c: Short-Form Health Survey 36 (SF-36)

9. Le seguenti domande si riferiscono a come si è sentito nelle ultime 4 settimane. Risponda a ciascuna domanda scegliendo la risposta che più si avvicina al Suo caso. Per quanto tempo nelle ultime 4 settimane ...

(indichi un numero per ogni domanda)

	Sempre	Quasi sempre	Molto tempo	Una parte del tempo	Quasi mai	Mai
a. Vivace brillante?	1	2	3	4	5	6
b. Molto agitato?	1	2	3	4	5	6
b. Così giù di morale che niente avrebbe potuto tirarla su?	1	2	3	4	5	6
c. Calmo e sereno?	1	2	3	4	5	6
d. Pieno di energie?	1	2	3	4	5	6
e. Scoraggiato e triste?	1	2	3	4	5	6
g. Sfinito?	1	2	3	4	5	6
e. Felice?	1	2	3	4	5	6
f. Stanco?	1	2	3	4	5	6

10. Nelle ultime 4 settimane, per quanto tempo la Sua salute fisica o il Suo stato emotivo hanno interferito nelle Sue attività sociali, in famiglia, con gli amici?

(indichi una casella)

Sempre Quasi sempre Una parte del tempo Quasi mai Mai

11. Scegli la risposta che meglio descrive quanto siano VERE o FALSE le seguenti affermazioni.

(indichi un numero per ogni affermazione)

	Certamente Vero	In gran parte vero	Non so	In gran parte falso	Certamente Falso
a. Mi pare di ammalarmi un po' più facilmente degli altri	1	2	3	4	5
b. La mia salute è come quella degli altri	1	2	3	4	5
c. Mi aspetto che la mia salute andrà peggiorando	1	2	3	4	5
d. Godo di ottima salute	1	2	3	4	5

Immagine 10: Dolore, Visual Analogue Scale (VAS)

NOME e COGNOME

VISUAL ANALOGUE SCALE (VAS)

Indicare con una crocetta su questa scala quanto è forte il dolore.

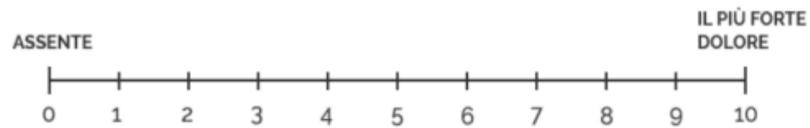


Tabella 3: Valori normali per il 6-Minute Walking Test, differenziati per età e sesso. Tratto da Salbach et al. (2014).

	Maschi	Femmine
20-29 anni*	1.39 m/s	1.34 m/s
30-39 anni	1.46 m/s	1.36 m/s
40-49 anni	1.41 m/s	1.38 m/s
50-59 anni	1.37 m/s	1.27 m/s
60-69 anni	1.27 m/s	1.24 m/s
70-79 anni*	1.18 m/s	1.13 m/s

Note: *Per i pazienti con età inferiore ai 20 anni o superiore ai 79 anni è stato considerato il cut-off della fascia d'età più vicina (20-29 anni e 70-79 anni, rispettivamente).

Immagine 11: Montreal Cognitive Assessment (MOCA)

MONTREAL COGNITIVE ASSESSMENT (MOCA)
- ITALIA -

NOME: _____
 Scolarità: _____ Data di nascita: _____
 Sesso: _____ DATA: _____

VISUOSPAZIALE / ESECUTIVO							PUNTI
	Copi Il cubo	Disegni un orologio (undici e dieci) (3 punti)					_____ / 5
DENOMINAZIONE							_____ / 3
							_____ / 3
MEMORIA	Leggere la lista di parole: il soggetto deve ripeterle. Fare le prime 2 prove di seguito e il "Richiamo" dopo 5 min.	Faccia	Velluto	Chiesa	Margherita	Rosso	0 punti
	1° prova						
	2° prova						
ATTENZIONE	Leggere la serie di cifre (una cifra / sec.) Il soggetto deve ripeterle in ordine inverso.	[] 2 1 8 5 4 [] 7 4 2					_____ / 2
Leggere la serie di lettere. Il soggetto deve dare un colpo con la mano sul tavolo ad ogni lettera "A". 0 punti se ≥ 2 errori.		[] F B A C M N A A G H L B A F A H D E A A A G A M O F A A B					_____ / 1
Sottrazione di 7 partendo da 100 per 5 volte. 4 o 5 sottrazioni corrette: 3 pt, 2 o 3 corrette: 2 pt, 1 corretta: 1 pt, 0 corrette: 0 pt.		[] 93	[] 86	[] 79	[] 72	[] 65	_____ / 3
LINGUAGGIO	Ripeta: So solo che oggi dobbiamo aiutare Giovanni. [] Il gatto si nascondeva sempre sotto il divano quando c'erano cani nella stanza. []						_____ / 2
Fluenza / In 1 minuto, nomini il maggior numero possibile di parole che iniziano con la lettera "F". [] (N ≥ 11 parole)							_____ / 1
ASTRAZIONE	Similitudini tra per es. banana / arancio = frutti; [] treno / bicicletta [] orologio / righello						_____ / 2
RICHIAMO DIFFERITO	Deve ricordarsi le parole SENZA AIUTO	Faccia []	Velluto []	Chiesa []	Margherita []	Rosso []	Punti solo per ripetizione SENZA AIUTO _____ / 5
Opzionale	AIUTO Categoria Seman. _____ Scelta multipla _____						
ORIENTAMENTO	[] Data [] Mese [] Anno [] Giorno [] Luogo [] Città						_____ / 6
© Z. Nasreddine. Traduzione a cura di A. Pirani, C. Tulpani, M. Neri. Versione 26 Luglio 2006 www.mocatest.org		Normale: ≥ 26 / 30		TOTALE _____ / 30			Aggiungere 1 punto se ≤ 12 anni di istruzione

Immagine 12: Expanded Disability Status Scale (EDSS)

NOME e COGNOME

EXPANDED DISABILITY STATUS SCALE (EDSS)

Punteggio EDSS	Caratteristiche cliniche
1-3,5	Paziente deambulante, ma sono presenti deficit neurologici evidenti in diversi sistemi funzionali (motorio, sensitivo, cerebellare, visivo, sfinterico) di grado lieve-moderato, con un impatto parziale sull'autonomia.
4	Paziente autonomo, deambulante senza aiuto e senza riposo, per circa 500 metri.
4,5	Paziente autonomo, con minime limitazioni dell'attività quotidiana. Deambulazione possibile, senza soste e senza riposo, per circa 300 metri.
5	Paziente non del tutto autonomo, con modeste limitazioni dell'attività completa quotidiana. Deambulazione possibile, senza soste e senza riposo, per circa 200 metri.
5,5	Paziente non del tutto autonomo, con evidenti limitazioni dell'attività quotidiana. Deambulazione possibile, senza soste e senza riposo, per circa 100 metri.
6	Paziente che necessita di assistenza saltuaria o costante da un lato per percorrere 100 metri senza fermarsi.
6,5	Paziente che necessita di assistenza bilaterale costante, per camminare 20 metri senza fermarsi.
7	Paziente non in grado di camminare per più di 5 metri, anche con aiuto, e necessita di sedia a rotelle, riuscendo però a spostarsi dalla stessa da solo.
7,5	Paziente che può muovere solo qualche passo. È obbligato all'uso della carrozzella, e può aver bisogno di aiuto per trasferirsi dalla stessa.
8	Paziente che è obbligato a letto non per tutta la giornata o sulla carrozzella. In genere, usa bene una o entrambe le braccia.
8,5	Paziente essenzialmente obbligato a letto. Mantiene alcune funzioni di autoassistenza, con l'uso abbastanza buono di una o entrambe le braccia.
9	Paziente obbligato a letto e dipendente. Può solo comunicare e viene alimentato.
9,5	Paziente obbligato a letto, totalmente dipendente.
10	Morte dovuta alla malattia.

Immagine 13a: Myasthenia Gravis Impairment Index (MGII)

MIASTENIA GRAVIS IMPAIRMENT INDEX (MGII)

MG Impairment Index (MGII) - QUESTIONARIO PER IL PAZIENTE

ID _____
 DATA _____

ISTRUZIONI: risponda alle seguenti domande relative ai suoi sintomi. Consideri solo quelli che ritiene collegati alla miastenia. Segni la risposta che descrive meglio i suoi sintomi nelle ultime 2 settimane.

PROBLEMI OCULARI: Cortesemente, risponda facendo riferimento alle ultime 2 settimane,

1. Vista doppia nel corso della giornata

Ha avuto episodi di vista doppia? se si quando sono capitati (mediamente)?	No vista doppia	Episodi solo serali	Episodi che iniziavano nel pomeriggio	Costanti o presenti la maggior parte del giorno
	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>

2. Vista doppia con l'attività

Ha mai avuto vista doppia con attività quali leggere, guidare, guardare la TV o usando il computer? Se sì, quanto è durata l'attività (mediamente) prima della comparsa di vista doppia?	No visione doppia	Dopo più di 1 ora di attività	Dopo meno di un'ora ma non immediatamente	Vista doppia costante o iniziata immediatamente
	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>

3. Severità della vista doppia

Ha avuto episodi di vista doppia? se sì quanto severa (nel momento peggiore)?	No visione doppia	Lieve: non ha influito sulle attività giornaliere	Ha influito sulle attività giornaliere ma senza necessità di coprire un occhio	Ho dovuto coprire un occhio per proseguire con le attività
	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>

4. Ptosi (palpebra che cala) nel corso della giornata

Ha mai avuto la palpebra calante? se sì quando accadeva (mediamente)?	No palpebra calante	Episodi solo serali	Episodi che iniziavano nel pomeriggio	Costanti o presenti la maggior parte del giorno
	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>

Immagine 13b: Myasthenia Gravis Impairment Index (MGII)

5 Impairment Index (MGII) - QUESTIONARIO PER IL PAZIENTE

5. Palpebra calante con l'attività

Ha mai avuto la palpebra calante con attività quali leggere, guidare, guardare la TV o usando il computer? Se sì, quanto è durata l'attività (mediamente) prima che accadesse?	No palpebra calante	Dopo più di 1 ora di attività	Dopo meno di un'ora ma non immediatamente	Palpebra calante costante o iniziata immediatamente
	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>

6. Severità della palpebra calante

Ha mai avuto la palpebra calante? se sì quanto severa (nel momento peggiore)?	No palpebra calante	Lieve: non ha influito sulle vista	Ha influito sulla vista ma senza necessità di sollevare la palpebra	Ho dovuto sollevare la palpebra o inclinare il capo per riuscire a vedere
	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>

PROBLEMI MANGIANDO: cortesemente risponda facendo riferimento alle ultime 2 settimane

7. Difficoltà deglutendo

Ha avuto difficoltà alla deglutizione? Quanto severa è stata (nel momento peggiore)	Nessun problema alla deglutizione	Episodi occasionali di soffocamento/ osse con cibi o liquidi	Fuoriuscita dal naso di liquidi, ma non problemi con cibi solidi	Incapace di deglutire o uso di sondino naso-gastrico
	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>

8. Difficoltà masticando differenti tipi di cibo

Ha avuto difficoltà masticando? quanto severa è stata (nel momento peggiore)	Nessuna difficoltà nella masticazione	Difficoltà masticando cibi duri (es: bistecca, carote crude)	Difficoltà masticando cibi morbidi (uova sode)	Incapace di masticare (mangia solo liquidi o usa sondino nasogastrico)
	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>

9. Stanchezza/affaticamento masticando

Nel momento peggiore, dopo quanto tempo compare stanchezza o fatica della mandibola?	Nessuna difficoltà masticando	Difficoltà masticando alla fine del pasto	Difficoltà masticando dall'inizio del pasto	Incapace di masticare (mangia solo liquidi o sondino naso gastrico)
	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>

Immagine 13c: Myasthenia Gravis Impairment Index (MGII)

MG Impairment INdex (MGII) - QUESTIONARIO PER IL PAZIENTE

PROBLEMI PARLANDO O DI RESPIRAZIONE: risponda riferendosi alle ultime due settimane

10. Variazione della voce durante il giorno

Ha avuto episodi di voce nasale, roca o debole? mediamente quando sono capitati?	Nessuna variazione di voce	Cambiamenti solo serali	Cambiamento dal pomeriggio	Variazione della voce costante o presente la maggior parte del giorno
	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>

11. Cambio della voce con conversazioni prolungate

quanto a lungo può parlare (mediamente) prima di sviluppare variazioni della voce quali voce nasale, roca, debole? (durante una conversazione normale, con pause per altri interlocutori)	Nessuna variazione della voce	Cambio della voce dopo più di 30 minuti	Cambio della voce dopo meno di 30 minuti, ma non immediatamente	Costante cambio della voce o inizia immediatamente (meno di un minuto)
	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>

12. Severità del cambio della voce

Nel momento peggiore quanto severo è stato il cambio della voce? (voce nasale, roca, debole)	Nessun cambio nella voce	Lieve cambio: la mia voce è piuttosto chiara	Cambi moderati: può essere difficile comprendere cosa dico	Cambi severi: è impossibile comprendermi
	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>

13. Chiarezza della conversazione nel corso della giornata

Ha avuto difficoltà pronunciando parole o articolare male? Quando è successo mediamente?	Nessun episodio	Articolo male solo la sera	Articolo male dal pomeriggio	Articolo male costantemente, o presente la maggior parte del giorno
	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>

14. Chiarezza del discorso con conversazioni prolungate

Quanto a lungo può parlare (mediamente) prima di articolare male? (durante una conversazione normale, con pause per altri interlocutori)	Nessun episodio	Articolo male dopo 30 minuti	Articolo male dopo meno di 30 minuti ma non immediatamente	Costante difficoltà ad articolare le parole o immediatamente (meno di 1 minuto)
	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>

Immagine 13d: Myasthenia Gravis Impairment Index (MGII)

MG Impairment Index (MGII) - QUESTIONARIO PER IL PAZIENTE

15. Severità dell'alterazione del discorso

Nel momento peggiore quanto severo è stato il cambio della parlata? (articolare male, difficoltà a pronunciare le parole)	Nessun episodio	Lieve difficoltà ad articolare: è semplice comprendermi	Moderata difficoltà ad articolare: può essere difficile comprendermi	Cambi severi: è impossibile comprendermi
	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>

16. Difficoltà respiratorie

Ha provato sensazione di fiato corto causato dalla miastenia? (ossia non causato da asma o altre malattie cardio-polmonari) Se sì, quando è capitato (nel momento peggiore)?	No fiato corto (eccetto con esercizio estremo)	Con sforzi moderati (es: camminando qualche centinaio di metri/qualche isolato al mio passo)	Con minimi sforzi (vestendomi, camminando dentro casa)	A riposo o quando sono steso a pancia in su	Necessità di ventilazione assistita
	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>

SINTOMI GENERALIZZATI: Cortesemente risponda facendo riferimento alle due ultime settimane

17. Stanchezza fisica complessiva

Ha avuto stanchezza fisica globale causata dalla miastenia? (non da mancanza di sonno, depressione o altre condizioni mediche)	No stanchezza a fisica	Stanchezza fisica globale alla sera	Stanchezza fisica globale a partire dal pomeriggio	Stanchezza fisica globale costante o presente la maggiorparte del giorno
	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>

18. Severità della debolezza alle braccia

Ha sperimentato debolezza nelle braccia? se sì quanto severa è stata (nel momento peggiore)?	No debolezza alle braccia	Lieve debolezza (difficoltà a sollevare oggetti pesanti)	Debolezza moderata (difficoltà a sollevare le braccia sopra le spalle ma posso farlo)	Severa debolezza (incapace di sollevare le braccia sopra le spalle)
	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>

Immagine 13e: Myasthenia Gravis Impairment Index (MGII)

5 Impairment Index (MGII) - QUESTIONARIO PER IL PAZIENTE

19. Debolezza alle braccia con uso prolungato

Ha sperimentato debolezza alle braccia dopo uso prolungato? quando è successo mediamente?	Nessuna debolezza alle braccia	Debolezza mantenendo le braccia sollevate a lungo (es. lavando o asciugando i capelli)	Debolezza con attività prolungata a livello delle spalle (organizzare oggetti su una mensola, mantenere il telefono all'orecchio)	Debolezza con minimi sforzi (es. lavoro di scrivania, tagliando le verdure)
	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>

20. Severità della debolezza alle gambe

Ha sperimentato debolezza alle gambe? Se sì, quanto severa è stata (nel momento peggiore)?	Nessuna debolezza alle gambe	Lieve debolezza (difficoltà ad alzarmi da accovacciato o dall'allacciarmi le scarpe)	Moderata debolezza (es: difficoltà ad alzarmi da una sedia, necessità di spingermi con le braccia)	Debolezza severa (incapace di alzarmi da una sedia senza assistenza)
	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>

21. Debolezza alle gambe con uso prolungato

Ha sperimentato debolezza nelle gambe dopo uso prolungato? Quando è successo (mediamente)?	Nessuna debolezza alle gambe	Debolezza dopo aver camminato più di 800 metri (10 isolati) al mio passo	Debolezza dopo aver camminato meno di 800 metri (10 isolati) al mio passo	Debolezza costante o con minimi sforzi (stando in piedi, camminando dentro casa)
	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>

22. Debolezza al collo

Ha sperimentato debolezza del collo? Quando è successo (mediamente)?	Nessuna debolezza del collo	Debolezza solo serale	Debolezza iniziata nel pomeriggio	Debolezza costante o presente la maggior parte della giornata
	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>

Immagine 13f: Myasthenia Gravis Impairment Index (MGII)

MG Impairment Index (MGII)- ESPLORAZIONE NEUROLOGICA

NOME PAZIENTE _____

DATA _____

Questa pagina si riferisce all'esplorazione fisica. Istruzioni dettagliate sono descritte nel manuale. Si necessita di un orologio.

	0	1	2	3	punteggi o
E1 Diplopia	No diplopia	Diplopia solo in 1 direzione	Diplopia in 2 direzioni	Diplopia in ≥ 3 direzioni o in posizione primaria	
E2 Ptosi	No ptosi	Ptosi tra 10 e 60 secondi	Ptosi spontanea o in meno di 10 secondi		
E3 Forza facciale inferiore	Forza normale	Può resistere con le guance ma l'aria sfugge attraverso le labbra	Incapace di chiudere le labbra od opporre resistenza con le guance		
E4 Resistenza braccia	Mantiene le braccia 180 secondi	Mantiene le braccia per 91-170 secondi	Mantiene le braccia tra 30 e 90 secondi	Mantiene le braccia per < 30 secondi	
E5 Resistenza Gambe	Mantiene le gambe per 90 secondi	Mantiene le gambe per 40-89 secondi	Mantiene le gambe per 16-39 secondi	Mantiene le gambe per ≤ 15 secondi	
E6 Resistenza Collo	Mantiene il capo per 60 secondi	Mantiene il capo per 35-59 secondi	Mantiene il capo per 11-34 secondi	Mantiene il capo per ≤ 10 secondi	

Immagine 14: Migraine Disability Assessment (MIDAS) test

NOME e COGNOME

MIGRAINE DISABILITY ASSESSMENT (MIDAS)

Istruzioni: rispondi alle domande dalla n° 1 alla n° 5 relativamente a TUTTI i mal di testa di cui hai sofferto negli ultimi 3 mesi. Scrivi la tua risposta nella casella a fianco di ogni domanda. Scrivi zero se non hai svolto nel corso degli ultimi 3 mesi le attività indicate nella domanda.

La compilazione delle risposte alle domande C e D è riservata al medico.

1) Quanti giorni di assenza dal lavoro o da scuola ha fatto negli ultimi tre mesi a causa del mal di testa?	<input type="text"/>
2) Per quanti giorni, nel corso degli ultimi tre mesi, il suo rendimento sul lavoro o a scuola si è ridotto della metà o più a causa del mal di testa? (Non conteggi i giorni di assenza che ha già indicato nella risposta alla prima domanda)	<input type="text"/>
3) Per quanti giorni, nel corso degli ultimi tre mesi, non ha svolto i lavori di casa a causa del mal di testa?	<input type="text"/>
4) Per quanti giorni, negli ultimi tre mesi, il suo rendimento nei lavori di casa si è ridotto della metà o più a causa del mal di testa? (Non conteggi i giorni di assenza che ha già indicato nella risposta alla prima domanda)	<input type="text"/>
5) Per quanti, giorni, nel corso degli ultimi tre mesi, non ha partecipato ad attività familiari, sociali o di svago a causa del mal di testa?	<input type="text"/>
C. Per quanti giorni, nel corso degli ultimi tre mesi, ha sofferto di mal di testa? (Se un mal di testa è durato più di un giorno, sommi tutti i giorni)	<input type="text"/>
D. Su una scala da 0 a 10, quale è stata mediamente l'intensità del dolore durante questi mal di testa? (Dove 0 è uguale ad assenza di dolore e 10 dolore fortissimo, non potrebbe essere peggio)	<input type="text"/>

Copyright innovative Medical Research 1997
Versione italiana sviluppata nel contesto del programma di ricerca finalizzata Ministero della Sanità, convenzione n. ICS 030.3/RF98.38 - Responsabile DR. G. Bussone, Centro Cefalee Istituto Neurologico C. Besta, Milano)

Immagine 15: Barthel Index Code

NOME e COGNOME

BARTHEL INDEX

- L'indice di Barthel registra che cosa fa il paziente e non cosa potrebbe fare.
- La necessità di supervisione considera il paziente come non indipendente.
- L'autonomia del paziente deve essere stabilita in modo oggettivo.
- Il valore medio (es.5) implica che il paziente fornisca più del 50% dello sforzo.
- E' concesso l'utilizzo di aiuti per essere indipendente.

Attività	Punteggio
Alimentazione	0 dipendente
	5 necessita di assistenza (es: tagliare il cibo)
	10 indipendente
Vestirsi / Svestirsi	0 dipendente
	5 necessita aiuto ma compie almeno metà del compito in tempo ragionevole
Igiene personale	0 dipendente
	5 si lava la faccia e i denti, si pettina, si rade (inserisce la spina del rasoio)
Fare il bagno / doccia	0 dipendente
	5 indipendente
Controllo sfinterico intestinale	0 incontinente
	5 occasionali incidenti o necessità di aiuto
	10 continente
Controllo sfinterico vescicale	0 incontinente
	5 occasionali incidenti o necessità di aiuto
	10 continente
Spostamenti Trasferimento sedia-letto	0 dipendente, non ha equilibrio da seduto
	5 in grado di sedersi, ma necessita della max assistenza per trasferirsi
	10 minima assistenza e supervisione
	15 indipendente
Utilizzo della toilette	0 dipendente
	5 necessita qualche aiuto per l'equilibrio, vestirsi/sgestirsi o usare carta igienica
	10 indipendente con l'uso del bagno o della padella
Mobilità Deambulazione su terreno piano	0 immobile
	5 indipendente con la carrozzina per > 45m
	10 necessita aiuto per > 45m
	15 indipendente per > 45m (può usare ausili, es. bastone, ma non girello)
Salire o scendere le scale	0 dipendente
	5 necessita di aiuto o supervisione
	10 indipendente, può usare ausili

Punteggio totale: ____ / 100

Immagine 16: Charlson Comorbidity Index (CCI)

NOME e COGNOME

CHARLSON COMORBIDITY INDEX (CCI)

Condizioni	Punteggio
Infarto del miocardio	1
Insufficienza cardiaca congestizia	1
Malattia vascolare periferica	1
Demenza	1
Malattia cerebrovascolare	1
Malattia polmonare cronica	1
Malattia del tessuto connettivo	1
Ulcera	1
Diabete	1
Epatopatia lieve	1
Emiplegia	2
Malattia renale moderata o grave	2
Diabete con danno d'organo	2
Tumore	2
Leucemia	2
Linfoma	2
Epatopatia moderata o grave	3
Metastasi	6
Sindrome dell'immunodeficienza acquisita	6

Per ogni decade > 40 anni di età si aggiunge un punto all'Indice

3.3 ANALISI STATISTICA

Dei dati raccolti sono state calcolate media e deviazione standard, quantomeno per quelli di tipo continuo o discreto.

I dati nominali sono stati conteggiati e poi ne è stata calcolata la percentuale relativa al gruppo di patologia.

Le variabili nominali (e.g. stato civile: single, sposato/convivente, divorziato, vedovo) sono state confrontate tra i quattro tipi di patologia mediante delle tabelle di contingenza, più precisamente mediante il test esatto di Fisher ed il test del χ^2 .

Le variabili continue (e.g. età) e discrete (e.g. FSS) sono state confrontate tra i quattro gruppi mediante il test non-parametrico di Kruskal Wallis. Per le variabili continue, prima di procedere con il test non-parametrico, è stata valutata la possibilità di svolgere il test parametrico ANOVA; tuttavia, nessuna di esse rispettava congiuntamente i criteri di normalità, valutata tramite il test Kolmogorov-Smirnov o tramite il Shapiro-Wilk, e di omogeneità della varianza, valutata con il test di Levene.

Per le variabili che avessero mostrato una differenza significativa, è stato condotto uno studio post-hoc per comprendere in quale specifica relazione si celasse la differenza.

Nel caso si trattasse di una variabile nominale, veniva ripetuto il test del χ^2 per ogni combinazione tra ciascuna patologia e ciascuna categoria della suddetta variabile; dopodiché, per limitare l'errore di tipo 1, è stata calcolata la correzione di Bonferroni.

Nel caso si trattasse di una variabile discreta o di una variabile continua, veniva ripetuto il test di Knuskal Wallis per quella variabile, appaiando le varie patologie a coppie in tutte le possibili combinazioni; anche in questo caso è stata utilizzata la correzione di Bonferroni.

La regressione logistica è stata usata per valutare quali variabili clinico-demografiche erano correlate alla comparsa della fatica o alla riduzione della qualità di vita.

Per la fatica i test FSS e MFIS in forma categorizzata sono stati utilizzati come variabili dipendenti mentre le variabili indipendenti sono state sostituite a rotazione, mantenendo nel modello solo quelle significativamente correlate secondo i test di Wald ed il test di verosomiglianza (likelihood-ratio test). Le stesse analisi sono state ripetute anche in modo stratificato, all'interno dei quattro sottogruppi di patologia.

Per la qualità di vita è stata utilizzata la regressione lineare, utilizzando il SF36-totale come variabile dipendente.

4. RISULTATI

4.1 CARATTERISTICHE GENERALI DEL CAMPIONE

Nel totale dei partecipanti, 64 erano femmine e 34 maschi. Nel gruppo della sclerosi multipla le femmine e i maschi reclutati erano rispettivamente 19 (76%) e 6 (24%), in quello della miastenia gravis 14 (56%) e 11 (44%), in quello dell'epilessia 9 (36%) e 16 (64%) e in quello della cefalea 22 (88%) e 3 (12%).

Complessivamente, l'età media al momento del reclutamento era di 47.07 anni (Deviazione Standard: 16.11 anni; range: 17-83) Tra i pazienti con sclerosi multipla questa era di 37.4 anni (SD: 9.51; range: 20-52), tra quelli con miastenia gravis di 54.72 (SD: 17.54; range: 27-80) tra quelli con epilessia di 44.87 (SD 19.54; range: 17-83) e tra quelli con cefalea di 20.64 (SD: 13.80; range: 32-71).

Riguardo gli altri dati demografici, 64 pazienti sul totale erano lavoratori o studenti, 29 si erano ritirati a causa dell'età, 3 a causa della rispettiva patologia e 13 erano disoccupati per altro motivo. Inoltre, 29 pazienti erano nubili o celibi, 62 erano sposati o conviventi, 7 erano divorziati, 2 erano vedovi.

I dati differenziati per sottogruppo sono riportati nella tabella 1.

Sul totale, la media della durata della patologia dall'esordio è stata di 14.37 anni (SD: 14.29). Nei pazienti con sclerosi multipla la durata media era di 9.72 anni (SD: 8.22), in quelli con miastenia gravis era di 12.08 anni (SD: 4.75), in quelli con epilessia di 6.68 anni (SD: 6.24) anni e in quelli con cefalea di 31.64 anni (SD: 14.26).

Il Charlson Comorbidity Index ha avuto mediamente un punteggio di 0.99 (SD: 1.37), sul totale dei partecipanti. Nei pazienti con sclerosi multipla il punteggio medio era 0.24 (SD: 0.72), in quelli con miastenia gravis 1.56 (SD: 1.45), in quelli con epilessia 1.08 (SD: 1.71) ed in quelli con cefalea 1.08 (SD: 1.15). Questo dato si trova tra i punteggi 0, 1 e 2, che corrispondono rispettivamente ad una sopravvivenza del 98%, 96% e 90% nei successivi 10 anni. Nella maggior parte dei casi, il punteggio è stato determinato dall'età del paziente.

In merito alla misura di debolezza, il 6MWT ha restituito un valore medio di 1.27 (SD: 0.23) m/s, sul totale dei pazienti. Quelli con sclerosi multipla hanno avuto un risultato medio di 1.35 (SD: 0.19) m/s, quelli con miastenia gravis di 1.18 (SD: 0.23) m/s, quelli con epilessia di 1.27 (SD: 0.27) m/s e quelli con emicrania di 1.30 (SD: 0.21) m/s. La prestazione è risultata sotto-soglia per il 54% dei partecipanti totali, ovvero 12 pazienti con sclerosi multipla (48% di questi), 17 pazienti miastenici (68%), 14 pazienti con epilessia (56%) e 12 con emicrania (48%). Il valore soglia per i valori normali è differenziato per età e sesso.

Sul totale dei partecipanti, il MOCA ha fornito uno score medio di 25.77 (SD: 3.45). Quelli con sclerosi multipla hanno totalizzato mediamente un punteggio di 27.36 (SD: 2.04), quelli con miastenia gravis di 25.48 (SD: 3.07), quelli con epilessia di 24.32 (SD: 4.91) e quelli con emicrania di 25.92 (SD: 2.56). Per il 40% dei partecipanti è stato così riscontrato un deficit cognitivo, tra cui 5 pz con sclerosi multipla (20%), 10 (40%) miastenici, 13 (52%) epilettici e 12 (48%) emicranici.

Riguardo alla terapia assunta, il 3% dei partecipanti non assumeva alcuna terapia, il 38% assumeva un farmaco, il 59% ne assumeva almeno due. Tra i pazienti che assumevano almeno due farmaci, molto spesso due di questi erano rivolti alla patologia neurologica. I dati per ciascun sottogruppo sono riportati nella tabella 4.

In merito agli score di severità per la specifica patologia, nei pazienti con sclerosi multipla l'EDSS è risultato mediamente 1.38 (SD: 0.65). Questo dato si trova tra le due soglie 0, 1.0 e 1.5 della scala; tutte e tre indicano l'assenza di disabilità, ma le seconde due indicano la presenza di minime alterazioni in una o più componenti del sistema nervoso.

Nei pazienti con miastenia gravis, il MGII è stato mediamente 16.18 (SD: 11.34). Il punteggio del MGII non viene usualmente categorizzato in gradi di severità; considerato che il questionario si compone di 28 items, questo dato suggerisce una condizione di lieve impairment in più funzioni oppure di impairment più rilevante ma limitato a poche funzioni.

Tra i pazienti con epilessia, 1 non assumeva farmaci anti-epilettici, 16 ne assumevano uno, 8 ne assumevano almeno due; inoltre, 15 pazienti avevano meno di una crisi all'anno, 8 più di una crisi all'anno ma meno di una al mese e 2 più di una crisi al mese ma meno di una a settimana.

Nei pazienti con emicrania è stato somministrato il MIDAS: gli item 1-5 hanno avuto un punteggio medio di 49.16 (SD: 50.01), i giorni di cefalea nei 3 mesi precedenti erano mediamente 50.6 (SD: 24.10), l'intensità della cefalea era mediamente 6.92 (SD: 1.73) su una scala da 0 a 10. Il punteggio medio del MIDAS supera la soglia per poter definire severa l'emicrania (MIDAS >21).

Tabella 4: variabili cliniche e demografiche.

	SCLEROSI MULTIPLA (n=25)	MIASTENIA GRAVIS (n=25)	EPILESSIA (n=25)	CEFALEA (n=25)	TOTALE (n=100)
Sesso, n (%)					
F	19 (76%)	14 (56%)	9 (36%)	22 (88%)	64 (64%)
M	6 (24%)	11 (46%)	16 (64%)	3 (12%)	36 (36%)
Età [anni], media (SD)	37.4 (9.51)	54.72 (17.54)	44.87 (19.54)	51.12 (10.99)	47.07 (16.11)
Età esordio [anni], media (SD)	28.12 (8.68)	45.76 (19.77)	35.96 (22.64)	20.64 (13.80)	32.62 (19.27)
Durata [anni], media (SD)	9.72 (8.22)	9.44 (10.56)	6.68 (6.24)	31.64 (14.26)	14.37 (14.29)
Educazione [anni], media (SD)	15.08 (3.55)	12.08 (4.75)	12.00 (3.70)	13.32 (3.53)	13.12 (4.05)
Occupazione, n (%)					
Lavoratore/Studente	23 (92%)	15 (6%)	13 (52%)	13 (52%)	64 (64%)
Ritirato per età	1 (4%)	7 (28%)	7 (28%)	5 (20%)	20 (20%)
Ritirato per patologia	0	0	1 (4%)	2 (8%)	3 (3%)
Disoccupato	1 (4%)	3 (12%)	4 (16%)	5 (20%)	13 (13%)
Stato civile, n (%)					
Single	11 (44%)	5 (20%)	10 (40%)	3 (12%)	29 (29%)
Sposato/Convivente	13 (52%)	16 (64%)	12 (48%)	21 (84%)	62 (62%)
Divorziato	1 (4%)	3 (12%)	2 (8%)	1 (4%)	7 (7%)
Vedovo	0	1 (4%)	1 (4%)	0	2 (2%)
N° farmaci, n (%)					
0	0	1 (4%)	1 (4%)	1 (4%)	3 (3%)
1	18 (72%)	4 (16%)	11 (44%)	5 (20%)	38 (38%)
≥2	7 (4%)	20 (80%)	13 (52%)	19 (76%)	59 (59%)
Charlson Comorbidity Index, media (SD)	0.24 (0.72)	1.56 (1.45)	1.08 (1.71)	1.08 (1.15)	0.99 (1.37)
6MWT [mt/s], media (SD)	1.35 (0.19)	1.18 (0.23)	1.27 (0.27)	1.30 (0.21)	1.27 (0.23)
Valore normale, n (%)	13 (52%)	8 (32%)	11 (44%)	13 (52%)	46 (46%)
Debolezza, n (%)	12 (48%)	17 (68%)	14 (56%)	12 (48%)	54 (54%)
MOCA [0-30], media (SD)	27.36 (2.04)	25.48 (3.07)	24.32 (4.91)	25.92 (2.56)	25.77 (3.45)
Valore normale [≥ 26], n (%)	20 (80%)	15 (60%)	12 (48%)	13 (52%)	60 (60%)
Deficit cognitivo [< 26], n (%)	5 (20%)	10 (40%)	13 (52%)	12 (48%)	40 (40%)
EDSS [0-10], media (SD)	1.38 (0.65)	-	-	-	
MGII [0-82], media (SD)	-	16.18 (11.34)	-	-	
Severità epilessia					
N° farmaci antiepilettici, n (%)					
0	-	-	1 (4%)	-	
1	-	-	16 (64%)	-	
≥2	-	-	8 (32%)	-	
Frequenza crisi, n (%)					
<1/anno	-	-	15 (60%)	-	
≥ 1/anno e < 1/mese	-	-	8 (32%)	-	
≥ 1/mese e < 1/sett.	-	-	2 (8%)	-	
≥ 1/sett.	-	-	0	-	
MIDAS, media (SD)					
Somma items 1-5 [0-270]	-	-	-	49.16 (50.01)	
N° giorni cefalea ultimi 3 mesi [0-90]	-	-	-	50.6 (24.10)	
Intensità [0-10]	-	-	-	6.92 (1.73)	

L'analisi statistica sulle caratteristiche clinico-demografiche del campione ha rilevato delle differenze significative sulla composizione dei quattro gruppi di patologia.

Questi sono risultati omogenei solo per quanto riguarda lo stato civile ed il 6MWT. Il MOCA differisce significativamente solo se interpretato in modo dicotomico.

Tabella 5: valore del p-value, laddove sia statisticamente significativo, per ciascuna variabile clinico-demografica. Confronto tra i gruppi di patologia.

	n = 100
Sesso	0.001 c, 0.001 f
Età	< 0.001 w
Età esordio	< 0.001 w
Durata	< 0.001 w
Educazione	0.016 w
Occupazione	0.045 f
Stato civile	-
N° Farmaci	0.001 c, < 0.001 f
Charlson Comorbity Index	< 0.001 w
6MWT	-
6MWT: Debolezza vs v.n.	-
MOCA	0.030 w
MOCA: Deficit cognitivo vs v.n.	-

Note: c = test del χ^2 ; f = test di Fisher; w = test di Kruskal Wallis. P-value significativi se < 0.05.

In particolare, il campione dell'emicrania presenta uno sbilanciamento significativo verso il genere femminile, come atteso. Il campione dell'epilessia è l'unico in cui il numero di uomini è superiore a quello delle donne, differendo significativamente.

I pazienti con sclerosi multipla sono significativamente più giovani, sia rispetto a quelli con miastenia gravis, sia rispetto a quelli con cefalea, tra cui invece non vi sono differenze significative.

I pazienti con epilessia si collocano su un'età intermedia rispetto agli altri gruppi (differendo lievemente da quelli miastenici).

Il campione della cefalea, oltre ad essere il secondo per anzianità, all'esordio presentava un'età mediamente più bassa rispetto a tutti gli altri gruppi; l'età all'esordio differisce significativamente rispetto a quella dei pazienti miastenici e dei pazienti epilettici, ma non rispetto quella dei pazienti con sclerosi multipla.

Anche il gruppo della sclerosi multipla presenta un'età all'esordio significativamente minore rispetto a quello della miastenia, che è il gruppo con esordio più tardivo. Per questo dato, le differenze dell'epilessia rispetto a miastenia e sclerosi multipla sono ai limiti della significatività.

Considerando invece la durata complessiva della malattia, i pazienti con cefalea hanno una storia di malattia significativamente più lunga rispetto a quella di tutti gli altri gruppi, i quali invece non differiscono tra loro.

Riguardo allo stato occupazionale, i pazienti con diagnosi di sclerosi multipla erano più frequentemente lavoratori o studenti rispetto agli altri gruppi.

Per quanto riguarda il numero di farmaci in terapia, i pazienti con sclerosi multipla assumono più spesso almeno due farmaci di quanto non accada per i pazienti degli altri gruppi.

Riguardo le comorbidità, il Charlson Comorbidity Index dei pazienti con sclerosi multipla è risultato significativamente minore rispetto a quello di tutti gli altri gruppi; questo dato è in accordo con l'età significativamente più giovane di questi pazienti. Gli altri gruppi non differiscono tra loro per questo score.

Infine, si segnala come anche il MOCA sia risultato significativamente migliore nei pazienti con sclerosi multipla, soprattutto rispetto a quelli con l'epilessia, ma anche rispetto a quelli miastenici o emicranici. Gli altri gruppi si possono considerare omogenei.

Tabella 6: differenze significative delle variabili clinico-demografiche di tipo discreto o continuo tra le coppie di patologie. P-values, riportati laddove significativi.

	SCLEROSI MULTIPLA - MIASTENIA	SCLEROSI MULTIPLA - EPILESSIA	SCLEROSI MULTIPLA - CEFALEA	MIASTENIA GRAVIS - EPILESSIA	MIASTENIA GRAVIS - CEFALEA	EPILESSIA - CEFALEA
Età	< 0.001, 0.001 b	-	0.001, 0.006 b	0.019	-	-
Età esordio	0.007, 0.040 b	0.042	-	0.047	< 0.001, < 0.001 b	0.006, 0.034 b
Durata	-	-	< 0.001, < 0.001 b	-	< 0.001, < 0.001 b	< 0.001, < 0.001 b
Educazione	0.010	0.004, 0.022 b	-	-	-	-
CCI	< 0.001, < 0.001 b	0.009	< 0.001, 0.001 b	-	-	-
6MWT	-	-	-	-	-	-
MOCA	0.019	0.006, 0.038 b	0.045	-	-	-

Note: b = correzione di Bonferroni. P-value significativo se < 0.05.

Tabella 7: differenze significative nelle variabili clinico-demografiche di tipo nominale. Confronto tra i gruppi di patologia. P-values, riportati laddove significativi.

	SCLEROSI MULTIPLA	MIASTENIA GRAVIS	EPILESSIA	CEFALEA
Sesso				
F	-	-	-3.40 z, 0.00076 p b	2.90 z, 0.00389 p b
M	-	-	3.40 z, 0.00076 p b	-2.90 z, 0.00389 p b
Occupazione				
Lavoratore/Studente	3.40 z, 0.00076 p b	-	-	-
Ritirato per età	-2,30 z	-	-	-
Ritirato per patologia	-	-	-	-
Disoccupato	-	-	-	-
Stato civile				
Single	-	-	-	-
Sposato/Convivente	-	-	-	-
Vedovo	-	-	-	-
Divorziato	-	-	-	-
N° Farmaci				
0	-	-	-	-
1	-	-	-	-2.10 z
≥2	-3.60 z, 0.00027 p b	2.50 z	-	2.00 z
6MWT				
Debolezza	-	-	-	-
V.n.	-	-	-	-
MOCA				
Deficit cognitivo	-	-	-	-
V.n.	-	-	-	-

Note: z = z-score; p = p-value; b = correzione di Bonferroni. Gli z-scores sono significativi qualora < -1.96 o > 1.96 . I p-value corretti secondo Bonferroni sono significativi qualora < 0.00625 per il sesso, < 0.00313 per l'occupazione, 0.00417 per il N° farmaci.

4.2 TEST

4.2.1. Fatica

Sul totale dei partecipanti, l'FSS ha avuto un punteggio medio di 4.64 (SD: 1.56; mediana: 5.11). Nei pazienti con sclerosi multipla è risultato mediamente 4.32 (SD: 1.56; mediana: 4.22), in quelli con miastenia gravis 4.56 (SD: 1.64; mediana: 5.00), in quelli con epilessia 4.08 (SD: 1.43; mediana: 3.89) ed in quelli con emicrania 5.74 (SD: 1.05; mediana 6.00).

La fatica è risultata eccessiva nel 66% dei pazienti totali. Nei vari sottogruppi, i pazienti con fatica sono stati 15 (60%), 17 (68%), 12 (48%) e 23 (92%), rispettivamente.

Sul totale, l'MFIS ha avuto un punteggio medio di 38.40 (SD: 18.16; mediana 42.5). Nei pazienti con sclerosi multipla il punteggio medio è stato 33.32 (SD: 15.96; mediana: 34.00) nei miastenici 31.52 (SD: 18.91; mediana 29.00), nei pazienti con epilessia 37.12 (SD: 15.72; mediana: 43.00) e negli emicranici 52.36 (SD: 14.80; mediana: 52.00).

Secondo l'MFIS, la fatica è stata riscontrata nel 55% dei partecipanti. Per ogni sottogruppo, i pazienti con fatica eccessiva sono stati rispettivamente 10 (40%), 15 (60%), 15 (60%) e 21 (84%).

La sotto-scala cognitiva dell'MFIS ha restituito un valore medio di 15.71 (SD: 9.38; mediana: 16.00), sul totale dei partecipanti. Questo punteggio è stato di 13.12 (SD: 6.32; mediana: 13.00) tra i pz con sclerosi multipla, di 10.76 (SD: 8.82; mediana: 8.00) tra quelli miastenici, di 15.96 (SD: 9.04; mediana: 17.00) tra quelli epilettici e 23.56 (SD: 8.39; mediana: 24.00) tra quelli con epilessia.

Complessivamente, la sotto-scala fisica ha avuto un punteggio medio di 18.11 (SD: 8.63; mediana 19.00); nelle quattro popolazioni, i punteggi medi di questa sotto-scala sono stati rispettivamente 17.00 (SD: 8.70; mediana: 17.00), 17.56 (SD: 9.09; mediana: 19.00), 15.00 (SD: 8.10; mediana: 16.00), 23.04 (SD: 6.63; mediana: 25.00).

La sotto-scala psicosociale ha avuto un punteggio medio di 3.46 (SD: 2.37; mediana: 4.00); nei quattro gruppi, i punteggi sono stati rispettivamente 2.64 (SD: 2.16; mediana: 3.00), 3.20 (SD: 2.24; mediana: 4.00), 2.72 (SD: 2.13; mediana: 3.00) e 5.36 (SD: 1.96; mediana: 5.00).

Tabella 8a: risultati dei test sulla fatica.

	SCLEROSI MULTIPLA (n=25)	MIASTENIA GRAVIS (n=25)	EPILESSIA (n=25)	CEFALEA (n=25)	TOTALE (n=100)
FSS [0-7], media (SD)	4.32 (1.56)	4.56 (1.64)	4.08 (1.43)	5.74 (1.05)	4.64 (1.56)
Fatica [≥ 4], n (%)	15 (60%)	17 (68%)	12 (48%)	23 (92%)	66 (66%)
Valore normale [< 4], n (%)	10 (40%)	8 (32%)	13 (52%)	2 (8%)	34 (34%)
MFIS [0-84]					
Overall, media (SD)	33.32 (15.96)	31.52 (18.91)	37.12 (15.72)	52.36 (14.8)	38.40 (18.16)
Fatica [≥ 38], n (%)	10 (40%)	15 (60%)	15 (60%)	21 (84%)	55 (55%)
Valore normale [< 38], n (%)	15 (60%)	10 (40%)	10 (40%)	4 (16%)	45 (45%)
Cognitivo, media (SD)	13.12 (6.32)	10.76 (8.82)	15.96 (9.04)	23.56 (8.39)	15.71 (9.38)
Fisico, media (SD)	17.00 (8.70)	17.56 (9.09)	15.00 (8.10)	23.04 (6.63)	18.11 (8.63)
Psicosociale, media (SD)	2.64 (2.16)	3.20 (2.24)	2.72 (2.13)	5.36 (1.96)	3.46 (2.37)

Le analisi statistiche hanno mostrato delle differenze significative nella distribuzione dei risultati per tutti i questionari sulla fatica.

Tabella 9a: p-values per i risultati dei test. Confronto tra i gruppi di patologia.

	n = 100
FSS	< 0.001 w
Fatica vs v.n.	0.008 c, 0.005 f
MFIS	
MFIS Totale	< 0.001 w
Fatica vs v.n.	0.004 c, 0.003 f
MFIS Cognitivo	< 0.001 w
MFIS Fisico	0.009 w
MFIS Psicosociale	< 0.001 w

Note: c = test del χ^2 ; f = test di Fisher; w = test di Kruskal Wallis. P-value significativo se < 0.05.

Più nello specifico, lo studio ha evidenziato valori significativamente peggiori nei pazienti con emicrania, sia per l’FSS che per l’MFIS e le sue sotto-scale. Non ci sono differenze degne di nota tra gli score dei pazienti con sclerosi multipla, miastenia gravis o epilessia; tuttavia, si segnala che i miastenici hanno totalizzato un punteggio maggiore rispetto a quelli epilettici nella sotto-scala cognitiva dell’MFIS (differenza ai limiti della significatività).

Tabella 10a: differenze significative nei risultati dei test tra coppie di patologia. P-values, riportati laddove significativi.

	SCLEROSI MULTIPLA - MIASTENIA	SCLEROSI MULTIPLA - EPILESSIA	SCLEROSI MULTIPLA - CEFALEA	MIASTENIA GRAVIS - EPILESSIA	MIASTENIA GRAVIS - CEFALEA	EPILESSIA - CEFALEA
FSS	-	-	0.001, 0.005 b	-	0.003, 0.018 b	< 0.001, < 0.001 b
MFIS						
Totale	-	-	< 0.001, 0.001 b	-	< 0.001, 0.001 b	0.004, 0.022 b
Cognitivo	-	-	< 0.001, 0.001 b	0.046	< 0.001, < 0.001 b	0.008
Fisico	-	-	0.015	-	0.034	0.001, 0.007 b
Psicosociale	-	-	< 0.001, 0.001 b	-	0.002, 0.015 b	< 0.001, 0.001 b
BDI-II	-	-	< 0.001, 0.008 b	-	< 0.001, 0.002 b	0.026

Note: b = correzione di Bonferroni. P-value significativo se < 0.05.

Le osservazioni sui pazienti con emicrania rimangono valide anche categorizzando i punteggi dell’FSS e dell’MFIS-totale rispetto al relativo cut-off.

Tabella 11a: differenze significative nei risultati dei test che sono stati categorizzati in modo nominale.

	SCLEROSI MULTIPLA	MIASTENIA GRAVIS	EPILESSIA	CEFALIA
FSS				
Fatica	-	-	2.30 z	-3.10 z
V.n.	-	-	-2.30 z	3.10 z, 0.00214 p b
MFIS Totale				
Fatica	-	-	-	-3.30 z, 0.00113 p b
V.n.	-	-	-	3.26 z, 0.00113 p b

Note: z = z-score; p = p-values; b = correzione di Bonferroni. La soglia di significatività degli z-scores è < -1.96 e >1.96. La soglia del p-value calcolata secondo la correzione di Bonferroni è 0.00625.

4.2.2. Depressione, sonnolenza e dolore

In merito allo stato dell'umore, il BDI-II ha avuto un punteggio medio di 13.08 (SD: 11.16; mediana 10.00), sul totale dei partecipanti. Nei pazienti con sclerosi multipla, il punteggio medio è stato 9.36 (SD: 7.09; mediana: 8.00), in quelli con miastenia gravis 9.48 (SD: 10.13; mediana: 7.00), in quelli con epilessia 12.68 (SD: 9.77; mediana: 13.00) ed in quelli con emicrania 21.00 (SD: 12.96; mediana: 18.00).

Sulla base dei cut-off scelti, sul totale dei partecipanti i pazienti con depressione lieve e quelli con depressione moderata-severa sono stati rispettivamente il 19% ed il 30% del totale. I pazienti depressi in modo lieve ed in modo moderato-severo sono stati 4 (16%) e 4 (16%) tra gli affetti da sclerosi multipla, 3 (12%) e 5 (20%) tra quelli con miastenia gravis, 5 (20%) e 9 (36%) tra quelli con epilessia, 7 (28%) e 12 (42%) tra quelli con cefalea.

L'ESS, che ha indagato la sonnolenza, ha avuto un punteggio medio di 6.53 (SD: 6.37; mediana: 6.00) sul totale dei partecipanti. L'ESS ha dato un punteggio medio di 7.32 (SD: 4.13; mediana: 7.00) nei pazienti con sclerosi multipla, di 5.56 (SD: 3.04; mediana: 5.00) in quelli con miastenia, di 6.48 (SD: 3.53; mediana: 6.00) in quelli con epilessia e di 6.80 (SD: 3.82; mediana: 6.00) in quelli con cefalea. Una sonnolenza di grado eccessivo è stata quindi riscontrata nell'14% dei pazienti totali, che corrispondono a 20 pazienti con sclerosi multipla (20% di questi), 23 pazienti con miastenia (8%), 4 pazienti con epilessia (16%) e 3 pazienti con cefalea (12%).

La media del punteggio per quanto riguarda l'intensità del dolore è stata di 4.66 (SD: 2.96; mediana: 5.00) sul totale. Mediamente, i pazienti con sclerosi multipla avevano alla VAS un punteggio di 3.56 (SD: 2.63; mediana 3.00), quelli con miastenia un punteggio di 3.40 (SD: 2.52; mediana: 3.00), quelli con epilessia 3.82 (SD: 2.90; mediana: 4.00) e quelli con epilessia 7.8 (SD: 1.78; mediana: 8.00).

Tabella 8b: risultati dei test su depressione, sonnolenza e dolore.

	SCLEROSI MULTIPLA (n=25)	MIASTENIA GRAVIS (n=25)	EPILESSIA (n=25)	CEFALEA (n=25)	TOTALE (n=100)
BDI-II [0-63], media (SD)	9.36 (7.09)	9.48 (10.13)	12.68 (9.77)	21.00 (12.96)	13.08 (11.16)
Valore normale [< 11], n (%)	17 (68%)	17 (68%)	11 (44%)	6 (24%)	51 (51%)
Depr. lieve [≥ 11 e < 19], n (%)	4 (16%)	3 (12%)	5 (20%)	7 (28%)	19 (19%)
Depr. mod.-severa [≥ 19], n (%)	4 (16%)	5 (20%)	9 (36%)	12 (48%)	30 (30%)
ESS [0-24], media (SD)	7.32 (4.13)	5.56 (3.04)	6.48 (3.53)	6.8 (3.82)	6.53 (3.67)
Sonnolenza [≥ 10], n (%)	5 (20%)	2 (8%)	4 (16%)	3 (12%)	14 (14%)
Valore normale [< 10], n (%)	20 (80%)	23 (92%)	21 (84%)	22 (88%)	86 (86%)
Dolore-VAS [0-10], media (SD)	3.56 (2.63)	3.40 (2.52)	3.83 (2.90)	7.80 (1.78)	4.66 (2.96)

Note: *Tutti i pazienti hanno completato tutti i questionari, ad eccezione di un paziente con epilessia, che non ha risposto alla domanda sul dolore (VAS).

Il BDI-II e la scala VAS per il dolore differiscono significativamente tra i gruppi, mentre non vi è differenza statisticamente significativa per quanto riguarda il questionario ESS sul grado di sonnolenza.

Tabella 9b: p-values per i risultati dei test, laddove significativi. Confronto tra i gruppi di patologia.

	n = 100
BDI-II	0.002 w
Depr. mod.-severa vs Depr. lieve vs V.n.	0.030 c, 0.027 f
ESS	-
Sonnolenza vs v.n.	-
Dolore-VAS	< 0.001 w

Note: c = test del χ^2 ; f = test di Fisher; w = test di Kruskal Wallis. P-value significativo se < 0.05 .

Anche in questo caso, i pazienti con emicrania hanno totalizzato un punteggio significativamente peggiore rispetto ai pazienti degli altri gruppi, sia sul BDI-II che sulla VAS del dolore; si specifica che la differenza tra epilessia e cefalea in merito alla depressione è ai limiti della significatività. Tra sclerosi multipla, miastenia gravis ed epilessia non ci sono differenze statisticamente significative.

Tabella 10b: differenze significative nei risultati dei test tra coppie di patologia. P-values, laddove significativi.

	SCLEROSI MULTIPLA - MIASTENIA	SCLEROSI MULTIPLA - EPILESSIA	SCLEROSI MULTIPLA - CEFALEA	MIASTENIA GRAVIS - EPILESSIA	MIASTENIA GRAVIS - CEFALEA	EPILESSIA - CEFALEA
BDI-II	-	-	< 0.001 , 0.008 b	-	< 0.001 , 0.002 b	0.026
ESS	-	-	-	-	-	-
Dolore-VAS	-	-	< 0.001 , < 0.001 b	-	< 0.001 , < 0.001 b	< 0.001 , < 0.001 b

Note: b = correzione di Bonferroni. P-value significativo se < 0.05 .

Riguardo al BDI-II, i pazienti emicranici differiscono soprattutto in relazione alla minore quota di pazienti senza depressione, più che sulla ripartizione tra forme di depressione lieve o di grado moderato-severo.

Tabella 11b: differenze significative nei risultati dei test categorizzati in modo nominale.

	SCLEROSI MULTIPLA	MIASTENIA GRAVIS	EPILESSIA	CEFALEA
ESS				
Sonnolenza	-	-	-	-
V.n.	-	-	-	-
BDI-II				
V.n.	2.00 z	2.00 z	-	-3.10 z, 0.00182 p b
Depressione. lieve	-	-	-	-
Depressione moderata-severa	-	-	-	2.30 z

Note: z = z-score; p = p-values; b = correzione di Bonferroni. La soglia di significatività degli z-scores è < -1.96 e >1.96. La soglia del p-value calcolata secondo la correzione di Bonferroni è 0.00625 per l'ESS e 0.00420 per il BDI-II.

4.2.3. Qualità di vita

Infine, è stato somministrato l'SF-36 per la qualità di vita, il cui punteggio si articola in più sotto-scale ed è tanto peggiore quanto più è basso.

Sul totale dei pazienti, il punteggio ottenuto dalla media aritmetica delle altre 8 sotto-scale (SF-36 Totale) è stato di 58.86 (SD: 21.08; mediana: 56.00).

Nei pazienti con sclerosi multipla è stato 65.82 (SD: 17.91; mediana: 63.38), in quelli con miastenia gravis 64.06 (SD: 19.41; mediana: 69.00), in quelli con epilessia 66.06 (SD: 19.39; mediana: 63.19) ed in quelli con emicrania 39.78 (SD: 15.05; mediana: 37.25).

Il punteggio del funzionamento fisico ha avuto mediamente un punteggio di 77.37 (SD: 20.17; mediana: 85.00). È stato di 81.60 (SD: 21.35; mediana: 90.00) per il gruppo della sclerosi multipla, 72.80 (SD: 18.77; mediana: 80.00) per quello della miastenia, 81.46 (SD: 20.46; mediana: 90.00) per quello dell'epilessia e 73.80 (SD: 19.54; mediana: 80.00) in quello della cefalea.

Il punteggio del funzionamento sociale è stato mediamente di 63.32 (SD: 26.98; mediana: 63.00). Nella sclerosi multipla è risultato 72.60 (SD: 25.56; mediana: 75.00), nella miastenia gravis 68.76 (SD: 25.25; mediana: 75.00), nell'epilessia

69.96 (SD: 24.95; mediana: 75.00) e nella cefalea 42.24 (SD: 21.38; mediana: 38.00).

Il benessere emotivo ha avuto un punteggio medio di 50.51 (SD: 20.87; mediana: 72.00). Nella sclerosi multipla è stato di 52.60 (SD: 18.60; mediana: 76.00), nella miastenia gravis 57.80 (SD: 17.97; mediana: 72.00), nell'epilessia 58.33 (SD: 18.86; mediana: 74.00) e nella cefalea 33.80 (SD: 18.89; mediana: 48.00).

Le domande sulla salute generale percepita hanno dato un punteggio medio di 65.41 (SD: 21.58; mediana: 50.00). Nella sclerosi multipla hanno restituito un punteggio di 70.88 (SD: 21.58; mediana: 45.00), nella miastenia gravis di 72.32 (SD: 20.46; mediana: 50.00), nell'epilessia di 69.50 (SD: 20.80; mediana: 63.00) e nella cefalea di 49.12 (SD: 18.89; mediana: 35.00).

I risultati delle altre sotto-scale sono riportate nella tabella 8c.

Tabella 8c: risultati del SF-36.

	SCLEROSI MULTIPLA (n=25)	MIASTENIA GRAVIS (n=25)	EPILESSIA (n=24)	CEFALEA (n=25)	TOTALE (n=99)
SF-36 [0-100], media (SD)					
Totale	65.82 (17.91)	64.06 (19.41)	66.06 (19.93)	39.78 (15.05)	58.86 (21.08)
Cambiamento salute	50.00 (27.00)	62.50 (26.58)	61.46 (26.56)	37.00 (25.12)	52.55 (27.92)
Funzionamento fisico	81.60 (21.35)	72.80 (18.77)	81.46 (20.46)	73.80 (19.54)	77.37 (20.17)
Limitazioni dovute al funz. fisico	62.00 (35.44)	56.00 (39.05)	53.13 (41.25)	22.00 (26.34)	48.23 (38.67)
Dolore	67.76 (23.11)	70.16 (24.70)	70.29 (21.09)	34.16 (17.42)	60.49 (26.39)
Energia	45.80 (20.80)	50.60 (22.38)	62.50 (22.26)	37.80 (15.88)	49.04 (22.06)
Funzionamento sociale	72.60 (25.56)	68.76 (25.25)	69.96 (24.95)	42.24 (21.38)	63.32 (26.98)
Limitazioni dovute al funz. sociale	73.32 (28.98)	64.04 (39.62)	63.33 (40.10)	25.28 (35.08)	56.42 (40.20)
Benessere emotivo	52.60 (18.60)	57.80 (17.97)	58.33 (18.86)	33.80 (18.89)	50.51 (20.87)
Salute generale	70.88 (21.58)	72.32 (20.46)	69.50 (20.80)	49.12 (18.89)	65.41 (21.58)

Tra i quattro gruppi, tutte le sottoscale hanno presentato delle differenze significative. Fa eccezione quella sul funzionamento fisico.

Tabella 9c: p-values per i risultati dei test. Confronto tra i gruppi di patologia.

	n = 100
SF-36	
Totale	< 0.001 w
Cambiamento salute	0.005 w
Funzionamento fisico	-
Perdita ruolo per funz. fisico	0.001 w
Dolore	< 0.001 w
Energia	0.002 w
Funzionamento sociale	< 0.001 w
Perdita ruolo per funz. sociale	< 0.001 w
Benessere emotivo	< 0.001 w
Salute generale	< 0.001 w

Note: w = test di Kruskal Wallis. P-value significativo se < 0.05.

Ancora una volta, una considerevole quota delle differenze è imputabile ai pazienti con emicrania.

Rispetto ai pazienti degli altri gruppi, quelli con emicrania hanno riportato un punteggio significativamente più basso sia all'SF-36 totale, sia in quasi tutte le sue sottoscale.

Più in particolare, vi è una qualità di vita peggiore relativamente a: perdita di ruolo causata dal funzionamento fisico, funzionamento sociale, perdita di ruolo causata dal funzionamento sociale, dolore, benessere emotivo e salute generale percepita.

Per quanto riguarda le sottoscale rimanenti, i pazienti emicranici presentano punteggi significativamente peggiori rispetto ai pazienti epilettici e a quelli miastenici sia in relazione al cambiamento di salute nell'ultimo anno, sia relativamente alla dimensione dell'energia; tra emicrania e sclerosi multipla, invece, queste dimensioni dell'SF-36 non differiscono.

Inoltre, il punteggio sulla quantità di energie è minore nei pazienti epilettici rispetto a quelli con sclerosi multipla.

Tabella 10c: differenze significative nei risultati dei test tra coppie di patologia. P-values.

	SCLEROSI MULTIPLA - MIASTENIA	SCLEROSI MULTIPLA - EPILESSIA	SCLEROSI MULTIPLA - CEFALEA	MIASTENIA GRAVIS - EPILESSIA	MIASTENIA GRAVIS - CEFALEA	EPILESSIA - CEFALEA
SF-36						
Totale	-	-	< 0.001, < 0.001 b	-	< 0.001, < 0.001 b	< 0.001, < 0.001 b
Cambiamento salute	-	-	-	-	0.002, 0.013 b	0.002, 0.012 b
Funzionamento fisico	-	-	-	-	-	-
Perdita ruolo - funz. fisico	-	-	< 0.001, 0.001 b	-	0.002, 0.012 b	0.005, 0.030 b
Dolore	-	-	< 0.001, < 0.001 b	-	< 0.001, < 0.001 b	< 0.001, < 0.001 b
Energia	-	0.015	-	-	0.046	< 0.001, 0.001 b
Funzionamento sociale	-	-	< 0.001, < 0.001 b	-	< 0.001, 0.002 b	< 0.001, 0.002 b
Perdita ruolo - funz. sociale	-	-	< 0.001, < 0.001 b	-	0.001, 0.005 b	< 0.001, 0.006 b
Benessere emotivo	-	-	0.002, 0.009 b	-	< 0.001, 0.001 b	< 0.001, 0.001 b
Salute generale	-	-	< 0.001, 0.002 b	-	< 0.001, 0.001 b	0.001, 0.005 b

Note: b = correzione di Bonferroni. P-value significativo se < 0.05.

4.3. INTERAZIONI TRA LE VARIABILI

4.3.1 Interazioni con la fatica

Abbiamo sottoposto i dati a due modelli di regressione logistica, uno per il test FSS e uno per il test MFIS, categorizzati in base al superamento del cut-off che definisce la presenza di fatica.

Le variabili che correlano con uno score ≥ 4 al test FSS sono il punteggio al BDI-II (Odd-Ratio modificato=1.07, p-value=0.006), il punteggio all'ESS (OR=1.31, $p < 0.001$) e l'età (OR=1.04, $p = 0.013$).

Il sesso maschile ha avuto un effetto protettivo secondo l'analisi univariata, che non è stato confermato all'analisi multivariata. Parimenti per la diagnosi di emicrania cronica, che all'analisi univariata aveva mostrato un forte effetto predittivo.

Tabella 12a: interazioni significative tra variabili clinico-demografiche e la presenza di fatica al test FSS.

	FSS: fatica vs. valore normale		
	OR grezzo (95%CI)	OR modificato (95%CI)	p-value
BDI-II	1.08 (1.03-1.14)	1.07 (1.01-1.14)	0,014 wa, 0.006 lr
ESS	1.25 (1.08-1.45)	1.31 (1.10-1.55)	0.002 wa, < 0.001 lr
Età	1.01 (0.99-1.04)	1.04 (1.01-1.08)	0.019 wa, 0.013 lr
Sesso: M vs F	0.37 (0.16-0.88)	0.42 (0.15-1.20)	0.105 wa, 0.103 lr
Patologia: sclerosi multipla vs.			0.169 lr
miastenia gravis	-	-	-
epilessia	-	-	-
cefalea	7.67 (1.47-39.99)	2.90 (0.37-22.9)	0.313 wa

Note: le correlazioni sono riportate in grassetto, quelle significative per p-value < 0.05 sono evidenziate in verde. wa = test di Wald, lr = likelihood-ratio test.

La regressione logistica è stata ripetuta in modo stratificato, all'interno dei sottogruppi delle specifiche patologie.

Nei pazienti con miastenia gravis, la presenza di fatica al test FSS correlava con il punteggio all'ESS (OR: 2.22, $p < 0.001$). Nei pazienti con epilessia, la presenza di fatica all'FSS correlava con il punteggio del BDI-II (OR: 1.23, $p = 0.005$).

Nel gruppo della sclerosi multipla vi era una correlazione tendenzialmente positiva con l'ESS (OR: 1.33, $p = 0.028$).

Tabella 13a: interazioni significative tra variabili clinico-demografiche e la presenza di fatica al test FSS, stratificate per patologia.

		FSS: fatica vs. valore normale		
		OR grezzo (95%CI)	OR modificato (95%CI)	p-value
SCLEROSI MULTIPLA	BDI-II	-	-	-
	ESS	1.26 (0.98-1.62)	1.33 (0.98-1.79)	0.063 wa, 0.028 lr
	Età	-	-	-
MIASTENIA GRAVIS	BDI-II	-	-	-
	ESS	2.06 (1.11-3.83)	2.22 (1.18-4.14)	0.013 wa, < 0.001 lr
	Età	-	-	-
EPILESSIA	BDI-II	1.12 (1.01-1.24)	1.23 (1.02-1.47)	0.028 wa, 0.005 lr
	ESS	-	-	-
	Età	-	-	-
CEFALEA	BDI-II	-	-	-
	ESS	-	-	-
	Età	-	-	-

Note: le correlazioni sono riportate in grassetto, quelle significative per p-value < 0.05 sono evidenziate in verde. wa = test di Wald, lr = likelihood-ratio test.

Le variabili che correlano con uno score ≥ 38 al test MFIS sono il punteggio al BDI-II (OR=1.07, p=0.009), il riscontro di debolezza al 6MWT (OR=4.23, p=0.004) e la diagnosi di emicrania cronica (OR=5.21, p-value al likelihood ratio test=0.052, p-value al test di Wald=0.032).

Tabella 12b: interazioni significative tra le variabili clinico-demografiche e la presenza di fatica al test MFIS.

	MFIS: fatica vs. valore normale		
	OR grezzo (95%CI)	OR modificato (95%CI)	p-value
BDI-II	1.11 (1.05-1.17)	1.07 (1.01-1.13)	0.014 wa, 0.009 lr
6MWT: debolezza vs. v.n.	3.35 (1.47-7.66)	4.23 (1.52-11.74)	0.006 wa, 0.004 lr
Patologia: sclerosi multipla vs.	-	-	0.052 lr
miastenia gravis	-	-	-
epilessia	-	-	-
cefalea	7.87 (2.07-29.94)	5.21 (1.15-23.55)	0.032 wa

Note: le correlazioni sono riportate in grassetto, quelle significative per p-value < 0.05 sono evidenziate in verde. wa = test di Wald, lr = likelihood-ratio test.

Nell'analisi stratificata all'interno dei quattro gruppi di, nel gruppo della sclerosi multipla l'MFIS correlava con il punteggio del BDI-II (OR=1.18, p=0.027) e con la presenza di debolezza al 6MWT (OR=9.09, p=0.033).

Nei pazienti emicranici, vi era una correlazione tendenzialmente positiva con il BDI-II (OR: 1.18). Nel gruppo della miastenia gravis, nessun paziente con debolezza al 6MWT presentava fatica all'MFIS-totale.

Tabella 13b: interazioni significative tra variabili clinico-demografiche e la presenza di fatica al test MFIS, stratificate per patologia.

		MFIS: debolezza vs. valore normale		
		OR grezzo (95%CI)	OR modificato (95%CI)	p-value
SCLEROSI MULTIPLA	BDI-II	1.20 (1.03-1.40)	1.18 (1.00-1.39)	0,046 wa, 0.027 lr
	6MWT: debolezza vs. v.n.	11.00 (1.60-75.50)	9.09 (1.03-79.96)	0.047wa, 0.033 lr
MIASTENIA GRAVIS	BDI-II	-	-	-
	6MWT: debolezza vs. v.n.	-	-	-
EPILESSIA	BDI-II	-	-	-
	6MWT: debolezza vs. v.n.	-	-	-
CEFALEA	BDI-II	1.15 (0.98-1.35)	1.18 (0.98-1.41)	0.083 wa, 0.019 lr
	6MWT: debolezza vs. v.n.	-	-	-

Note: le correlazioni sono riportate in grassetto, quelle significative per p-value < 0.05 sono evidenziate in verde. wa = test di Wald, lr = likelihood-ratio test.

4.3.2. Interazioni con la qualità di vita

Mediante regressione lineare, è stato indagato quali delle variabili analizzate possano aver influenzato il livello della qualità di vita riportato dai pazienti.

Il valore del SF-36 totale correlava negativamente con il punteggio dell'FSS (stima= -0.004, $\Pr(>|t|) < 0.001$), con il punteggio dell'MFIS-totale (stima= -0.041, $\Pr(>|t|)=0.004$) e con la diagnosi di emicrania (stima= -0.113, $\Pr(>|t|)=0.009$), i quali hanno avuto dunque un effetto predittivo per il peggioramento della qualità di vita.

Inoltre, l'SF-36 totale correlava positivamente con il punteggio del MOCA (stima=0.008, $\Pr(>|t|)=0.096$), a indicare che l'abbassamento della qualità di vita è legato anche alla gravità del deficit cognitivo.

Tabella 14: interazioni tra variabili clinico-demografiche ed il valore di SF-36 totale.

	SF-36 totale		
	Stima	Errore standard	$\Pr(> t)$
MFIS-totale	-0,004095	0,0012	0,000956
FSS	-0,040511	0,013792	0,004184
MOCA	0,007884	0,00469	0,096119
Patologia: miastenia gravis	-0,0150414	0,0424987	0,72423
Patologia: epilessia	0,0193339	0,0418908	0,64554
Patologia: cefalea	-0,113048	0,042276	0,008869
ESS	-0,0014014	0,004321	0,74646
Età	0,0009172	0,0010686	0,39301

Note: stima intercetta = 0,6942674 (Errore standard = 0,1743709, $\Pr(>|t|) = 0,00014$). Le correlazioni significative sono riportate in grassetto, quelle negative sono evidenziate in rosso e quelle positive in verde.

5. DISCUSSIONE

Il presente studio ha indagato la presenza e la severità della fatica e di altre variabili cliniche potenzialmente associate, utilizzando i medesimi test in popolazioni di pazienti affetti da patologie neurologiche croniche differenti. Gli studi sulla fatica si sono concentrati su singole patologie mentre, a nostra conoscenza, non vi sono studi di confronto con gli stessi test in diverse patologie neurologiche croniche. Uno studio di questo tipo permette di valutare quali fattori sono trasversali e legati ad esempio alla cronicità più che al tipo di sintomatologia.

5.1. FATICA E VARIABILI ASSOCIATE

5.1.1. Risultati dei test: FSS, MFIS, BDI-II, ESS e Dolore-VAS

Per valutare la fatica sono stati scelti due questionari. La Fatigue Severity Scale (FSS) è stata scelta perché è stata utilizzata da numerosi studi in tutte le patologie esaminate. Diversamente, in letteratura non c'è riscontro dell'utilizzo della Modified Fatigue Impact Scale (MFIS) su un campione di pazienti emicranici ed il suo impiego sui pazienti epilettici è limitato ad un solo studio condotto in Nigeria (114). Tuttavia, la multidimensionalità di questa scala consente di discriminare l'impatto fisico, cognitivo e psicosociale della fatica, caratteristica che ne è valsa la raccomandazione sia per i pazienti con sclerosi multipla sia per quelli con miastenia gravis.

Anche il Beck Depression Inventory-II (BDI-II), l'Epworth Sleepiness Scale (ESS) ed il Short Form 36 Health Survey (SF-36) sono stati scelti in virtù del loro ripetuto utilizzo in letteratura, nell'ambito di tutte e quattro le patologie qui esaminate. La Visual Analogue Scale per il dolore (Dolore-VAS) è utilizzata di rado per studi di questo tipo, ma, in virtù della sua semplicità, è ampiamente utilizzata nella pratica clinica.

Nei pazienti con sclerosi multipla, l'FSS ha fornito un punteggio medio di 4.32 (SD: 1.56), rilevando un grado eccessivo di fatica nel 60% del campione. L'MFIS ha avuto un punteggio medio pari a 33.32 (SD: 15.96), riconoscendo fatica eccessiva nel 40% dei casi. Sia la severità del sintomo che la sua prevalenza sono leggermente inferiori rispetto a quanto riportato dalla letteratura, soprattutto nel

caso dell'MFIS. Negli studi di Sparasci et al. (57) e di Rooney et al. (56), l'FSS è risultato rispettivamente 4.59 (SD:1.89) e 5.6 (SD: 1.4), individuando prevalenze del 64.1 e del 81.1%; l'MFIS è stato pari a 44.4 (SD: 21.7) e 56.6 (SD: 15.8), individuando prevalenze del 55 e del 70.4%, rispettivamente. Le principali differenze tra la popolazione in esame nel nostro studio rispetto a quelle degli studi sopracitati, che possono giustificare questa differenza, risiedono nel grado di disabilità, che è minore (EDSS=1.38, SD: 0.65), e nell'età, che è tendenzialmente più bassa (età=37.4 anni, SD: 9.51). Infatti, la letteratura riporta un buon effetto predittivo dell'EDSS nei confronti della fatica, mentre le evidenze di una correlazione tra età e fatica sono discordanti (52,58).

Il BDI-II ha rilevato la presenza di depressione nel 32% del campione, a fronte di un punteggio medio di 9.36 (SD: 7.09). L'ESS ha riscontrato un'eccessiva sonnolenza diurna nel 20% dei casi, con un punteggio medio di 7.32 (SD: 4.13).

Per entrambi i test, i valori medi sono leggermente inferiori rispetto a quanto riportato da Sparasci et al. (57) (BDI-II=14.1, SD: 11.1; ESS=9.24, SD: 4.8), mentre la prevalenza della depressione e quella della sonnolenza sono rispettivamente maggiore e minore (BDI-II=26.8%, cut-off ≥ 10 ; ESS=45%, cut-off ≥ 11). Nel complesso, queste differenze suggeriscono una diversa distribuzione delle risposte da parte dei pazienti, ma i risultati sono comunque sovrapponibili.

Nei pazienti con miastenia gravis, l'FSS è stato mediamente di 4.56 (SD: 1.64) ed ha rilevato una prevalenza della fatica pari al 68%. L'MFIS è stato di 31.52 (SD: 18.91) ed ha individuato una prevalenza del 60%. Questi valori sono in linea con quelli riportati in letteratura (70).

Il BDI-II è risultato mediamente pari a 9.48 (SD: 10.13) e ha individuato depressione nel 32% dei pazienti. L'ESS è risultato mediamente 5.56 (SD: 3.04) e ha individuato sonnolenza nell'8% dei pazienti.

Questi dati si pongono con valori intermedi tra quelli riscontrati da Suzan et al (71) e da Alekseeva et al. (69), i cui studi riportano valori rispettivamente più bassi e più alti, sia in merito alla depressione (BDI-II=12, SD: 7.9; BDI-II=7.05, SD: 5.83) che in merito alla sonnolenza (ESS=3.18, SD: 2.93; ESS= 6.8, SD: 3.7).

I due studi citati differiscono soprattutto per il numero di pazienti con miastenia oculare pura, fenotipo che non è stato incluso nel nostro studio.

Nel gruppo dell'epilessia, l'FSS medio è stato di 4.08 (SD: 1.03) con una prevalenza del 48%, mentre l'MFIS medio è stato di 37.12 (SD: 15.72) con una prevalenza del 60%.

L'FSS ha fornito valori molto simili a quelli riportati da Çillier et al (93), in cui è risultato pari a 4.01 (SD: 1.60) ed ha restituito una prevalenza della fatica pari al 60%. Lo studio di Kwon et al. (92) e quello di Yan et al. (82), riportano invece dei valori più bassi, rispettivamente di 3.1 (SD: 1.5) e di 3.08 (SD: 1.70), con prevalenza del 29.5%. Confrontando il campione del nostro studio con quelli dei lavori sopracitati, non vi sono differenze degne di nota.

Il BDI-II medio è stato di 12.68 (SD: 9.77), riscontrando per la depressione una prevalenza pari al 56%; l'ESS medio è stato di 6.48 (SD: 3.53), per una prevalenza della sonnolenza pari al 16%. La letteratura riporta dati simili (93).

Tabella 10: Campione in esame vs. campioni degli studi che presentano valori minori di FSS.

	Nostro studio	Çillier et al.	Yan et al.	Kwon et al.
Età (anni)	media: 44.87; SD: 19.54	media: 31.3; SD: 11.0	73.3% dei pazienti con età inferiore a 30 anni	media: 39.8; SD: 12.4
N° farmaci ≥2	32% dei pazienti	33% dei pazienti	21% dei pazienti	-
N° crisi/anno	32% dei pazienti 1-12, 8% dei pazienti > 12	media: 22.6; SD: 71.9	-	18% dei pazienti > 12

Nei pazienti con emicrania, l'FSS è stato di 5.74 (SD: 1.05) con una prevalenza del 92% mentre l'MFIS è stato di 52.36 (SD: 14.8) con una prevalenza dell'84%.

Questi dati non sono completamente in linea con quelli riportati da altri autori, che hanno riscontrato un FSS molto più basso. Negli studi di Seo e Park (103), di Seidel et al. (109) e di Lucchesi et al. (108), l'FSS medio è risultato rispettivamente di 3.6 (SD: 1.5), 3.63 (SD: 1.27) e 4.21 (SD: 1.80) con prevalenze del 59% (cut-off ≥ 3.22) nello studio di Seo e Park e del 39.1% nello studio di Seidel et al. La differenza con la letteratura può essere giustificata dal fatto che i pazienti emicranici reclutati in questo lavoro presentano una forma di malattia mediamente più disabilitante rispetto ai partecipanti degli altri studi: i primi 5

items del MIDAS hanno totalizzato un punteggio medio pari 49.17 (SD: 50.01), i giorni di cefalea nei 3 mesi precedenti erano in media 50.60 (SD: 24.10) e la cefalea è stata mediamente riferita di intensità 6.92 (SD: 1.73) su una scala da 0 a 10. La letteratura, infatti, ha stabilito correlazioni positive tra la severità della fatica e sia la frequenza degli attacchi emicranici, sia il punteggio MIDAS (103, 108).

Il BDI-II ha avuto un valore medio pari a 21.00 (SD: 12.96) ed il 76% dei pazienti emicranici è risultato affetto da depressione. L'ESS medio è stato di 6.80 (SD: 3.82) e un'eccessiva sonnolenza diurna è stata riscontrata nel 12% dei casi. La letteratura riporta dei dati molto simili sia per la depressione che per la sonnolenza (103, 108, 110), seppure Seidel et al. abbiano riscontrato valori di sonnolenza più elevati (ESS=7.9, SD: 4.0; prevalenza 32.6%) (109). Nonostante i nostri pazienti siano molto più gravi dal punto di vista della frequenza/intensità dell'emicrania la depressione è presente in misura analoga a sottolineare come possa essere una caratteristica presente anche nelle forme più lievi di emicrania.

Alla luce del confronto tra queste quattro patologie è di grande interesse il riscontro di livelli di fatica significativamente maggiori nei pazienti con emicrania cronica, rispetto a quelli con sclerosi multipla, miastenia ed epilessia. È altrettanto rimarchevole, inoltre, l'assenza di differenze significative tra le altre tre patologie analizzate. Queste osservazioni sono valide sia per l'FSS sia per l'MFIS totale e le sue sotto-scale fisica, cognitiva e psico-sociale. Un'eccezione minore verte nel confronto tra pazienti epilettici e quelli miastenici, in quanto i primi hanno riferito un livello di fatica cognitiva leggermente più elevato.

Anche la depressione ed il dolore sono risultati significativamente maggiori nei pazienti con emicrania cronica, rispetto ai pazienti con tutte le altre tre patologie; le osservazioni relative al dolore sono valide sia per la scala VAS, sia per i quattro items presenti nel questionario SF-36.

Il punteggio dell'ESS, invece, è risultato uniforme in tutte le patologie.

5.1.2. Interazioni con il test FSS

Il nostro studio ha inoltre indagato quali variabili sono correlate con la presenza del sintomo fatica, al fine di riconoscerne fattori predittivi o protettivi.

La regressione logistica ha evidenziato come, usando la scala FSS, la fatica correla con il livello di depressione, il livello di sonnolenza diurna e l'età. L'incremento di un punto al test ESS, il cui range va da 0 a 21, si traduce in aumento del 31% della probabilità che l'FSS rilevi la presenza di fatica. L'incremento di un punto nel BDI-II, il cui range che va da 0 a 84, aumenta la probabilità del 7%. La probabilità che l'FSS rilevi fatica cresce del 4% per ogni anno di età in più.

In merito all'interazione tra BDI-II ed FSS, una correlazione positiva è stata riscontrata anche da uno studio sulla miastenia gravis (69), da uno studio sulla sclerosi multipla (57) e da uno studio sull'epilessia (93).

In merito all'interazione tra ESS e FSS, lo stesso studio sulla miastenia ha riscontrato uno score maggiore nei pazienti con grado eccessivo di fatica, pur non individuando una precisa correlazione tra i punteggi dei due test (69), come invece riportato dallo studio sulla sclerosi multipla sopracitato (57). Anche uno studio sull'emigrania ha individuato un'associazione tra la presenza della fatica, rilevata con l'FSS, e la sonnolenza diurna, misurata tramite l'ESS. La correlazione tra FSS ed ESS non è confermata in uno studio sull'epilessia di Yan et al (82), nel quale, tuttavia, il valore dell'FSS era decisamente più basso (FSS: 3.08, SD: 1.70) rispetto a quello rilevato nel presente studio (n=100, FSS=4.64, SD: 1.56).

Infine, è degno di nota come, in numerosi studi, l'FSS correlava con altri indicatori di depressione, diversi dal BDI-II, e/o con indicatori della qualità del sonno (56, 70, 82, 92, 103).

Per quanto riguarda la correlazione positiva tra FSS ed età, questo dato non trova grande conferma nella letteratura, che offre evidenze talvolta discordanti.

Ghajarzdeh et al. (115) hanno riscontrato delle differenze significative nei valori dell'FSS stratificando 153 pazienti con sclerosi multipla per fascia d'età, riconoscendo un picco tra i 36 ed i 45 anni. Seo e Park (103), invece, hanno individuato una correlazione negativa tra FSS e l'età, argomentandola alla luce

dello stile di vita più impegnativo dei soggetti più giovani rispetto a quelli più anziani.

Infine, in uno studio di Cameron et al. su 121 pazienti con sclerosi multipla (116), l'età correlava positivamente con l'MFIS e non con l'FSS; tuttavia, nel presente studio, l'età ha interagito con l'FSS e non con l'MFIS, suggerendo che la difficoltà interpretativa di questa interazione non è imputabile alle caratteristiche psicometriche del questionario.

Successivamente, l'analisi delle correlazioni tra l'FSS e le variabili considerate è stata ripetuta in modo stratificato per patologia, riscontrando delle correlazioni significative all'interno del gruppo della miastenia gravis e all'interno del gruppo dell'epilessia.

Nella miastenia gravis, l'incremento di un punto al test ESS aumentava di 2.22 volte il rischio che l'FSS rilevasse la presenza di fatica.

Nell'epilessia, l'incremento di un punto al BDI-II aumentava del 23% la probabilità che l'FSS riscontrasse la presenza di fatica.

Entrambe queste correlazioni trovano conferma nella letteratura, in modo differenziato per patologia (69, 87).

5.1.3. Interazioni con il test MFIS

La regressione logistica ha evidenziato come il riscontro di un grado eccessivo di fatica all'MFIS-totale correlava positivamente con il livello di depressione, con la presenza di debolezza al 6-Minute Walking test (6MWT) e con la presenza dell'emigrania cronica.

L'impatto della depressione sull'MFIS è minore di quanto osservato per l'FSS; in questo caso, l'incremento di un punto al BDI-II ha aumentato del 7% la probabilità che l'MFIS sia ≥ 38 .

Una prestazione insufficiente al test di marcia, secondo i cut-off stabiliti per età e sesso, si è accompagnata ad un rischio 4.23 volte maggiore che fosse rilevata fatica all'MFIS.

La diagnosi di emigrania cronica determina invece un rischio 5.21 volte superiore, rispetto ai pazienti con le altre patologie. Chiaramente, questo dato è la

conseguenza degli elevati valori di MFIS nei pazienti emicranici, già discussi nei paragrafi precedenti (5.1.1. Risultati dei test: FSS, MFIS, BDI-II, ESS, Dolore-VAS).

La correlazione positiva tra MFIS e BDI-II è confermata sia da uno studio sulla sclerosi multipla (57), sia da uno studio sulla miastena gravis (69). Inoltre, anche in questo caso, la letteratura riporta delle interazioni tra l'MFIS ed altri questionari sulla depressione (52, 56).

La correlazione tra MFIS e BDI-II è riportata anche da Dalgas et al., i quali hanno individuato una correlazione negativa tra il valore dell'MFIS-totale e la velocità media nel corso del 6MWT, in una popolazione di 189 pazienti con sclerosi multipla (117).

Ripetendo l'analisi in modo stratificato per patologia, le uniche correlazioni statisticamente significative sono state individuate all'interno del gruppo della sclerosi multipla.

In questa popolazione, l'MFIS correlava positivamente sia con il punteggio del BDI-II, che aumentava il rischio di fatica del 18%, sia con la presenza di debolezza al 6MWT, che aumentava il rischio addirittura di 9.09 volte. Come già discusso, questi rilievi concordano con quanto riportato in letteratura (57, 117).

5.2. QUALITA' DI VITA

5.2.1. Risultati del test SF-36

I pazienti con emicrania cronica hanno totalizzato dei punteggi più bassi in quasi tutte le sotto-scale dell'SF-36, rispetto a tutti gli altri sottogruppi di patologia. Tuttavia, considerati i maggiori livelli di fatica, ma anche di depressione, sonnolenza e dolore, questo dato non sorprende.

Per lo stesso motivo, come atteso, tra i pazienti con sclerosi multipla, miastenia gravis o epilessia quasi tutte le sottoscale hanno restituito dei valori tendenzialmente omogenei

L'unica dimensione che non ha differito in modo statisticamente significativo è stata quella del funzionamento fisico.

Naturalmente, le stesse osservazioni sono valide anche per il punteggio complessivo del questionario. Nel gruppo dell'emicrania la media dell'SF-36 totale è stata di 39.78 (SD: 15.05), mentre nei gruppi della sclerosi multipla, della miastenia gravis e dell'epilessia è stata rispettivamente di 65.82 (SD: 17.91), 64.06 (19.41) e 66.06 (SD: 19.93).

Nei pazienti con sclerosi multipla, le diverse sottoscale dell'SF-36 hanno totalizzato dei punteggi compresi tra 45.80 (SD: 20.80) e 81.60 (SD: 21.35), mentre nei pazienti miastenici questi erano compresi tra 50.60 (SD: 22.38) e 72.80 (SD: 18.77) e nei pazienti epilettici tra 58.33 (SD: 18.86) a 81.46 (SD: 20.46).

Per tutte e tre le patologie, questi dati sono sovrapponibili a quelli riportati in letteratura (57, 70, 94).

Nel gruppo dell'emicrania cronica, le sottoscale dell'SF-36 hanno restituito dei valori medi compresi tra 22.00 (SD: 26.34) e 49.12 (18.89), senza considerare la dimensione del funzionamento fisico, il cui punteggio è spiccatamente più alto 73.80 (SD: 19.54).

Nello studio di Magnusson et al. (111), condotto su una popolazione con una media di 24 giorni di emicrania al mese, frequenza paragonabile a quella della popolazione qui in esame (50.60 giorni nei 3 mesi precedenti, SD: 24.10), la qualità di vita è risultata più elevata. Più precisamente, le sottoscale assumono valori medi compresi tra 34.54 (SD: 36.74) e 68.16 (SD: 19.52), se non si considera il punteggio medio alla dimensione del funzionamento fisico, che è pari a 79.91 (SD: 18.17); calcolando l'SF-36 totale, si ottiene un valore medio di 56.97. Sia nello studio citato che nel presente lavoro, le sottoscale che hanno totalizzato i punteggi minori sono quelle relative all'energia, al dolore e alla perdita di ruolo nel funzionamento fisico, mentre c'è una grande differenza alle voci "Benessere mentale" e "Perdita di ruolo nel funzionamento sociale"; nello studio di Magnusson, quest'ultime hanno totalizzato i punteggi maggiori, mentre nel nostro studio questi valori erano molto bassi. Le differenze tra i due studi, quindi, potrebbero essere parzialmente imputate all'eterogeneità dei due campioni.

5.2.2. Interazioni con il test SF-36

La regressione lineare ha evidenziato come il livello complessivo della qualità di vita (SF-36 totale) sia correlato negativamente con entrambi gli score di fatica (FSS e MFIS-totale) e con la diagnosi di emicrania cronica o ad alta frequenza, mentre sussiste una correlazione negativa con il grado di deficit cognitivo rilevato al MOCA.

L'interazione tra fatica e SF-36 è confermata dalla letteratura per entrambi i test. In uno studio sulla sclerosi multipla, che ha arruolato 264 pazienti, Beckerman et al (118) hanno individuato delle lievi correlazioni con la dimensione "Energia" dell'SF-36 da parte dell'FSS e delle tre sottoscale dell'MFIS.

Nello studio di Flensner et al. condotto su 257 pazienti con sclerosi multipla (119), l'FSS correlava con tutte le sottoscale dell'SF-36 ad eccezione di "Benessere emotivo" e "Limitazioni dovute al funzionamento sociale".

Nello studio di Chung et al. (120), condotto su 51 pazienti con sclerosi multipla, l'MFIS e le sue sottoscale correlavano con i punteggi calcolati sulle sottoscale del SF-36 che considerano la dimensione fisica e quella mentale, chiamati rispettivamente Physical Component Summary (SF-36 PCS) e Mental Component Summary (SF-36 MCS).

Inoltre, va segnalato come, in vari studi condotti sulle quattro patologie esaminate (56, 70, 92, 130), MFIS e FSS correlano negativamente anche con score sulla qualità di vita diversi dall'SF-36.

La correlazione con l'emicrania è coerente con il fatto che questo sottogruppo di pazienti ha risultati peggiori in quasi tutti i test rispetto alle altre popolazioni. Inoltre, la letteratura riporta alcune evidenze della sensibilità dell'SF-36 rispetto alla severità dell'emicrania. Nello studio sopracitato, Magnusson et al. hanno individuato una relazione tra la frequenza dell'emicrania e 6 sottoscale dell'SF-36 (111), mentre Fuh et al. hanno riscontrato, su una popolazione di 231 emicranici, una correlazione tra il valore del MIDAS e quello di tutte le 8 sottoscale dell'SF-36 (121).

La relazione tra MOCA e SF-36 non è indagata dalla letteratura in modo altrettanto ampio. In uno studio condotto sulla malattia di Parkinson, che ha arruolato 74 pazienti, Aiello et al. (122) non hanno evidenziato una correlazione tra MOCA e SF-36. Tuttavia, nello studio di Schonenberg et al. ((123)), suddividendo 221 pazienti parkinsoniani sulla base del punteggio al MOCA (cut-off ≥ 21) è stata rilevata una qualità di vita minore nei pazienti con minor deficit cognitivo; in questo caso, però, è stato utilizzato un questionario specifico per la malattia, diverso dall'SF-36.

È degno di nota, infine, che in uno studio condotto su 54 pazienti con sclerosi multipla da Højsgaard Chow et al. (124), un test cognitivo diverso dal MOCA correlava in modo marcato con l'SF-36 MCS ed in modo più moderato con l'SF-36 PCS; il test in questione valutava la velocità di processamento di segnali uditivi, la flessibilità cognitiva e l'abilità di calcolo.

In merito al MOCA, va segnalato come il punteggio medio sia stato inferiore al cut-off in tre delle patologie esaminate, risultando sopra-soglia solo nel gruppo della sclerosi multipla, che ha riportato dei risultati significativamente più elevati. Il principale fattore che ha influenzato questi valori potrebbe essere stata l'età dei pazienti, che nella sclerosi multipla era significativamente più bassa rispetto a quella di tutti gli altri gruppi. Nei pazienti più anziani, infatti, le funzioni cognitive potrebbero essere state condizionate da una forma di pseudo-depressione; questa ipotesi assume maggior credito se si considera l'elevata prevalenza della depressione, che nei pazienti miastenici è stata del 32%, nei pazienti con epilessia del 56% ed in quelli con emicrania del 76%.

5.3. LIMITI DELLO STUDIO

Il principale limite dello studio è stato il reclutamento di un basso numero di partecipanti per gruppo anche se complessivamente sono stati reclutati 100 soggetti. La ridotta numerosità campionaria potrebbe aver influito sui valori medi riscontrati per ciascuna variabile, nonché sul grado di interazione tra le stesse.

Un ulteriore limite è rappresentato dal reclutamento di pazienti senza una chiara disabilità fisica e senza chiari deficit cognitivi, che potrebbe aver limitato la variabilità clinica del campione e dunque la sua rappresentatività delle popolazioni portatrici delle quattro patologie. Tuttavia, la selezione di pazienti con un certo grado di omogeneità e senza franche disabilità fisiche o cognitive è stata una scelta voluta per indagare quali fattori potevano influenzare la fatica al di là di franche disabilità note in patologie con diverso coinvolgimento del sistema nervoso centrale e periferico.

6. CONCLUSIONI

I due questionari sulla fatica hanno rilevato delle correlazioni con variabili differenti, a dimostrazione di come talora sia difficile, se non scoretto, comparare studi che abbiano utilizzato dei test diversi per valutare lo stesso sintomo. L'utilizzo di entrambi i questionari ha consentito, da un lato, di riconoscere la fatica in un maggior numero di pazienti e, dall'altro, di comparare patologie diverse contenendo il bias relativo alle diverse sensibilità dei test. Questa scelta, quindi, rappresenta uno dei principali punti di forza del nostro studio.

In conclusione, il nostro studio ha rilevato livelli analoghi di fatica in patologie neurologiche croniche molto diverse tra loro, sia in termini di strutture coinvolte (sistema nervoso centrale vs. giunzione neuromuscolare), sia in termini di caratteristiche cliniche.

I disturbi che sono spesso riportati in associazione alla fatica hanno impattato in modo simile in tutte le patologie, pur riconoscendosi alcune peculiarità intragruppo: nei pazienti con sclerosi multipla, la fatica è stata influenzata soprattutto dalla depressione e dalla presenza di debolezza, nei pazienti con miastenia gravis dalla sonnolenza e nei pazienti con epilessia dalla depressione.

Il confronto dell'emicrania con le altre patologie, non presente nella letteratura, ha fornito dei dati molto interessanti. I pazienti emicranici, infatti, hanno ottenuto punteggi maggiori sia in termini di fatica, sia in termini di depressione e dolore. L'emicrania è una patologia caratterizzata esclusivamente da attacchi dolorosi, senza un danno strutturale a livello del sistema nervoso centrale o del sistema nervoso periferico, per cui i dati da noi ottenuti sottolineano come il dolore, se cronico e frequente, possa essere un fattore importante nella genesi della fatica e della depressione. Seppure il nostro lavoro non abbia rilevato una correlazione statistica tra la scala del dolore e la presenza di fatica negli altri sottogruppi, questo potrebbe emergere in studi con una numerosità campionaria più ampia. Appare pertanto importante valutare sempre il dolore quando si indaga la fatica in diversi contesti patologici.

Infine, il fatto che la depressione sia stata l'unica variabile a correlare sia con l'FSS sia con l'MFIS testimonia come i processi psicofisiologici, ed in particolare lo stato emotivo, rivestano un ruolo di rilievo nello sviluppo della fatica.

BIBLIOGRAFIA

1. MS Council for Clinical Practice Guidelines. Fatigue and multiple sclerosis: evidence-based management strategies for fatigue in multiple sclerosis. Washington, DC: Paralyzed Veterans of America, 1998.
2. Kluger BM, Krupp LB, Enoka RM. Fatigue and fatigability in neurologic illnesses: Proposal for a unified taxonomy. *Neurology*. 22 gennaio 2013;80(4):409–16.
3. Enoka RM, Duchateau J. Translating Fatigue to Human Performance. *Medicine & Science in Sports & Exercise*. novembre 2016;48(11):2228–38.
4. Giulio CD, Daniele F, Tipton CM. Angelo Mosso and muscular fatigue: 116 years after the first congress of physiologists: IUPS commemoration. *Advances in Physiology Education*. giugno 2006;30(2):51–7.
5. Edwards RHT. Human Muscle Function and Fatigue. In: Porter R, Whelan J, curatori. *Novartis Foundation Symposia* [Internet]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.; 2008 [citato 6 agosto 2023]. p. 1–18. Disponibile su: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/9780470715420.ch1>
6. Lriarte J, Subirá ML, De Castro P. Modalities of fatigue in multiple sclerosis: correlation with clinical and biological factors. *Mult Scler*. aprile 2000;6(2):124–30.
7. Van Geel F, Moudjian L, Lamers I, Bielen H, Feys P. Measuring walking-related performance fatigability in clinical practice: a systematic review. *Eur J Phys Rehabil Med* [Internet]. febbraio 2020 [citato 1 agosto 2023];56(1). Disponibile su: <https://www.minervamedica.it/index2.php?show=R33Y2020N01A0088>
8. Behrens M, Gube M, Chaabene H, Prieske O, Zenon A, Broscheid KC, et al. Fatigue and Human Performance: An Updated Framework. *Sports Med*. gennaio 2023;53(1):7–31.
9. Eldadah BA. Fatigue and Fatigability in Older Adults. *PM&R*. maggio 2010;2(5):406–13.
10. Jason LA, Evans M, Brown M, Porter N. What is Fatigue? Pathological and Nonpathological Fatigue. *PM&R*. maggio 2010;2(5):327–31.
11. Lewis G, Wessely S. The epidemiology of fatigue: more questions than answers. *Journal of Epidemiology & Community Health*. 1 aprile 1992;46(2):92–7.
12. Jason LA, Richman JA, Rademaker AW, Jordan KM, Plioplys AV, Taylor RR, et al. A Community-Based Study of Chronic Fatigue Syndrome. *Arch Intern Med*. 11 ottobre 1999;159(18):2129.

13. David A, Pelosi A, McDonald E, Stephens D, Ledger D, Rathbone R, et al. Tired, weak, or in need of rest: fatigue among general practice attenders. *BMJ*. 24 novembre 1990;301(6762):1199–202.
14. Hickie IB, Hooker AW, Bennett BK, Hadzi-Pavlovic D, Wilson AJ, Lloyd AR. Fatigue in selected primary care settings: sociodemographic and psychiatric correlates. *Medical Journal of Australia*. maggio 1996;164(10):585–8.
15. Buchwald D. Chronic Fatigue and the Chronic Fatigue Syndrome: Prevalence in a Pacific Northwest Health Care System. *Ann Intern Med*. 15 luglio 1995;123(2):81.
16. Jason LA, Benton MC, Valentine L, Johnson A, Torres-Harding S. The Economic impact of ME/CFS: Individual and societal costs. *Dyn Med*. dicembre 2008;7(1):6.
17. Close S, Marshall-Gradisnik S, Byrnes J, Smith P, Nghiem S, Staines D. The Economic Impacts of Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome in an Australian Cohort. *Front Public Health*. 21 agosto 2020;8:420.
18. Sabes-Figuera R, McCrone P, Hurley M, King M, Donaldson AN, Ridsdale L. The hidden cost of chronic fatigue to patients and their families. *BMC Health Serv Res*. dicembre 2010;10(1):56.
19. Chaudhuri A, Behan PO. Fatigue in neurological disorders. *The Lancet*. marzo 2004;363(9413):978–88.
20. Chaudhuri A, Behan PO. Fatigue and basal ganglia. *Journal of the Neurological Sciences*. ottobre 2000;179(1–2):34–42.
21. Heitmann H, Andlauer TFM, Korn T, Mühlau M, Henningsen P, Hemmer B, et al. Fatigue, depression, and pain in multiple sclerosis: How neuroinflammation translates into dysfunctional reward processing and anhedonic symptoms. *Mult Scler*. giugno 2022;28(7):1020–7.
22. Klinker, Pape, Kurtz, Silbernag. *Fisiologia*. 4 ed. Edises, 2017.
23. Tornero-Aguilera JF, Jimenez-Morcillo J, Rubio-Zarapuz A, Clemente-Suárez VJ. Central and Peripheral Fatigue in Physical Exercise Explained: A Narrative Review. *IJERPH*. 25 marzo 2022;19(7):3909.
24. Capone F, Collorone S, Cortese R, Di Lazzaro V, Moccia M. Fatigue in multiple sclerosis: The role of thalamus. *Mult Scler*. gennaio 2020;26(1):6–16.
25. Kuppaswamy A. The fatigue conundrum. *Brain*. 1 agosto 2017;140(8):2240–5.

26. Höflich A, Michenthaler P, Kasper S, Lanzenberger R. Circuit Mechanisms of Reward, Anhedonia, and Depression. *International Journal of Neuropsychopharmacology*. 1 febbraio 2019;22(2):105–18.
27. Meeusen R, Van Cutsem J, Roelands B. Endurance exercise-induced and mental fatigue and the brain. *Experimental Physiology*. dicembre 2021;106(12):2294–8.
28. Zielinski MR, Systrom DM, Rose NR. Fatigue, Sleep, and Autoimmune and Related Disorders. *Front Immunol*. 6 agosto 2019;10:1827.
29. Lee CH, Giuliani F. The Role of Inflammation in Depression and Fatigue. *Front Immunol*. 19 luglio 2019;10:1696.
30. Maher CO, Anderson RE, Martin HS, McClelland RL, Meyer FB. Interleukin-1 β and adverse effects on cerebral blood flow during long-term global hypoperfusion. *Journal of Neurosurgery*. novembre 2003;99(5):907–12.
31. Soares DD, Coimbra CC, Marubayashi U. Tryptophan-induced central fatigue in exercising rats is related to serotonin content in preoptic area. *Neuroscience Letters*. marzo 2007;415(3):274–8.
32. Culpepper L, Lam RW, McIntyre RS. Cognitive Impairment in Patients With Depression: Awareness, Assessment, and Management: (Academic Highlights). *J Clin Psychiatry*. 27 dicembre 2017;78(9):1383–94.
33. Gullo HL, Fleming J, Bennett S, Shum DHK. Cognitive and physical fatigue are associated with distinct problems in daily functioning, role fulfilment, and quality of life in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. giugno 2019;31:118–23.
34. Marchesi O, Vizzino C, Meani A, Conti L, Riccitelli GC, Preziosa P, et al. Fatigue in multiple sclerosis patients with different clinical phenotypes: a clinical and magnetic resonance imaging study. *Euro J of Neurology*. dicembre 2020;27(12):2549–60.
35. Andersen LK, Aadahl M, Vissing J. Fatigue, physical activity and associated factors in 779 patients with myasthenia gravis. *Neuromuscular Disorders*. agosto 2021;31(8):716–25.
36. Tommasin S, De Luca F, Ferrante I, Gurreri F, Castelli L, Ruggieri S, et al. Cognitive fatigability is a quantifiable distinct phenomenon in multiple sclerosis. *J Neuropsychol*. settembre 2020;14(3):370–83.
37. Penner IK, Paul F. Fatigue as a symptom or comorbidity of neurological diseases. *Nat Rev Neurol*. novembre 2017;13(11):662–75.
38. Angelini C, Battistin L et al. *Neurologia clinica*. 2 ed. Bologna: Esculapio; 2019.

39. Oh J, Vidal-Jordana A, Montalban X. Multiple sclerosis: clinical aspects. *Current Opinion in Neurology*. dicembre 2018;31(6):752–9.
40. Thompson AJ, Baranzini SE, Geurts J, Hemmer B, Ciccarelli O. Multiple sclerosis. *Lancet*. 21 aprile 2018;391(10130):1622–36.
41. McGinley MP, Goldschmidt CH, Rae-Grant AD. Diagnosis and Treatment of Multiple Sclerosis: A Review. *JAMA*. 23 febbraio 2021;325(8):765.
42. Pozzilli C, Pugliatti M, Vermersch P, Grigoriadis N, Alkhawajah M, Airas L, et al. Diagnosis and treatment of progressive multiple sclerosis: A position paper. *Euro J of Neurology*. gennaio 2023;30(1):9–21.
43. Klineova S, Lublin FD. Clinical Course of Multiple Sclerosis. *Cold Spring Harb Perspect Med*. settembre 2018;8(9):a028928.
44. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *The Lancet Neurology*. febbraio 2018;17(2):162–73.
45. Lorscheider J, Buzzard K, Jokubaitis V, Spelman T, Havrdova E, Horakova D, et al. Defining secondary progressive multiple sclerosis. *Brain*. settembre 2016;139(9):2395–405.
46. Giovannoni G. Multiple sclerosis related fatigue. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 1 gennaio 2006;77(1):2–3.
47. Van Kessel K, Moss-Morris R. Understanding multiple sclerosis fatigue: A synthesis of biological and psychological factors. *Journal of Psychosomatic Research*. novembre 2006;61(5):583–5.
48. Strober L, Arnett P. An examination of four models predicting fatigue in multiple sclerosis. *Archives of Clinical Neuropsychology*. luglio 2005;20(5):631–46.
49. Kos D, Kerckhofs E, Nagels G, D’hooghe MB, Ilsbrouckx S. Origin of Fatigue in Multiple Sclerosis: Review of the Literature. *Neurorehabil Neural Repair*. gennaio 2008;22(1):91–100.
50. Fisk JD, Pontefract A, Ritvo PG, Archibald CJ, Murray TJ. The impact of fatigue on patients with multiple sclerosis. *Can J Neurol Sci*. febbraio 1994;21(1):9–14.
51. Krupp LB, Alvarez LA, LaRocca NG, Scheinberg LC. Fatigue in Multiple Sclerosis. *Archives of Neurology*. 1 aprile 1988;45(4):435–7.
52. Chalah MA, Kauv P, Créange A, Hodel J, Lefaucheur JP, Ayache SS. Neurophysiological, radiological and neuropsychological evaluation of fatigue in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. febbraio 2019;28:145–52.

53. Colombo B, Martinelli Boneschi F, Rossi P, Rovaris M, Maderna L, Filippi M, et al. MRI and motor evoked potential findings in nondisabled multiple sclerosis patients with and without symptoms of fatigue. *Journal of Neurology*. 26 luglio 2000;247(7):506–9.
54. Rocca MA, Parisi L, Pagani E, Copetti M, Rodegher M, Colombo B, et al. Regional but Not Global Brain Damage Contributes to Fatigue in Multiple Sclerosis. *Radiology*. novembre 2014;273(2):511–20.
55. Tartaglia MC, Narayanan S, Arnold DL. Mental fatigue alters the pattern and increases the volume of cerebral activation required for a motor task in multiple sclerosis patients with fatigue. *Eur J Neurol*. aprile 2008;15(4):413–9.
56. Rooney S, Wood L, Moffat F, Paul L. Prevalence of fatigue and its association with clinical features in progressive and non-progressive forms of Multiple Sclerosis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. febbraio 2019;28:276–82.
57. Sparasci D, Gobbi C, Castelnovo A, Riccitelli GC, Disanto G, Zecca C, et al. Fatigue, sleepiness and depression in multiple sclerosis: defining the overlaps for a better phenotyping. *J Neurol*. settembre 2022;269(9):4961–71.
58. Marchesi O, Vizzino C, Meani A, Conti L, Riccitelli GC, Preziosa P, et al. Fatigue in multiple sclerosis patients with different clinical phenotypes: a clinical and magnetic resonance imaging study. *Euro J of Neurology*. dicembre 2020;27(12):2549–60.
59. Michalski D, Liebig S, Thomae E, Singer S, Hinz A, Berg FT. Anxiety, depression and impaired health-related quality of life are therapeutic challenges in patients with multiple sclerosis. *Mental Illness*. 25 gennaio 2010;2(1):20–4.
60. Dresser L, Wlodarski R, Rezanian K, Soliven B. Myasthenia Gravis: Epidemiology, Pathophysiology and Clinical Manifestations. *JCM*. 21 maggio 2021;10(11):2235.
61. Gilhus NE, Verschuuren JJ. Myasthenia gravis: subgroup classification and therapeutic strategies. *The Lancet Neurology*. ottobre 2015;14(10):1023–36.
62. Estephan EDP, Baima JPS, Zambon AA. Myasthenia gravis in clinical practice. *Arq Neuro-Psiquiatr*. maggio 2022;80(5 suppl 1):257–65.
63. Yi JS, Guptill JT, Stathopoulos P, Nowak RJ, O'Connor KC. B cells in the pathophysiology of myasthenia gravis: Myasthenia Gravis B cells. *Muscle Nerve*. febbraio 2018;57(2):172–84.
64. Gilhus NE. Myasthenia Gravis. Longo DL, curatore. *N Engl J Med*. 29 dicembre 2016;375(26):2570–81.

65. Task Force of the Medical Scientific Advisory Board of the Myasthenia Gravis Foundation of America, Jaretzki A, Barohn RJ, Ernstoff RM, Kaminski HJ, Keesey JC, et al. Myasthenia gravis: Recommendations for clinical research standards. *Neurology*. 12 luglio 2000;55(1):16–23.
66. Skeie GO, Apostolski S, Evoli A, Gilhus NE, Illa I, Harms L, et al. Guidelines for treatment of autoimmune neuromuscular transmission disorders: Autoimmune neuromuscular disorders. *European Journal of Neurology*. luglio 2010;17(7):893–902.
67. Ruiten AM, Verschuuren JJGM, Tannemaat MR. Fatigue in patients with myasthenia gravis. A systematic review of the literature. *Neuromuscular Disorders*. agosto 2020;30(8):631–9.
68. Lehnerer S, Jacobi J, Schilling R, Grittner U, Marbin D, Gerischer L, et al. Burden of disease in myasthenia gravis: taking the patient’s perspective. *J Neurol*. giugno 2022;269(6):3050–63.
69. Alekseeva TM, Kreis OA, Gavrilov YV, Valko PO, Weber KP, Valko Y. Impact of autoimmune comorbidity on fatigue, sleepiness and mood in myasthenia gravis. *J Neurol*. agosto 2019;266(8):2027–34.
70. Fan X, Xing C, Yang L, Wang J, Feng L. Fatigue, self-efficacy and psychiatric symptoms influence the quality of life in patients with myasthenia gravis in Tianjin, China. *Journal of Clinical Neuroscience*. settembre 2020;79:84–9.
71. Akkan Suzan A, Kahraman Koytak P, Uluc K, Tanridag T. Physical and mental fatigue in myasthenia gravis and its correlation with other symptoms. *Acta Neurol Belg*. agosto 2022;122(4):915–23.
72. Thijs RD, Surges R, O’Brien TJ, Sander JW. Epilepsy in adults. *The Lancet*. febbraio 2019;393(10172):689–701.
73. Falco-Walter J. Epilepsy—Definition, Classification, Pathophysiology, and Epidemiology. *Semin Neurol*. dicembre 2020;40(06):617–23.
74. Manford M. Recent advances in epilepsy. *J Neurol*. agosto 2017;264(8):1811–24.
75. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L, et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. aprile 2017;58(4):512–21.
76. Pitkänen A, Lukasiuk K, Dudek FE, Staley KJ. Epileptogenesis. *Cold Spring Harb Perspect Med*. ottobre 2015;5(10):a022822.
77. Sloviter RS. Epileptogenesis meets Occam’s Razor. *Current Opinion in Pharmacology*. agosto 2017;35:105–10.

78. Epilepsies in children, young people and adults NICE guideline Published: 27 April 2022 www.nice.org.uk/guidance/ng217
79. Şenol V, Soyuer F, Arman F, Öztürk A. Influence of fatigue, depression, and demographic, socioeconomic, and clinical variables on quality of life of patients with epilepsy. *Epilepsy & Behavior*. febbraio 2007;10(1):96–104.
80. Soyuer F, Erdoğan F, Şenol V, Arman F. The relationship between fatigue and depression, and event-related potentials in epileptics. *Epilepsy & Behavior*. maggio 2006;8(3):581–7.
81. Kwon OY, Ahn HS, Kim HJ. Fatigue in epilepsy: A systematic review and meta-analysis. *Seizure*. febbraio 2017;45:151–9.
82. Yan S, Wu Y, Deng Y, Liu Y, Zhao J, Ma L. Risk factors for fatigue in patients with epilepsy. *Journal of Clinical Neuroscience*. novembre 2016;33:134–7.
83. Lagogianni C, Gatzonis S, Patrikelis P. Fatigue and cognitive functions in epilepsy: A review of the literature. *Epilepsy & Behavior*. gennaio 2021;114:107541.
84. Neves GSML, Gomes MDM. Fatigue in patients with epilepsy and its association with depression and sleep quality. *Arq Neuro-Psiquiatr*. agosto 2013;71(8):533–6.
85. Malow BA, Bowes RJ, Lin X. Predictors of Sleepiness in Epilepsy Patients. *Sleep*. dicembre 1997;20(12):1105–10.
86. Hamelin S, Kahane P, Vercueil L. Fatigue in epilepsy: A prospective inter-ictal and post-ictal survey. *Epilepsy Research*. ottobre 2010;91(2–3):153–60.
87. Hernandez-Ronquillo L, Moien-Afshari F, Knox K, Britz J, Tellez-Zenteno JF. How to measure fatigue in epilepsy? The validation of three scales for clinical use. *Epilepsy Research*. giugno 2011;95(1–2):119–29.
88. Ferlisi M, Shorvon S. Seizure precipitants (triggering factors) in patients with epilepsy. *Epilepsy & Behavior*. aprile 2014;33:101–5.
89. Balamurugan E, Aggarwal M, Lamba A, Dang N, Tripathi M. Perceived trigger factors of seizures in persons with epilepsy. *Seizure*. novembre 2013;22(9):743–7.
90. De Weerd A, De Haas S, Otte A, Trenite DKN, Van Erp G, Cohen A, et al. Subjective Sleep Disturbance in Patients with Partial Epilepsy: A Questionnaire-based Study on Prevalence and Impact on Quality of Life. *Epilepsia*. novembre 2004;45(11):1397–404.

91. Allen RP. Article reviewed: Reduction of rapid eye movement sleep by diurnal and nocturnal seizures in temporal lobe epilepsy. *Sleep Medicine*. luglio 2000;1(3):247–8.
92. Kwon OY, Park SP. Interictal fatigue and its predictors in epilepsy patients: A case-control study. *Seizure*. gennaio 2016;34:48–53.
93. Çilliler AE, Güven B. Sleep quality and related clinical features in patients with epilepsy: A preliminary report. *Epilepsy & Behavior*. gennaio 2020;102:106661
94. Gutter T, Callenbach PMC, Brouwer OF, De Weerd AW. Prevalence of sleep disturbances in people with epilepsy and the impact on quality of life: a survey in secondary care. *Seizure*. luglio 2019;69:298–303
95. Dodick DW. Migraine. *The Lancet*. marzo 2018;391(10127):1315–30.
96. Aguilar-Shea AL, Membrilla Md JA, Diaz-de-Teran J. Migraine review for general practice. *Atención Primaria*. febbraio 2022;54(2):102208.
97. Charles A. The pathophysiology of migraine: implications for clinical management. *The Lancet Neurology*. febbraio 2018;17(2):174–82.
98. May A, Schulte LH. Chronic migraine: risk factors, mechanisms and treatment. *Nat Rev Neurol*. agosto 2016;12(8):455–64.
99. Gazerani P. Migraine and Diet. *Nutrients*. 3 giugno 2020;12(6):1658.
100. Gazerani P, Cairns BE. Dysautonomia in the pathogenesis of migraine. *Expert Review of Neurotherapeutics*. febbraio 2018;18(2):153–65.
101. Close LN, Eftekhari S, Wang M, Charles AC, Russo AF. Cortical spreading depression as a site of origin for migraine: Role of CGRP. *Cephalalgia*. marzo 2019;39(3):428–34.
102. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition [Cephalalgia 2018, Vol. 38 (1) 1–211].
103. Seo JG, Park SP. Significance of fatigue in patients with migraine. *Journal of Clinical Neuroscience*. aprile 2018;50:69–73.
104. Karsan N, Pérez-Rodríguez A, Nagaraj K, Bose PR, Goadsby PJ. The migraine prodrome: Spontaneous and triggered phenotypes. *Cephalalgia*. maggio 2021;41(6):721–30.

105. Carvalho IV, Fernandes CS, Damas DP, Barros FM, Gomes IR, Gens HM, et al. The migraine postdrome: Clinical characterization, influence of abortive treatment and impact in the quality of life. *Clinical Neurology and Neurosurgery*. ottobre 2022;221:107408.
106. Park JW, Chu MK, Kim JM, Park SG, Cho SJ. Analysis of Trigger Factors in Episodic Migraineurs Using a Smartphone Headache Diary Applications. Fuh JL, curatore. *PLoS ONE*. 22 febbraio 2016;11(2):e0149577.
107. Karsan N, Goadsby PJ. Migraine Is More Than Just Headache: Is the Link to Chronic Fatigue and Mood Disorders Simply Due to Shared Biological Systems? *Front Hum Neurosci*. 3 giugno 2021;15:646692.
108. Lucchesi C, Baldacci F, Cafalli M, Dini E, Giampietri L, Siciliano G, et al. Fatigue, sleep–wake pattern, depressive and anxiety symptoms and body-mass index: analysis in a sample of episodic and chronic migraine patients. *Neurol Sci*. giugno 2016;37(6):987–9.
109. Seidel S, Hartl T, Weber M, Matterey S, Paul A, Riederer F, et al. Quality of Sleep, Fatigue and Daytime Sleepiness in Migraine—A Controlled Study. *Cephalalgia*. giugno 2009;29(6):662–9.
110. Mercante JPP, Peres MFP, Guendler V, Zukerman E, Bernik MA. Depression in chronic migraine: severity and clinical features. *Arq Neuro-Psiquiatr*. giugno 2005;63(2a):217–20.
111. Magnusson JE, Riess CM, Becker WJ. Modification of the SF-36 for a Headache Population Changes Patient-Reported Health Status. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. giugno 2012;52(6):993–1004.
112. Lins L, Carvalho FM. SF-36 total score as a single measure of health-related quality of life: Scoping review. *SAGE Open Medicine*. 1 gennaio 2016;4:205031211667172.
113. Salbach NM, O’Brien KK, Brooks D, Irvin E, Martino R, Takhar P, et al. Reference values for standardized tests of walking speed and distance: A systematic review. *Gait & Posture*. febbraio 2015;41(2):341–60.
114. Akosile CO, Anomneze JU, Okoye EC, Adegoke BOA, Uwakwe R, Okeke E. Quality of life, fatigue and seizure severity in people living with epilepsy in a selected Nigerian population. *Seizure*. gennaio 2021;84:1–5.
115. Ghajarzadeh M, Jalilian R, Eskandari G, Sahraian MA, Azimi A, Mohammadifar M. Fatigue in multiple sclerosis: relationship with disease

- duration, physical disability, disease pattern, age and sex. *Acta Neurol Belg.* dicembre 2013;113(4):411–4.
116. Cameron MH, Peterson V, Boudreau EA, Downs A, Lovera J, Kim E, et al. Fatigue Is Associated with Poor Sleep in People with Multiple Sclerosis and Cognitive Impairment. *Multiple Sclerosis International.* 2014;2014:1–5.
 117. Dalgas U, Langeskov-Christensen M, Skjerbæk A, Jensen E, Baert I, Romberg A, et al. Is the impact of fatigue related to walking capacity and perceived ability in persons with multiple sclerosis? A multicenter study. *Journal of the Neurological Sciences.* aprile 2018;387:179–86.
 118. Beckerman H, Eijssen IC, Van Meeteren J, Verhulsdonck MC, De Groot V. Fatigue Profiles in Patients with Multiple Sclerosis are Based on Severity of Fatigue and not on Dimensions of Fatigue. *Sci Rep.* 5 marzo 2020;10(1):4167.
 119. Flensner G, Landtblom AM, Söderhamn O, Ek AC. Work capacity and health-related quality of life among individuals with multiple sclerosis reduced by fatigue: a cross-sectional study. *BMC Public Health.* dicembre 2013;13(1):224.
 120. Chung YH, Jeong A, Kim BJ, Park K, Min JH. Validity and reliability of Korean version of Modified Fatigue Impact Scale (MFIS) for Korean patients with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders.* giugno 2022;62:103811.
 121. Fuh JL, Wang SJ. Comparison of Short Form-36 and Migraine Disability Assessment Questionnaire in Patients With Migraine. *The Clinical Journal of Pain.* luglio 2006;22(6):564–8.
 122. Aiello EN, D'Iorio A, Solca F, Torre S, Colombo E, Maranzano A, et al. Ecological Validity of the Montreal Cognitive Assessment in Non-Demented Parkinson's Disease Patients. *Neurodegener Dis.* 21 luglio 2023;1–5. Schönberg A, Prell T. Measuring quality of life with the Parkinson's Disease Questionnaire-39 in people with cognitive impairment. Hu Y, curatore. *PLoS ONE.* 1 aprile 2022;17(4):e0266140.
 123. Schönberg A, Prell T. Measuring quality of life with the Parkinson's Disease Questionnaire-39 in people with cognitive impairment. Hu Y, curatore. *PLoS ONE.* 1 aprile 2022;17(4):e0266140.

124. Højsgaard Chow H, Schreiber K, Magyari M, Ammitzbøll C, Börnsen L, Romme Christensen J, et al. Progressive multiple sclerosis, cognitive function, and quality of life. *Brain and Behavior*. febbraio 2018;8(2):e00875.