



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

Dipartimento di Psicologia Generale

**Corso di Laurea Triennale in Scienze Psicologiche Cognitive e
Psicobiologiche**

Tesi di Laurea Triennale

La relazione tra disturbi del sonno e fatica nella sclerosi multipla

*The relationship between sleep disturbances and fatigue in multiple
sclerosis*

Relatore

Prof. Nicola Cellini

Laureando: Radu Valentin Camenita

Matricola: 1221878

Indice

CAPITOLO I. LA SCLEROSI MULTIPLA	3
1.1. INTRODUZIONE NOSOGRAFICA DELLA SCLEROSI MULTIPLA	3
1.2. EPIDEMIOLOGIA DELLA SCLEROSI MULTIPLA.....	3
1.3. EZIOPATOGENESI DELLA SCLEROSI MULTIPLA	4
1.3.1. <i>Fattori di rischio genetici</i>	5
1.3.2. <i>Fattori di rischio ambientali</i>	5
1.4. SINTOMATOLOGIA DELLA SCLEROSI MULTIPLA	6
CAPITOLO II: SINTOMO DELLA FATICA NELLA SCLEROSI MULTIPLA	7
2.1. DEFINIZIONE DELLA FATICA COME SINTOMO.....	7
2.2. MISURAZIONE	8
2.2.1. <i>Questionari self-report</i>	8
2.2.2. <i>Prestazione</i>	9
2.3. FATICA PRIMARIA	9
2.3.1. <i>Ipometabolismo glucidico</i>	9
2.3.2. <i>Ruolo delle citochine</i>	10
2.3.3. <i>Lesioni cerebrali</i>	10
2.3.4. <i>Danni assonali</i>	11
2.3.5. <i>Atrofia cerebrale</i>	12
2.3.6. <i>Attivazione dei circuiti neurali</i>	12
2.3.7. <i>Disfunzione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene</i>	13
2.4. FATICA SECONDARIA	14
2.4.1. <i>Depressione</i>	14
2.4.2. <i>Ansia</i>	14
2.4.3. <i>Dolore</i>	15
2.4.4. <i>Cognizione</i>	15
2.4.5. <i>Fattori psicologici e relazione con altre variabili</i>	15
2.4.6. <i>Condizioni medicali e trattamento</i>	16
2.4.7. <i>Disturbi del sonno</i>	16
CAPITOLO III: RELAZIONE TRA SINTOMO DELLA FATICA E DISTURBI DEL SONNO	17
3.1. DISTURBI DEL SONNO NELLA SCLEROSI MULTIPLA	17
3.1.1. <i>Disturbi respiratori del sonno</i>	17
3.1.2. <i>Movimenti periodici delle gambe</i>	18
3.1.3. <i>Sindrome delle gambe senza riposo</i>	19
3.1.4. <i>Disturbi del ritmo circadiano</i>	20
3.1.5. <i>Disturbi del sonno REM</i>	20
3.1.6. <i>Narcolessia</i>	21
3.1.7. <i>Disfunzioni cognitive</i>	21
3.2. IMPATTO E POSSIBILI CAUSE DELL' ASSOCIAZIONE TRA FATICA E DISTURBI DEL SONNO NELLA SCLEROSI MULTIPLA	23
CONCLUSIONI	25
BIBLIOGRAFIA	29

CAPITOLO I. La sclerosi multipla

1.1. Introduzione nosografica della sclerosi multipla

Secondo l'“*International MS Genetics Consortium*” e il “*Wellcome Trust Case Control Consortium*” (2011) la sclerosi multipla (SM) è considerata una malattia infiammatoria e neurodegenerativa del SNC di natura autoimmune su base genetica con interazione di fattori ambientali (Sawcer et al., 2011). La SM fa parte delle malattie del gruppo delle encefalomieliti demielinizzanti o leucoencefalomieliti in quanto le lesioni riguardano la sostanza bianca dei neuroni, essendo la mielina o gli oligodendrociti il bersaglio principale (Cazzullo, 1994). A causa degli effetti devastanti della degenerazione del SNC, in seguito alla risposta immunitaria, la SM presenta un decorso imprevedibile che porta molto spesso a disabilità (Bertolotto & Caricati, 2013).

1.2. Epidemiologia della sclerosi multipla

Attualmente, ci sono più di 2,8 milioni di persone affette dalla SM nel mondo, delle quali 126 mila solo in Italia, circa ogni 5 minuti la malattia colpisce un'altra persona (AISM, 2020).

Nei primi decenni del XX secolo era credenza comune e pienamente accettata che ci fosse una predisposizione maggiore alla SM nelle popolazioni di origine nordica, nei paesi ricchi e nelle zone con clima temperato. Di conseguenza si riteneva che tale malattia non colpisse le zone dove non vivevano le persone bianche, le zone con clima tropicale e in generale i paesi poveri (Kurtzke, 1965). A causa della grande mancanza di studi nazionali e regionali dei vari paesi nel mondo, in questo momento è difficile verificare con precisione un pattern geografico di incidenza e quindi la teoria del gradiente latitudinale di incidenza della SM, che prevede una maggiore distribuzione dei casi tanto più ci spostiamo a nord o a sud dall'equatore, è stata messa in crisi e si sta andando verso la sua risoluzione (Koch-Henriksen & Sørensen, 2010).

L'incidenza della SM è maggiore nelle donne rispetto agli uomini, e può arrivare anche ad un rapporto di 3:1 (Orton et al., 2006). Considerando che gli studi di Whitacre (2001) sul genoma non hanno mostrato alcuna associazione tra SM e il cromosoma X, è ipotizzato che la maggior incidenza femminile potrebbe essere dovuta all'influenza di specifici ormoni.

La probabilità più alta di insorgenza della SM è tra i 20 e i 30 anni, essa si abbassa drasticamente dopo i 50 anni e prima dei 18 anni (Corey-Bloom e David, 2010).

L'aspettativa di vita per i pazienti con SM sembra non cambiare durante i primi 20 anni dopo l'insorgenza della malattia. Essa si riduce di circa 6-7 anni dopo questo periodo (Leray et al., 2015). Negli ultimi anni si sta verificando un incremento dell'aspettativa di vita e un decremento del tasso di mortalità (Leray et al., 2016) grazie ai nuovi trattamenti e alla tempestività nelle diagnosi. Per quanto riguarda le differenze tra maschi e femmine, queste ultime hanno un tasso di mortalità più alto (*standardized mortality rate* [SMR] = 2.9) rispetto ai primi (SMR = 2.9) (Magyari & Sorensen, 2019). Le cause di morte più frequenti nei pazienti con SM sono: le disabilità che si possono sviluppare a causa della progressione della malattia e le patologie cardiovascolari fortemente correlate con l'età al momento dell'insorgenza della SM (Leray et al., 2016).

1.3. Eziopatogenesi della sclerosi multipla

I meccanismi eziopatogenetici della sclerosi multipla (SM) non sono ancora stati identificati con certezza. Generalmente la SM si considera una malattia autoimmune. La teoria più comune è che i linfociti T (CD4+) e B, entrando nel sistema nervoso centrale (SNC) e nel midollo spinale attraverso la barriera emato-encefalica (BEE) dalla circolazione periferica inducono un effetto infiammatorio con conseguente demielinizzazione e perdita assonale. L'entrata di tali cellule nel cervello induce le popolazioni citotossiche ad attivarsi portando a lesioni delle guaine mieliniche. Di fatto l'interazione tra le popolazioni cellulari nella patogenesi della SM è molto più complessa e multifattoriale. La risposta adattiva del nostro sistema immunitario, nel caso della SM, è portata avanti dai linfociti B e dai linfociti T CD4+ e CD8+. I primi, attivando i linfociti CD8+ e macrofagi Th1 o linfociti B Th2, sostengono il processo infiammatorio. Le cellule T CD4+ e CD8+ hanno funzioni diverse. Per quanto riguarda le prime (CD4+), l'attivazione dei linfociti autoreattivi produce un rilascio di citochine pro-infiammatorie. Per quanto riguarda le seconde (CD8+) essi lisano le cellule bersaglio, attraverso la produzione di linfochine. Anche se il mondo scientifico si sia concentrato fin ora principalmente sull'attività delle cellule T CD4+, sembra che il ruolo delle cellule T CD8+ e delle cellule B nel processo infiammatorio e nella demielinizzazione sia maggiore. Tale teoria è sostenuta dal fatto che a livello delle placche c'è una concentrazione maggiore di cellule citotossiche CD8+ rispetto alle altre. Per quanto riguarda le cellule B, esse rappresentano un fattore critico nella patogenesi della SM. Si è visto che le terapie con anticorpi monoclonali contro i linfociti B (principalmente CD20)

hanno esiti positivi, mentre le terapie con anticorpi monoclonali contro i linfociti T (sia Th1 che Th17) danno esiti negativi (Lubetzki & Stankoff, 2014).

La SM è una malattia complessa, con una eziologia multifattoriale che prevede l'interazione tra fattori di rischio genetici ed ambientali.

1.3.1. Fattori di rischio genetici

La genetica rimane uno dei fattori di rischio maggiori nella SM. Il rischio di sviluppare la SM è correlato positivamente con il grado di parentela, il sesso e con l'effetto "*parent of origin*". Ad esempio, i parenti di primo grado hanno una probabilità di sviluppare la SM 10-25 volte più grande rispetto alla popolazione generale (Sadovnick et al., 1988).

Kurtzke et al. (1979) hanno trovato una correlazione tra l'etnia e il rischio di sviluppare la SM. Sembra che i messicani, i giapponesi, i cinesi e gli afroamericani abbiano una bassa probabilità di sviluppare la SM. Gli autori hanno calcolato che il rischio per gli afroamericani è di 40% più basso rispetto alla popolazione generale.

Le donne sembrano geneticamente più predisposte a sviluppare la SM rispetto agli uomini, anche se non si è ancora trovata una correlazione forte tra SM e il cromosoma X. Sembra, dunque, che la maggior probabilità delle donne sia legata ai processi ormonali. Per di più, esse sono più suscettibili ai fattori di rischio ambientali della SM (Orton et al., 2006). I risultati di Chao et al. (2009) hanno evidenziato una maggiore incidenza della SM in soggetti che condividevano la stessa madre biologica dei pazienti rispetto a soggetti che condividevano lo stesso padre biologico. Tale effetto viene chiamato *parent of origin*, nel caso della SM esso è un effetto materno data la maggiore predisposizione femminile. Il meccanismo che sta dietro alla predisposizione materna della malattia deve essere ancora chiarito.

1.3.2. Fattori di rischio ambientali

I fattori di rischio ambientali più studiati, e maggiormente implicati nello sviluppo della SM, sono: il virus Epstein-Barr (EBV), il fumo, la vitamina D e la latitudine, anche se rimane ancora molto controversa (Ramagopalan et al., 2010).

Ascherio e Munger (2007) hanno visto che quasi in tutti gli individui con la SM (>99%) sono presenti anticorpi contro l'EBV. Infatti, quasi la totalità dei pazienti presenta, in seguito ad analisi mediche, infezioni con tale virus. Dato che l'EBV è sempre

presente nei casi di SM, si pensa che un vaccino contro tale virus possa diminuire l'incidenza della SM.

Hawkes (2007) ha studiato l'effetto del fumo di sigaretta nei pazienti di SM. Egli ha trovato che la *odd ratio* (rapporto tra frequenza di un evento in un gruppo di pazienti e la frequenza dello stesso evento in un gruppo di controllo) è di 1.51 nel caso dei pazienti fumatori con la SM rispetto ai non fumatori. Hedström et al. (2009) hanno avanzato l'ipotesi che le sostanze presenti nel tabacco e nel processo di somministrazione sono importati e influiscono sull'incidenza della SM. La promozione delle campagne contro il fumo è un passo avanti anche per la prevenzione di tale malattia.

La vitamina D (VD) rappresenta un fattore di protezione per la SM, si pensa che l'associazione tra la VD e l'esposizione al sole possa spiegare l'incidenza della SM legata alla latitudine (Ramagopalan et al., 2010). Dato che la VD è il mediatore dell'esposizione al sole, alimenti ricchi in vitamina D come l'acido omega-3 riducono la probabilità di sviluppare la SM di circa 40%. Tali assunzioni devono essere ancora studiate approfonditamente (Ramagopalan et al., 2010).

1.4. Sintomatologia della sclerosi multipla

La sintomatologia delle persone affette dalla SM dipende molto dalle zone interessate e dalla grandezza delle lesioni del SNC prodotte dalla demielinizzazione, così come varia in base all'età al momento dell'esordio. Gli effetti delle lesioni possono essere a livello motorio o cognitivo-emozionale. Lesioni frontali e parietali spesso portano a disturbi cognitivi e della sfera affettiva. Lesioni del cervelletto, tronco encefalico e spina dorsale spesso portano a disturbi del funzionamento motorio. Invece, una lesione al nervo ottico o della corteccia occipitale può portare a disturbi visivi (Bennett F. et al., 2002).

Il disturbo motorio si manifesta attraverso una netta riduzione della forza muscolare spesso in età più tardiva. Se tale sintomatologia deficitaria motoria perdura, il paziente può andare incontro ad atrofia muscolare (Cazzullo, 1994).

Il disturbo sensitivo è più frequente dopo i 40 anni e si manifesta in circa 1/4 casi. La sua sintomatologia è caratterizzata da sensazioni di formicolio, di puntura, di intorpidimento e spesso parestesie. Spesso in associazione con dolori e sensazioni di fastidio (Cazzullo, 1994).

I disturbi vestibolo-cerebellari non hanno una sintomatologia molto intensa, per questo vengono spesso descritti dai pazienti come vertigini, incertezza dell'equilibrio e

senso di instabilità. Questi disturbi possono portare, in casi gravissimi, ad una prognosi molto infausta con conseguente atassia della deambulazione e ipotonia muscolare (Cazzullo, 1994).

I disturbi visivi sono molto più frequenti in età precoce, ma questo non esclude una loro comparsa anche in età tardiva. Sono caratterizzati da dolori agli occhi, offuscamento della vista, acuità visiva ridotta e presenza di uno scotoma centrale con conseguente danneggiamento del campo visivo (Cazzullo, 1994).

Uno dei sintomi più frequenti nei pazienti con la SM (circa 92%) è la fatica o *fatigue*. Tale sintomo, insieme ai disturbi cognitivi legati alla velocità di processamento delle informazioni, alla memoria a lungo e breve termine, all'attenzione e alle funzioni esecutive (Chiaravalloti & DeLuca, 2008), sono il principale motivo di perdita di lavoro per i pazienti con la SM (Schiavolin et al., 2013).

CAPITOLO II: Sintomo della fatica nella Sclerosi Multipla

2.1. Definizione della fatica come sintomo

La fatica o *fatigue* è il sintomo della sclerosi multipla (SM) più comune e disabilitante fra i pazienti affetti da questa malattia (Petajan et al., 1996). Tale sintomo viene definito da Mills e Young (2007) come “un indebolimento reversibile, motorio e cognitivo caratterizzato da una ridotta motivazione e da un desiderio di riposo, sviluppato spontaneamente o in seguito ad attività mentali o fisiche, umidità, infezioni acute e calore” (Mills & Young, 2008). La fatica è stata largamente definita come una sensazione fisica di stanchezza e una mancanza di energie, molto diversa dalla sensazione di tristezza e debolezza. La fatica è stata analizzata sia in adulti sani che in pazienti affetta dalla SM, in entrambi i gruppi era caratterizzata dal desiderio di riposo, dalla perdita di motivazione e pazienza, e peggiorava verso la seconda parte della giornata, specialmente in seguito ad attività fisica. Solo i pazienti con la SM riferivano che la fatica che provavano impediva loro il normale funzionamento fisico, peggiorava con il calore, tornava facilmente anche dopo periodi di riposo, interferiva con le normali attività e responsabilità quotidiane e che causava frequenti problemi nella loro vita. Il fatto che tale sintomo abbia un impatto così elevato sul normale funzionamento dei pazienti e sulla loro vita sta ad indicare la sua importanza (Krupp et al., 1988).

La fatica si può manifestare attraverso una molteplicità di forme quali la fatica acuta localizzata specificatamente a livello muscolare e la fatica globale con effetti sull'attività mentale e fisica in senso lato (Bakshi, 2003).

Generalmente in ambito clinico, per una migliore anamnesi e pianificazione dell'intervento, la fatica viene differenziata in primaria e secondaria. La fatica primaria è direttamente mediata dal processo della malattia come la demielinizzazione, perdita assonale nel SNC e dagli eventi del sistema immunitario. La fatica secondaria è il risultato degli effetti secondari del trattamento, delle conseguenze dei processi periferici muscolari e di altri fattori che possono portare alla fatica quali depressione, funzionamento psicologico, dolore e disturbi del sonno (Kos et al., 2008).

2.2. Misurazione

La fatica può essere misurata attraverso questionari *self-report* che vanno ad indagare l'esperienza soggettiva del paziente o attraverso cambiamenti oggettivi nel funzionamento cognitivo o motorio (misurazione della prestazione) (Krupp et al., 1988).

2.2.1. Questionari *self-report*

I questionari *self-report* hanno il vantaggio di essere focalizzato sull'esperienza soggettiva del paziente e facilmente somministrabile in ambito e clinico. Lo svantaggio di questi questionari è dato prevalentemente dalla mancanza di oggettività dell'informazione raccolta. Generalmente la fatica viene considerata, da questi questionari come un sintomo, diversamente dalla misurazione della prestazione dove la fatica viene considerata un segno. Esistono vari strumenti per indagare la fatica utilizzati sia con pazienti affetti dalla SM che da altre malattie. La *Fatigue Severity Scale* (FSS, Krupp et al., 1989) è una scala largamente utilizzata in ambito clinico in quanto misura la severità, l'impatto che la fatica ha sulla vita quotidiana del paziente ed è largamente accettata nell'ambito medico e scientifico (Kos et al., 2008). Mentre la FSS riguarda solo una dimensione, sono state create altre scale multidimensionali che riguardano anche gli aspetti sociali e fisici della fatica come la *Multidimensional Assessment of Fatigue* (MAF, Belza et al., 1993), *Fatigue Rating Scale* (FRS, Chalder et al., 1993) e *Fatigue Descriptive Scale* (FDS, Iriarte et al., 1999). La FRS è una scala che identifica le dimensioni fisiche e mentali della fatica dove le dimensioni mentali correlano significativamente con i sintomi depressivi. La FDS valuta l'astenia e la fatica percepita (Krupp et al., 1988).

2.2.2. Prestazione

La misurazione della fatica attraverso l'analisi della prestazione in seguito a sforzo motorio dipende dalla concettualizzazione della fatica intesa come una riduzione della forza nel tempo (Krupp et al., 1988). Djaldetti et al. (1996) hanno visto, utilizzando una curva tempo-forza durante un compito di contrazione muscolare sostenuta, che i pazienti con la SM rispetto ai soggetti sani mostravano una fatica motoria molto più elevata così come un'anomalia nel metabolismo muscolare.

La misurazione della fatica attraverso l'analisi della prestazione cognitiva è stata utilizzata da Krupp & Elkins (2000) per indagare il declino cognitivo nei pazienti con SM. Gli autori hanno trovato che durante le prove di memoria e di pensiero concettuale, i pazienti con la SM tendevano ad avere un declino nella prestazione cognitiva maggiore rispetto a quella dei soggetti sani. Questi risultati suggeriscono che i pazienti con la SM siano più suscettibili ad una fatica cognitiva durante i compiti cognitivi rispetto ai soggetti sani.

2.3. Fatica primaria

La fatica sembra essere direttamente collegata al processo patologico della SM, per questo viene considerata una manifestazione primaria della malattia e tra le più disabilitanti. Numerosi studi si sono posti l'obiettivo di indagare l'eziologia e la fisiopatologia della fatica nella SM con pochi risultati data la complessità del sintomo (Fisk, Pontefract, et al., 1994).

2.3.1. Ipometabolismo glucidico

Bakshi et al. (1998), utilizzando la fluorodesossiglucosio tomografia ad emissione di positroni (FDG-PET), hanno osservato che i pazienti con la SM presentavano una riduzione nel metabolismo del glucosio nell'intero cervello del 9% rispetto ai soggetti sani. Tale ipometabolismo glucidico era particolarmente diffuso nella corteccia cerebrale, sostanza bianca sopratentoriale, strutture infratentoriali e nuclei sottocorticali. Analizzando l'ipometabolismo più nel dettaglio, gli autori hanno osservato che la riduzione maggiore (circa 18%) avveniva nella corteccia frontale dorsolaterale, corteccia frontale superiore mesiale, corteccia occipitale mesiale, corteccia occipitale laterale, sostanza bianca del lobo parietale inferiore e nel ponte.

Roelcke et al. (1997) hanno dimostrato che la riduzione del metabolismo del glucosio nella corteccia frontale bilaterale e nei gangli della base era presente solo nei

pazienti con la SM che presentavano il sintomo della fatica e non in quelli senza il sintomo della fatica. Tali risultati indicano che la disfunzione dei circuiti corticali e sottocorticali giocano un ruolo importante nella fatica. L'ipometabolismo osservato nella sostanza bianca nel caso dei pazienti con la SM è solo parzialmente spiegato dalla diaschisi dovuta alla disfunzione della sostanza bianca o danni assonali. Molte evidenze scientifiche vedono come causa di tale ipometabolismo processi come la formazione di placche (Bakshi et al., 2001), deposizione di ferro (Bakshi et al., 2002) e neurodegenerazione (Bermel et al., 2003) che danneggiano la sostanza grigia corticale e sottocorticale.

2.3.2. Ruolo delle citochine

L'analisi dei livelli nel sangue delle citochine nei pazienti affetti dalla SM ha portato a pensare che il sintomo della fatica possa essere moderato dalla presenza di citochine infiammatorie quali interleuchina-1,6 e 10 ma anche dalla presenza dell'interferone gamma (IFN- γ) e dal fattore di necrosi tumorale alfa (TNF- α) (Induruwa et al., 2012).

Heesen et al. (2006) hanno trovato che i pazienti con la SM che presentano sintomi di fatica hanno una produzione significativamente più alta di IFN- γ e TNF- α rispetto ai pazienti senza tale sintomo. Si è visto che i livelli generali di TNF- α nel sangue correlano con il percorso della malattia, con la sonnolenza durante il giorno e con la fatica, suggerendo che questi marker potrebbero essere dei buoni indicatori di un fattore di mediazione per la fatica.

Rimane comunque molto difficile dimostrare una forte correlazione tra livelli di *marker* infiammatori e fatica in quanto i livelli dei *marker* infiammatori fluttuano durante il percorso della malattia e non sempre sono dipendenti dal percorso della malattia.

2.3.3. Lesioni cerebrali

Informazioni importanti per la patogenesi della fatica potrebbero essere date dall'analisi delle specifiche aree danneggiate nel SNC. I primi studi su questo argomento hanno utilizzato la risonanza magnetica (RM) trovano solo deboli correlazioni tra lesioni e fatica, possibilmente a causa della scarsa sensibilità e specificità di tale tecnica (Filippo et al., 2000). L'utilizzo, invece, della tomografia ad emissioni di positroni (PET) o della risonanza magnetica funzionale (fMRI) ha evidenziato come una patologia della sostanza grigia di entrambe le corteccie cerebrali e delle strutture sottocorticali come il talamo e il nucleo caudato (Cantor, 2010).

2.3.4. Danni assonali

La misurazione dei danni assonali si basa sullo studio dell'N-acetil-aspartato (NAA) e della creatina (Cr) presenti a livello encefalico. Il valore del NAA è l'indice di densità assonale e neuronale, una sua diminuzione correla con la morte neuronale. La Cr è coinvolta nel metabolismo energetico della cellula, un suo incremento si osserva nella gliosi (De Stefano et al., 2001).

Tartaglia et al. (2004), partendo dall'ipotesi che diffusi danni assonali a livello del SNC potrebbero essere associati con il sintomo della fatica nella SM, hanno studiato tale fenomeno utilizzando la spettroscopia protonica di risonanza magnetica e il questionario FSS. Utilizzando come marker dell'entità del danno assonale a livello del SNC il rapporto tra NAA:Cr hanno visto che i pazienti che avvertivano maggiore fatica presentavano un rapporto NAA:Cr significativamente inferiore rispetto al gruppo di pazienti con la SM senza il sintomo della fatica.

Huitinga et al. (2000) hanno proposto un modello nel quale la perdita assonale o la ridotta connettività causata dai danni cerebrali nella SM porta ad un maggiore reclutamento di aree corticali e di *network* cerebrali. Questo contribuisce alla percezione del paziente che l'energia necessaria a svolgere le normali attività quotidiane è sproporzionatamente alta.

La riduzione della velocità di conduzione a livello assonale dovuta alla demielinizzazione potrebbe contribuire al sintomo della fatica nei pazienti con la SM. Generalmente i pazienti mostrano un ritardo nell'attivazione muscolare dovuto alla riduzione della velocità di conduzione lungo le vie motorie, questo si traduce in un meccanismo compensatorio nel quale le aree motorie cerebrali subiscono un incremento nell'eccitazione (Sheean et al., 1997). Inoltre, l'impedimento nella conduttività dovuto alla demielinizzazione potrebbe indurre un aumento della temperatura corporea perché il nostro corpo deve mettere in atto uno sforzo maggiore per arrivare ad un certo livello di prestazione fisica. L'eccessivo riscaldamento del corpo potrebbe attivare una sequenza di eventi che produce la fatica. La conseguenza di questa combinazione di effetti non solo la generazione della fatica ma anche un'avversione per gli esercizi e sforzi fisici. Tale avversione porterà ad un disuso dei muscoli che diventeranno più atrofizzati e più facilmente stancabili anche durante le attività meno intense (Bakshi, 2003).

2.3.5. Atrofia cerebrale

Riccitelli et al. (2011) hanno studiato l'atrofia della sostanza bianca (WM) e della sostanza grigia (GM) nei pazienti con la SM utilizzando tecniche di analisi basate sui voxel. Hanno evidenziato la presenza di atrofia sia nella WM che nella GM nei pazienti rispetto a soggetti sani. Hanno trovato molte correlazioni tra atrofia cerebrale e il sintomo della fatica specialmente nel solco centrale e nel giro precentrale nei pazienti con SM affetti dalla fatica rispetto ai pazienti con la SM non affetti.

Yaldizli et al. (2011) hanno studiato la grandezza del corpo calloso nei pazienti con la SM utilizzando la MRI. I loro risultati indicano la presenza di atrofia nel corpo calloso nei soggetti affetti dalla SM rispetto ai soggetti sani, inoltre, essa sembra essere un fattore di rischio della SM indipendente rispetto al sintomo della fatica.

Pellicano et al. (2010) studiando l'atrofia cerebrale nei pazienti con la SM hanno trovato una forte correlazione tra fatica e l'atrofia del loro parietale. Tale scoperta indica che la disfunzione nei *network* del controllo motorio giocano un ruolo molto importante nel determinare la fatica. Tale disfunzione si basa sull'atrofia del lobo parietale essendo esso deputato alla pianificazione motoria e all'integrazione delle informazioni provenienti da più fonti.

2.3.6. Attivazione dei circuiti neurali

Esistono evidenze scientifiche che suggeriscono una correlazione tra aumento dell'attivazione dei circuiti neurali e fatica. Rimane comunque dibattuta la questione se tale iperattivazione sia una causa o una conseguenza della fatica.

Utilizzando l'elettroencefalogramma (EEG) mentre i pazienti svolgevano un compito ripetitivo di estensione delle dita, Leocani et al. (2001) hanno trovato che nei pazienti con SM che lamentano fatica era presente un incremento nell'attivazione delle regioni anteriori del lobo frontale durante la preparazione ed esecuzione motoria e una diminuzione nell'inibizione corticale. Durante il compito più aree cerebrali del necessario erano coinvolte mentre alla fine del compito il processo di inibizione di tali aree falliva. Questo, secondo gli autori, potrebbe essere dato da una riorganizzazione inter-neurale dovuta alla malattia con conseguente iperattività e aumento delle aree reclutate per svolgere determinate attività. Inoltre, potrebbe significare anche che la fatica è collegata ad una disfunzione nella riorganizzazione inter-neurale della prestazione motoria.

Thickbroom et al. (2008) utilizzando la stimolazione magnetica transcranica (TMS) e comparando il potenziale motorio evocato (MEP) in un compito di *tapping* tra

due gruppi formati da pazienti con SM e soggetti sani, i primi presentavano un maggiore declino nella forza dell'arto durante il *tapping*. Inoltre, il MEP aumentava maggiormente nei pazienti con SM rispetto ai soggetti sani negli arti utilizzati nell'esercizio ma anche nell'arto opposto non utilizzato. Questi risultati suggeriscono che i pazienti affetti dalla SM per eseguire esercizi fisici richiedono un controllo motorio corticale maggiore con conseguente perdita di forza e incremento della eccitazione corticomotoria rispetto ai soggetti sani. L'ipereccitazione, l'ipercontrollo, e la riduzione della forza muscolare suggeriscono un affaticamento dell'individuo.

Pardini et al. (2010) utilizzando la tecnica della trattografia, sono riusciti a correlare un *cluster* di voxel localizzato nella sostanza bianca frontale sinistra con la fatica. Tale tecnica ha mostrato che il *cluster* individuato fa parte di un complesso *network* cerebrale composto da connessioni fronto-frontali, fronto-striatali, fronto-occipitali e fronto-limbiche accentuando l'importanza dei circuiti frontali nella fisiopatologia della fatica.

2.3.7. Disfunzione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene

Gli studi sull'associazione tra fatica nella SM e la disregolazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA) si sono basati sulle conoscenze generali della sindrome della fatica dove si è visto che i livelli del deidroepiandrosterone (DHEA) e la risposta biologica al cortisolo sono molto più bassi rispetto ai soggetti sani. Il DHEA e il cortisolo sono due ormoni che regolano la reazione endocrina del nostro organismo allo stress, il primo in particolare viene utilizzato per aumentare l'energia, il tono dell'umore, la depressione e il sistema immunitario (Maes et al., 2005; Cleare, 2003).

Gottschalk et al. (2005) scoprirono che i pazienti affetti dalla SM che mostravano sintomi di fatica avevano una reattività molto più alta dell'asse HPA rispetto ai pazienti con la SM senza tale sintomo. Inoltre, i pazienti con fatica avevano un livello significativamente più alto dell'ormone adrenocorticotropo (ACTH) rispetto ai pazienti senza il sintomo della fatica.

Oltre al ruolo dell'asse HPA in sé nella fatica, l'importanza del ruolo dell'ipotalamo come fattore contribuente alla fatica è stata postulata da Huitinga et al. (2000). Gli autori hanno suggerito che disregolazioni a livello del funzionamento neuroendocrino, comportamentale e autonomo nei pazienti con SM potrebbero essere date da un livello ridotto di interleuchina-1beta (IL-1 β) a livello dell'ipotalamo. Un altro studio ha proposto l'ipotesi che la produzione di marker infiammatori potesse portare ad

un'attivazione dell'asse HPA. Gli autori non hanno però trovato correlazioni tra livello di ACTH o cortisolo con il livello delle citochine quali IFN- γ e TNF- α . Questo risultato potrebbe essere stato influenzato dalla tipologia di trattamento che i pazienti della ricerca ricevevano in quel momento (Heesen et al., 2006).

2.4 Fatica secondaria

2.4.1. Depressione

Un altro sintomo molto comune nei pazienti affetti dalla sclerosi multipla è la depressione. Dall'analisi della sintomatologia presente si è visto che il sintomo della fatica è comune sia alla depressione che alla SM, infatti, si pensa che ci sia una forte correlazione tra queste due. Tale correlazione non è stata ancora scientificamente provata in quanto molto complessa e multifattoriale, vari esperimenti sono stati creati per indagare lungo questa via (Induruwa et al., 2012).

Dagli studi di Kroencke et al. (2000) si è evidenziata un'alta correlazione tra fatica e depressione, per di più, gli autori hanno visto che la depressione e la disabilità erano due predittori della fatica nei pazienti con SM. In un altro studio, i pazienti depressi con SM mostravano più fatica e sintomi quali bassa motivazione, disturbi del sonno e problemi a completare i compiti rispetto ai pazienti con sola fatica (Krupp & Elkins, 2000).

Molti studi hanno preso in considerazione la possibilità di trattare la fatica indirettamente andando a trattare la depressione nei pazienti con la SM. Ottimi risultati sono stati raggiunti utilizzando gli inibitori selettivi del reuptake della serotonina (SSRI), ma a costo di effetti collaterali (Ehde et al., 2008). Per questo motivo sono state utilizzate terapie non farmacologiche come la terapia cognitiva comportamentale (CBT) e la psicoterapia di gruppo. Miglioramenti simili sono stati rinvenuti sia nelle terapie non farmacologiche sia nelle terapie farmacologiche (Mohr et al., 2001).

2.4.2. Ansia

L'ansia, anche se non ha lo stesso livello di attenzione che ha la depressione nel caso dei pazienti con la SM, i dati disponibili indicano una solida relazione con la fatica. Dagli studi di Ford et al. (1998) sembra che l'ansia sia molto più collegata alla fatica mentale rispetto che alla fatica fisica.

2.4.3. Dolore

Stanton et al. (2006) hanno visto che molti pazienti con la SM sono affetti anche da disturbi sensoriali come spasmi muscolari, nevralgia e disestesia. Questi sintomi spesso interferiscono con la qualità del sonno e rappresentano un fattore di mantenimento della depressione. Questi fattori contribuiscono alla sonnolenza giornaliera e alla fatica. Il dolore fisico insieme alla fatica portano ad una perdita della funzionalità della persona.

2.4.4. Cognizione

Dalle analisi dei questionari *self-report* si evince come gli individui con la SM riferiscano uno sforzo maggiore, rispetto ai soggetti sani, per riuscire a mantenere un adeguato livello di prestazione cognitiva nei diversi compiti. Molti studi hanno trovato che i pazienti con la SM mostrano un'attivazione cerebrale maggiore durante i compiti cognitivi. Tali risultati potrebbero indicare che essi hanno bisogno di molte più risorse cognitive per svolgere i compiti e che questo dispendio energetico possa portare alla nascita della sintomatologia della fatica (DeLuca et al., 2008).

2.4.5. Fattori psicologici e relazione con altre variabili

La sintomatologia della fatica non sembra avere una base psicologica, ma il vissuto di tale sintomatologia può essere influenzato dai fattori psicologici come senso di controllo e senso di autoefficacia. Infatti, le terapie come la CBT riducono la gravità della fatica nei pazienti con la SM (Schwartz et al., 1996).

I pazienti con SM che presentano un livello di istruzione basso, età avanzata e durata più lunga della malattia hanno un punteggio più alto nei test di valutazione della gravità della fatica. Nel caso dei pazienti più anziani, l'età sembra essere un fattore di rischio indipendente per la fatica e non solo perché tali pazienti sviluppano una malattia più grave rispetto ai pazienti più giovani. Un'altra variabile legata alla fatica nella SM è la stagione, infatti, si è visto che durante la primavera i pazienti riferiscono un peggioramento dei sintomi, forse legato al fatto che le alte temperature peggiorano generalmente la malattia. Tale peggioramento si pensa sia dovuta al fatto che l'aumento di temperatura interferisce con la capacità dei nervi demielinizzati di condurre l'impulso elettrico (Colosimo et al., 1995).

2.4.6. Condizioni medicali e trattamento

Le altre condizioni medicali che caratterizzano il paziente con SM non dovrebbero essere trascurate. Le infezioni, sia batteriche che virali, del tratto urinario o respiratorio possono influenzare negativamente i livelli di energia dell'organismo e portare a sintomi quali dolori e spasticità. Oltre alle infezioni, un altro punto importante da tenere sotto controllo sono le alterazioni della tiroide, fegato e il profilo ematico (Shah, 2009).

Molti medicinali utilizzati nel trattamento della SM possono interferire nella sintomatologia della fatica aggravandola. I farmaci che possono peggiorare la fatica sono gli spasmolitici, antiepilettici, narcotici e sedativi. Oltre a questi farmaci, anche il trattamento con gli interferoni (uno dei più utilizzati nel caso della SM) può peggiorare drasticamente la sintomatologia della fatica (Leuschen et al., 2004).

2.4.7. Disturbi del sonno

La maggior parte dei pazienti affetti dalla SM con sintomi di fatica lamentano anche disturbi del sonno. Questo potrebbe essere secondario rispetto alla spasticità, movimenti periodici degli arti o dolore neuropatico (nevralgia). I pochi studi sulla relazione tra fatica e disturbi del sonno hanno trovato una forte correlazione tra fatica e interruzione del sonno o cicli di sonno anormali (Attarian et al., 2004a).

Ferini-Strambi et al. (1994), studiando la sindrome delle gambe senza riposo (RLM) hanno visto che 36% dei pazienti affetti dalla SM lamentavano tali movimenti incontrollati. Inoltre, gli stessi pazienti mostravano una ridotta qualità del sonno e un aumento dei risvegli durante una sessione di 8 ore durante un test di polisonnografia.

CAPITOLO III: Relazione tra sintomo della fatica e disturbi del sonno

3.1. Disturbi del sonno nella sclerosi multipla

I disturbi del sonno sono molto comuni nella SM. La loro frequenza ha un impatto enorme sulla qualità della vita dei pazienti. Tali disturbi hanno un'incidenza maggiore nelle donne, aumentano il rischio di cardiopatie, diabete, obesità, depressione, dolore e fatica (Bamer et al., 2008).

I disturbi del sonno nella SM si manifestano sottoforma di frequenti risvegli notturni, sonno movimentato, sonno non riposante e aumento del tempo necessario per addormentarsi (Tachibana et al., 1994). Inoltre, i pazienti lamentano una pessima qualità del sonno, sonnolenza eccessiva durante il giorno, sindrome delle gambe senza riposo (RLS) e sindrome delle apnee ostruttive nel sonno (OSAS) (Nociti et al., 2017).

Un famoso studio di Stanton et al. del 2006 ha descritto il pattern dei disturbi del sonno nei pazienti con SM. Gli autori hanno osservato che durante un periodo di circa una settimana più della metà dei pazienti con SM lamentavano problemi ad addormentarsi (insonnia iniziale), continui risvegli durante la notte (insonnia durante la notte) e risveglio molto presto (insonnia finale). L'insonnia iniziale era legata al dolore, ansia e sconforto mentre l'insonnia durante la notte era associato alla nocturia. Infine, l'insonnia finale era associata a fattori non legati alla SM come la luce, rumori, appuntamenti medici, ecc. L'insonnia durante la notte correlava con la presenza della sintomatologia della fatica, si pensa che tale insonnia sia una delle cause della fatica (Attarian et al., 2004b).

3.1.1. Disturbi respiratori del sonno

I disturbi respiratori durante il sonno (SDB) comprendono l'apnea ostruttiva nel sonno (OSA), apnea centrale nel sonno (CSA) e l'ipoventilazione. L'OSA indica una sindrome dove le vie aeree superiori vanno incontro a frequenti ostruzioni e collassi che portano a periodi di diminuzione (ipopnea) o assenza (apnea) di passaggio dell'aria. Questi eventi potrebbero essere legati ad un abbassamento del livello di saturazione dell'ossigeno nel sangue e/o *arousal* nel sonno. La CSA è caratterizzata da ipopnea o apnea dovuto alla mancanza di uno sforzo respiratorio dell'individuo durante il sonno.

L'ipoventilazione notturna indica un pattern di respirazione che porta ad un aumento dell'anidride carbonica arteriale (PCO₂) e da un abbassamento della saturazione dell'ossigeno nel sangue, tale condizione potrebbe essere data da un indebolimento muscolare (Kaminska et al., 2011).

Kaminska et al. nel 2012 hanno trovato forti correlazioni tra OSA e fatica nella SM. Gli autori affermano che l'OSA potrebbe peggiorare il sintomo della fatica. La fatica nella SM è associata ad un ridotto metabolismo glucidico cerebrale (Roelcke et al., 1997b), ipoperfusione di specifiche zone di materia grigia (Inglese et al., 2007) e un'attivazione compensatoria eccessiva del SNC, simili eventi sono stati descritti anche nel caso dell'OSA. Inoltre, la fatica è stata associata all'infiammazione nella SM (Flachenecker et al., 2004) e l'OSA può aumentare l'infiammazione sistemica. (Gozal & Kheirandish-Gozal, 2012). I pazienti con la SM hanno una media dell'*arousal* respiratorio più alta rispetto ai soggetti sani indicando che i disturbi respiratori nella SM portano ad una maggiore frammentazione del sonno. Questo potrebbe essere associato con una soglia di *arousal* più bassa nella SM, dunque, gli eventi respiratori hanno più probabilità di provocare un *arousal*. La frammentazione del sonno potrebbe essere un fattore di patogenesi dell'OSA nella SM. L'instabilità dei risvegli durante il sonno causata dai fattori legati alla SM induce l'instabilità respiratoria. Una bassa soglia di *arousal* potrebbe portare ad una serie di ipopnee causando un disturbo respiratorio del sonno (Younes, 2008).

3.1.2. Movimenti periodici delle gambe

Il disturbo dei movimenti periodici delle gambe (PLMD) durante il sonno è caratterizzato da movimenti stereotipati e ripetitivi delle gambe ogni 4-90 s; tali movimenti accadono prevalentemente durante il sonno NREM. I pazienti con PLMD lamentano insonnia, sonnolenza durante la giornata e fatica (Charokopos et al., 2008).

La sclerosi multipla può portare ai disturbi del sonno alterando sia la macro e che microstruttura del sonno. I pazienti con SM spesso si svegliano durante la notte a causa dei movimenti periodici delle gambe. Gli stessi pazienti presentano una diminuzione dell'efficienza del sonno, aumento dei risvegli notturni, aumento della durata dei periodi di risveglio dopo che si sono addormentati (WASO) e aumento dei movimenti periodici degli arti (PLM) (Ferini-Strambi et al., 1994). Kaynak et al. (2006) hanno trovato un aumento dell'indice di *arousal* totale (TAI), che indica la quantità di *arousal* spontanei per ora di sonno, e dell'indice dei movimenti periodici delle gambe associati con l'*arousal*

(PLMAI). TAI e PLMAI fanno parte della microstruttura del sonno ed indicano la sua discontinuità, inoltre, gli autori hanno visto che essi erano significativamente aumentati nei pazienti con SM che lamentavano fatica rispetto al gruppo di controllo composto da persone sane. Gli autori continuano avanzando l'ipotesi che la fatica potrebbe essere in parte spiegata dalla discontinuità della microstruttura del sonno che può portare ad un sonno non riposante e ad una pessima percezione soggettiva del paziente della qualità del sonno.

Ferini-Strambi et al. (1994) hanno trovato una prevalenza significativa di PLM nei pazienti con SM rispetto al gruppo di controllo sano. Ci sono moltissime ipotesi sull'origine dei PLM. PLM potrebbe originarsi nella spina dorsale (Yokota et al., 1991), potrebbe essere causato dalla perdita del sonno NREM dell'effetto inibitorio della zona sovra spinale sul tratto piramidale (Smith, 1985). Wechsler et al. nel 1986 avevano trovato una componente di latenza lunga del riflesso di ammiccamento nei pazienti con PLM, questi risultati suggerivano che il PLM operava al livello della zona cerebrale del ponte o anche più rostrale. Infine, Ferini-Strambi et al. (1994), utilizzando la MRI, hanno trovato lesioni nella zona infratentoriale in particolare nel cervelletto e nel tronco encefalico.

3.1.3. Sindrome delle gambe senza riposo

Nella sindrome delle gambe senza riposo (RLS) ci sono quattro criteri principali da soddisfare per fare diagnosi: sensazione fastidiosa nelle gambe, peggioramento dei sintomi durante il riposo, miglioramento dei sintomi durante i movimenti, aggravamento dei sintomi durante la sera o la notte. La maggior parte dei pazienti affetti dalla RLS hanno anche la PLM durante il sonno. Questi movimenti notturni possono causare *arousal* o *micro arousal* portando ad un sonno non riposante, sonnolenza e fatica (Högl et al., 2005; Ondo, 2009).

I pazienti con SM presentano vari fattori predittivi di RLS come età avanzata, maggiore durata della malattia, maggiore disabilità, tremore delle gambe prima di addormentarsi. Generalmente i sintomi della RLS sono più gravi quando associati alla sclerosi multipla rispetto a quando non sono associati (Manconi et al., 2008).

Manconi et al. (2008) hanno avanzato l'ipotesi che la presenza della RLS è secondaria rispetto alle malattie che danneggiano il midollo spinale e che la SM deve essere considerata come un fattore di rischio per la RLS. Le prove che hanno portato a sostegno della loro ipotesi sono che: esiste un'alta prevalenza di RLS nei pazienti con

SM; l'associazione tra RLS e il peggioramento della disabilità; la precocità della comparsa della RLS nei giovani pazienti affetti dalla SM.

Alla base della patogenesi della RLS si pensa ci sia un disturbo nella trasmissione dopaminergica e nelle vie metaboliche del ferro. Infatti, l'alterazione del metabolismo cerebrale del ferro è coinvolta nelle varie forme della RLS. I depositi di ferro che si formano in modo alterato a livello del SNC nella SM possono essere coinvolti nel processo non infiammatorio della SM (Connor & Leader, 2008; Trenkwalder & Paulus, 2010).

3.1.4. Disturbi del ritmo circadiano

I disturbi del ritmo circadiano (CRD) sono il risultato dell'asincronia fra il sistema circadiano sonno-veglia endogeno e il pattern dell'ambiente (ciclo buio-luce). Gli individui affetti dai CRD mostrano la sindrome della fase avanzata del sonno, la sindrome della fase ritardata del sonno e un ritmo sonno-veglia irregolare. L'interruzione del sonno nel CRD porta ad insonnia, eccessiva sonnolenza durante il giorno e soprattutto fatica (Caminero & Bartolomé, 2011). Il principale *pacemaker* cronobiologico coinvolto nella generazione e coordinamento dei ritmi circadiani è il nucleo soprachiasmatico (SCN). Questo nucleo riceve stimoli fotici provenienti dal tratto retino-ipotalamico e stimoli non fotici che sincronizzano i ritmi in cicli di 24 ore in base all'ambiente (Cohen et al., 2010). Molti autori ipotizzano che nei pazienti affetti dalla sclerosi multipla si possono sviluppare disturbi del ritmo circadiano in seguito alla demielinizzazione dei neuroni implicati nei *network* cerebrali del SCN (Attarian et al., 2004c). Sembra che ci sia una certa associazione tra CRD e la fatica nella SM. I pazienti con SM e sintomatologia della fatica potrebbero avere maggiori probabilità di sviluppare CRD, però per mancanza di studi su questo argomento non si è ancora arrivati ad un risultato significativo (Attarian et al., 2004c; Taphoorn et al., 1993).

3.1.5. Disturbi del sonno REM

I disturbi del sonno REM (RBD) sono parasonnie caratterizzate da un anomalo comportamento motorio o verbale associato ad incubi e perdita del tono muscolare durante la fase del sonno REM. La maggior parte dei RBD sono idiopatici e si verificano spesso insieme a malattie neurodegenerative come la SM (Caminero & Bartolomé, 2011). Si pensa che i RBD siano causati da lesioni nel nucleo peduncolo pontino, essendo tale nucleo collegato al locus coeruleus e alla formazione reticolare, tali lesioni possono

portare ad una perdita persistente del tono muscolare durante il sonno REM. I RBD sono spesso riportati come uno dei primi sintomi nello sviluppo della SM (Plazzi & Montagna, 2002) e durante il peggioramento della malattia (Tippmann-Peikert et al., 2006). È importante prendere in considerazione l'associazione tra RBD e SM in quanto due dei medicinali utilizzati in caso di SM e in caso di sintomatologia depressiva nei pazienti con SM sono gli inibitori selettivi del *reuptake* della serotonina e gli antidepressivi che aggravano i RBD.

3.1.6. Narcolessia

I sintomi di narcolessia sono molto comuni in pazienti con la SM. Uno studio sulle cause secondarie della narcolessia ha evidenziato che la SM è la quarta causa più comune della narcolessia (Nishino & Kanbayashi, 2005; Poirier et al., 1987).

Da un punto di vista genetico, sia i pazienti narcolettici sia i pazienti con la SM sono positivi all'aplotipo D2. Anche l'antigene leucocitario umano DQB1*0602, un famoso fattore di rischio per la narcolessia, influenza lo sviluppo e il peggioramento della SM. Dunque, entrambe le malattie sono associate agli stessi geni del sistema antigenico leucocitario umano (HLA), questo suggerisce che la presenza di fattori autoimmuni simili nello sviluppo delle due malattie possano essere responsabili dei sintomi di fatica e sonnolenza (Nishino & Kanbayashi, 2005; Younger et al., 1991).

Il liquido cerebrospinale dei pazienti affetti dalla narcolessia non contiene, o contiene tracce non rilevabili, di un neuropeptide rilasciato dai neuroni della parte laterale dell'ipotalamo (ipocretina-1). Le malattie autoimmuni come la SM distruggono tale zona dell'ipotalamo. L'ipocretina-1 è coinvolta nei cicli sonno-veglia e promuove la veglia. Infatti, nei pazienti affetti dalla SM che avevano anche sintomi di narcolessia, fatica e sonnolenza presentavano disfunzioni del sistema delle ipocretine a causa delle lesioni infiammatorie ipotalamiche (Iseki et al., 2002; Oka et al., 2004; Younger et al., 1991).

3.1.7. Disfunzioni cognitive

Le disfunzioni cognitive sono tra i sintomi più rilevanti e comuni nei pazienti affetti dalla SM, tali disfunzioni sono presenti in 40-70% dei pazienti e contribuiscono sostanzialmente alla disabilità, riduzione della qualità della vita e diminuzione della partecipazione in attività quali lavoro e relazioni sociali (Amato et al., 2001). Sater et al. (2015) hanno dimostrato come l'efficienza del sonno (misurata attraverso il tempo totale di sonno diviso il tempo totale passato a letto) correlava positivamente con le misurazioni

oggettive della prestazione delle funzioni cognitive e velocità di processamento delle informazioni. Forti associazioni sono state trovate anche tra le misure della memoria verbale, memoria visuale e funzioni cognitive con gli indicatori dell'apnea ostruttiva del sonno, uno dei disturbi del sonno più frequenti (Braley et al., 2016).

A partire dalle ricerche che dimostrano che i disturbi del sonno contribuiscono significativamente alla fatica e depressione nella SM (Ari et al., 2014; Bamer et al., 2010) altri autori hanno evidenziato i disturbi del sonno anche come un fattore di rischio nello sviluppo di disfunzioni cognitive sia nella popolazione generale che nei pazienti neurologici compresa la SM. Inoltre, il cambiamento dei comportamenti legati al sonno miglioravano l'insonnia, la depressione e la fatica nei pazienti con SM (Hughes et al., 2018).

Hughes et al. (2017), utilizzando le sottoscale del *Pittsburgh Sleep Quality Index* (PSQI, Buysse et al., 1989) per la valutazione della qualità del sonno, hanno trovato che l'efficienza del sonno, le disfunzioni quotidiane e l'utilizzo dei medicinali per il sonno erano dei forti predittori della funzione cognitiva globale auto percepita dai pazienti. Inoltre, la fatica era un fattore di mediazione di queste associazioni suggerendo che essa possa essere il processo attraverso il quale la fatica influenza la funzione cognitiva percepita (Hare et al., 2017). I risultati di Hughes e colleghi avevano evidenziato una forte associazione tra pessima qualità del sonno percepita dai pazienti e peggioramento delle funzioni cognitive anche senza l'influenza della variabile fatica e depressione, che erano anche essere significativamente associate con il peggioramento delle funzioni cognitive. Sembra che ci sia una relazione bidirezionale dove una pessima qualità del sonno porta ad un peggioramento della sintomatologia depressiva e della fatica, e tale peggioramento riduce ulteriormente la quantità e qualità del sonno le quali, chiudendo il cerchio, possono ulteriormente esacerbare le disfunzioni cognitive (Franzen & Buysse, 2022; Hughes et al., 2017).

Altri autori studiando la relazione tra disturbi del sonno e pazienti affetti dalla SM che presentavano disfunzioni cognitive e fatica hanno evidenziato quanto le scale FSS e MFIS (*Modified Fatigue Impact Score*, Fisk, Ritvo et al., 1994) per valutare la fatica e la scala PSQI per la qualità del sonno risultavano fortemente correlate (Cameron et al., 2014).

3.2. Impatto e possibili cause dell'associazione tra fatica e disturbi del sonno nella sclerosi multipla

La fatica nella sclerosi multipla è caratterizzata da una sensazione soggettiva di decremento dell'energia, spesso i pazienti non riescono a distinguere la fatica dalla sonnolenza. La sonnolenza è uno dei maggiori sintomi alla base dei disturbi del sonno. È stato provato che tali disturbi del sonno sono molto comuni nei pazienti con SM (Alarcia et al., 2004) grazie a significative correlazioni tra fatica e disturbi del sonno o anomalie nei ritmi circadiani (Attarian et al., 2004c).

Ci sono molte prove scientifiche dell'associazione tra disturbi del sonno e fatica nella sclerosi multipla. Una relazione tra disturbi del sonno e fatica, indipendentemente dalla sintomatologia depressiva, è stata trovata da Strober & Arnett (2005). Un peggioramento nella qualità del sonno soggettiva è stato associato ad una maggiore fatica nei pazienti con SM (Trojan et al., 2007). Moreira et al. (2008) hanno studiato la relazione tra RLS e fatica nella SM utilizzando il PSQI, essi hanno visto che i pazienti affetti dalla RLS presentavano una peggiore sintomatologia della fatica e problemi del sonno rispetto ai pazienti non affetti dalla RLS.

Gli studi eseguiti utilizzando la polisonnografia, l'actigrafo e gli *assessment* basati sui questionari considerano i disturbi del sonno una componente della genesi della fatica nei pazienti con SM. La compromissione della microstruttura del sonno, studiata attraverso il numero di *arousal* spontanei all'ora, è stata correlata con la presenza della fatica. Anche l'analisi microstrutturale dell'ipnogramma basata sulla durata, continuità e caratteristiche del sonno è stata associata alla fatica (Attarian et al., 2004c; Kaynak et al., 2006). Anche gli altri disturbi del sonno come PLM, OSAS, RLS, narcolessia e RBD contribuiscono alla percezione, e forse, alla genesi della fatica nei pazienti con SM (Brass et al., 2010).

I disturbi del sonno possono portare ad un peggioramento della fatica nella SM attraverso molteplici meccanismi. I fattori coinvolti possono essere dovuti sia alla frammentazione generale del sonno, sia a specifiche patologie del sonno come i SDB. Si pensa che i frequenti *arousal* durante il sonno possano esacerbare la fatica nella SM attraverso una eccessiva attivazione costante del SNC. Questa ipotesi è sostenuta dalle molteplici prove del fatto che la fatica nella SM è causata da una disorganizzazione del SNC e da una eccessiva attivazione compensatoria di alcune aree cerebrali (Kaminska et al., 2011).

Sembrerebbe che la fatica nella SM sia associata ad un elevato livello di citochine pro-infiammatorie come la TNF-alfa (fattorie di necrosi tumorale- alfa) (Flachenecker et al., 2004). Un aumento nella risposta infiammatoria si è avuto dopo un periodo di deprivazione del sonno. Tale risposta infiammatoria è stata causata da un aumento di un fattore di trascrizione chiamato NF-kB (Irwin et al., 2008) nel caso delle donne, mentre negli uomini la deprivazione del sonno ha causato un aumento dei livelli TNF-alfa (Vgontzas et al., 2004).

L'aumento del livello delle citochine, in special modo la TNF-alfa, è associato con i SDB (Ryan et al., 2012). I molti trattamenti dei SDB riducono il processo infiammatorio delle citochine (Steiroopoulos et al., 2009), la riossigenazione della ipossia che avviene nei SDB è la principale via associata con l'aumento dello stress ossidativo che porta all'infiammazione (Gozal & Kheirandish-Gozal, 2008). L'ipossia intermittente porta all'attivazione del NF-kB (Ryan et al., 2005), un regolatore pro-infiammatorio il cui fattore attivante è il TNF-alfa. Inoltre, l'ipossia intermittente porta al danneggiamento dei neuroni associati con la sensazione di ipersonnolenza (Zhan et al., 2012). La frammentazione del sonno, indipendentemente dall'ipossia, è correlata con i livelli di TNF-alfa in gruppi di pazienti affetti dall'OSA, tale risultato suggerisce che il processo infiammatorio nella SM potrebbe peggiorare a causa dei SDB portando di conseguenza a molti sintomi incluso la fatica (Gozal et al., 2010).

Dagli studi delle alterazioni del SNC nei pazienti con SM affetti anche dall'OSA utilizzando le tecniche di MRI sono risultate delle anomalie nella struttura della materia grigia, tale atrofia della materia grigia è stata associata a disfunzioni cognitivi negli stessi pazienti (Calabrese et al., 2009). Altri studi utilizzando la fMRI hanno dimostrato una differenza di segnale in risposta a compiti respiratori e cognitivi in pazienti con OSA rispetto a soggetti sani. Dati i molteplici deficit neurocognitivi presenti nei pazienti con OSA, è stato ipotizzato che quest'ultima porti al processo neurodegenerativo (Nowak et al., 2006).

Infine, Iriarte et al. (2000) hanno trovato alla base della gravità della sintomatologia della fatica nei pazienti con SM ci possa essere un coinvolgimento del sistema piramidale e di alcuni parametri immunologici. Gli autori hanno dimostrato che il coinvolgimento del sistema piramidale era associato all'astenia, ansia, depressione, disturbi del sonno e fatica.

Conclusioni

La sclerosi multipla (SM) è una malattia infiammatoria, cronica e demielinizzante del SNC (Lassmann et al., 2012). La SM è la malattia demielinizzante più frequente e comune con una prevalenza che varia da 100 casi ogni 100.000 abitanti in Europa e Nord America a 2 casi ogni 100.000 abitanti in Asia e Africa (Leray et al., 2016).

L'eziologia della SM non è stata ancora completamente identificata anche se studi epidemiologici indicano che sia fattori ambientali che genetici hanno un ruolo importante. Gli studiosi suggeriscono l'esistenza di una fase prodromica della SM in quanto esistono forti prove del fatto che i fattori ambientali agiscono molto prima che la SM diventi clinicamente rilevabile. Il più importante e studiato fattore di rischio ambientale per la SM è il virus Epstein-Barr. Gli studiosi hanno confermato anche il fumo come uno dei fattori di rischio per la SM, anche se con risultati modesti. Inoltre, vaccini, eventi traumatici, allergie e stress non sono stati identificati come fattori di rischio, mentre il coinvolgimento della vitamina D deve essere ancora confermato. Per quanto riguarda i fattori di rischio genetici, l'aumento dell'espressione dell'HLA-DRB1 (un antigene leucocitario umano) è altamente correlato alla sclerosi multipla (Leray et al., 2016). A causa dell'aumento dell'incidenza della SM molti clinici cercano strategie per prevenire questa malattia cronica, e l'esistenza di una fase prodromica indica un'opportunità di intervento molto prima che la SM diventi clinicamente rilevabile e disabilitante (Ramagopalan et al., 2010).

Nessuno dei meccanismi patogenetici identificati fin ora forniscono una spiegazione completa di tutto lo spettro della SM e di tutte le alterazioni patologiche associate a tale malattia. Sappiamo che in tutte le forme e stadi della SM, l'infiammazione sembra essere responsabile della demielinizzazione e della neurodegenerazione che avviene a livello del SNC. Le lesioni a livello cerebrale potrebbero essere causate dall'attivazione di microglia e macrofagi ma anche dallo stress ossidativo e dal successivo danno mitocondriale. Specificatamente, i danni dello stress ossidativo e della demielinizzazione cronica portano ad uno squilibrio ionico negli assoni e nei neuroni che amplifica il processo neurodegenerativo. In fine, l'accumulo di materiale a livello del SNC porta ad un esaurimento della capacità funzionali cerebrali con conseguente accelerazione del deterioramento cognitivo (Lassmann et al., 2012). Una delle limitazioni che ci impediscono la comprensione dei meccanismi patogenetici della SM è che i meccanismi cellulari e molecolari alla base della SM non sono stati ancora largamente riprodotti in laboratorio (Lassmann et al., 2012).

La fatica è uno dei sintomi della SM più debilitanti e frequenti fra i pazienti. Essa può peggiorare la qualità della vita, può portare alla depressione, ansia disfunzioni motorie e disturbi del sonno. La fisiopatologia della fatica rimane ancora incompresa, mentre i trattamenti sono talvolta difficoltosi e non sempre migliorano la vita dei pazienti. Gli interventi che portano più benefici sono alcuni farmaci, l'attività fisica e la terapia cognitivo-comportamentale. Oggi sappiamo che la fatica è molto diversa dalla depressione in quanto la depressione rappresenta un fattore predittivo dello sviluppo della fatica nella popolazione affetta dalla SM. La relazione tra fatica e depressione rimane comunque molto complessa e ancora oggi molto studiata. Molti autori si sono posti la domanda se gli interventi, farmacologici o non farmacologici, sulla depressione potessero modificare il rischio di sviluppare la fatica durante il corso della SM (Patrick et al., 2009). I disturbi del sonno nei pazienti affetti dalla SM che presentano anche la sintomatologia della fatica sono sfortunatamente molto comuni e invalidanti. I disturbi del sonno riguardano un ampio spettro di problemi che vanno da difficoltà ad addormentarsi fino a una pessima qualità del sonno con conseguente perdita di energie durante la giornata (Induruwa et al., 2012).

Si pensa che una delle cause dei disturbi del sonno siano proprio i sintomi tipici della SM come le disfunzioni sfinteriche e i spasmi. Altri autori come Krueger et al. (2001) hanno avanzato l'ipotesi di una base biologica della fatica che prevede uno squilibrio delle citochine in favore di agenti infiammatori che promuovono l'ipersonnia e sono coinvolti nel processo infiammatorio e autoimmune della SM. Molto frequentemente i pazienti con SM che soffrono di disturbi del sonno presentano sintomi come ansia, depressione, fatica, dolore e disfunzioni cognitive molto accentuati (Caminero & Bartolomé, 2011).

Hughes e colleghi (2017) hanno evidenziato un'interessante relazione bidirezionale tra fatica e disturbi del sonno nella SM. Tale relazione prevede che una pessima qualità del sonno nei pazienti porta ad un peggioramento della fatica percepita durante il giorno, ed in fine, questo peggioramento della fatica riduce la qualità e la quantità del sonno. Risulta evidente la necessità di un intervento atto ad interrompere uno dei meccanismi alla base di questo circolo vizioso.

Uno dei primi passi per il trattamento della fatica nella SM è determinare se alla base ci siano i fattori secondari. Ad esempio, la presenza della depressione spesso indica l'improbabilità di un esito positivo in caso di trattamento della fatica. Molto spesso si usa partire dal trattamento della depressione per poi rivolgersi alla fatica. Similmente, se un

paziente soffre di disturbi del sonno come nocturìa o apnea ostruttiva nel sonno uno degli approcci con maggiori esiti positivi è trattare prima i disturbi del sonno e poi la fatica. Data la complessità della relazione tra disturbi del sonno e fatica non sempre la risoluzione dei primi risolve la sintomatologia della fatica nella SM (Krupp et al., 2010). Moltissimi interventi sia di natura comportamentale che farmacologica sono stati utilizzati nel trattamento della fatica. L'esercizio fisico, ad esempio, mostra una riduzione dell'impatto della fatica nella vita quotidiana dei pazienti (McCullagh et al., 2008). Parallelamente agli esercizi fisici, un altro approccio è la conservazione delle energie durante la giornata attraverso frequenti pause durante il corso delle attività (Sauter et al., 2008). La terapia cognitivo-comportamentale (CBT) ha mostrato ottimi benefici nei pazienti con SM affetti dalla fatica. Anche se la CBT abbia mostrato un miglioramento della fatica sia nel gruppo di controllo che nei pazienti con SM, gli ultimi, però, hanno avuto livelli molto più bassi di fatica rispetto al gruppo di controllo. Inoltre, nel caso dei pazienti con SM, gli effetti positivi della CBT sono stati rilevati anche dopo 6 mesi dall'intervento con ulteriore miglioramento della depressione, ansia e stress (Van Kessel et al., 2008).

L'intervento farmacologico nel trattamento della fatica nella SM si basa sull'utilizzo dell'amantadina, modafinil e aspirina. Gli studi su tali farmaci rimangono comunque molto lontani dall'inequivocabilità dei risultati. Infatti, il trattamento farmacologico dovrebbe essere considerato solo negli interventi occasionali in quanto un frequente utilizzo porterebbe all'assuefazione (Krupp et al., 2010). L'amantadina è stata usata originariamente per curare l'influenza, però molti clinici la utilizzano per trattare la fatica in quanto ha effetti dopaminergici (Hayden, 1996). Il modafinil è il medicinale più utilizzato nel trattamento della fatica, esso ha proprietà sia neuroadrenergiche che dopaminergiche. Vari gruppi sperimentali a cui è stato somministrato tale farmaco hanno mostrato un miglioramento sia nella fatica che nell'attenzione (Lange et al., 2009). Un altro medicinale molto utilizzato nella fatica nel caso dei pazienti con SM è l'aspirina. Molti studiosi pensano che i risultati benefici dell'aspirina sulla fatica siano dovuti a cambiamenti in altri sintomi come ad esempio la riduzione del dolore (Bakshi et al., 1998). Nel caso in cui l'aspirina avesse un effetto diretto sulla fatica questo potrebbe essere dato dalle alterazioni dell'*output* ipotalamico causate da cambiamenti a livello neuroendocrino e autonomico. Un altro meccanismo di azione dell'aspirina potrebbe essere dato dalle alterazioni a livello delle citochine che essa induce (Bakshi et al., 1998).

In conclusione, non ci sono trattamenti o strategie d'intervento che possano essere considerate la miglior scelta nel caso della fatica nei pazienti con SM. L'alta variabilità di risposta dei pazienti a trattamenti quali la CBT, esercizi fisici o medicinali porta i clinici a sostenere la necessità di un intervento multidisciplinare della fatica (Krupp et al., 2010).

Bibliografia

- AIMS. (2020). *Sclerosi Multipla: diffusi i dati mondiali nell'ATLAS of MS*.
https://www.aims.it/sclerosi_multipla_diffusi_i_dati_mondiali_atlas_ms_2020
- Amato, M. P., Ponziani, G., Rossi, F., Liedl, C. L., Stefanile, C., & Rossi, L. (2001). Quality of life in multiple sclerosis: The impact of depression, fatigue and disability. *Multiple Sclerosis*, 7(5), 340–344.
<https://doi.org/10.1191/135245801681138059>
- Ari, E. Ben, Johansson, S., Ytterberg, C., Bergström, J., & Von Koch, L. (2014). How are cognitive impairment, fatigue and signs of depression related to participation in daily life among persons with multiple sclerosis? *Disability and Rehabilitation*, 36(23), 2012–2018. <https://doi.org/10.3109/09638288.2014.887797>
- Ascherio, A., & Munger, K. L. (2007). Environmental risk factors for multiple sclerosis. Part I: The role of infection. *Annals of Neurology*, 61(4), 288–299.
<https://doi.org/10.1002/ANA.21117>
- Attarian, H. P., Brown, K. M., Duntley, S. P., Carter, J. D., & Cross, A. H. (2004a). The Relationship of Sleep Disturbances and Fatigue in Multiple Sclerosis. *Archives of Neurology*, 61(4), 525–528. <https://doi.org/10.1001/ARCHNEUR.61.4.525>
- Attarian, H. P., Brown, K. M., Duntley, S. P., Carter, J. D., & Cross, A. H. (2004b). The Relationship of Sleep Disturbances and Fatigue in Multiple Sclerosis. *Archives of Neurology*, 61(4), 525–528. <https://doi.org/10.1001/ARCHNEUR.61.4.525>
- Attarian, H. P., Brown, K. M., Duntley, S. P., Carter, J. D., & Cross, A. H. (2004c). The Relationship of Sleep Disturbances and Fatigue in Multiple Sclerosis. *Archives of Neurology*, 61(4), 525–528. <https://doi.org/10.1001/ARCHNEUR.61.4.525>
- Bakshi, R. (2003). Fatigue associated with multiple sclerosis: Diagnosis, impact and management. *Multiple Sclerosis*, 9(3), 219–227.
<https://doi.org/10.1191/1352458503ms904oa>
- Bakshi, R., Ariyaratana, S., Benedict, R. H. B., & Jacobs, L. (2001). Fluid-Attenuated Inversion Recovery Magnetic Resonance Imaging Detects Cortical and Juxtacortical Multiple Sclerosis Lesions. *Archives of Neurology*, 58(5), 742–748.
<https://doi.org/10.1001/ARCHNEUR.58.5.742>
- Bakshi, R., Benedict, R. H. B., Bermel, R. A., Caruthers, S. D., Puli, S. R., Tjoa, C. W., Fabiano, A. J., & Jacobs, L. (2002). T2 Hypointensity in the Deep Gray Matter of Patients With Multiple Sclerosis: A Quantitative Magnetic Resonance Imaging Study. *Archives of Neurology*, 59(1), 62–68.
<https://doi.org/10.1001/ARCHNEUR.59.1.62>
- Bakshi, R., Miletrch, R. S., Kinkel, P. R., Emmet, M. L., & Kinkel, W. R. (1998). High-Resolution Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography Shows Both Global and Regional Cerebral Hypometabolism in Multiple Sclerosis. *Journal of Neuroimaging*, 8(4), 228–234. <https://doi.org/10.1111/JON199884228>
- Bamer, A. M., Johnson, K. L., Amtmann, D. A., & Kraft, G. H. (2010). Beyond fatigue: Assessing variables associated with sleep problems and use of sleep medications in multiple sclerosis. *Clinical Epidemiology*, 2(1), 99.
<https://doi.org/10.2147/CLEP.S10425>

- Bamer, A. M., Johnson, K. L., Amtmann, D., & Kraft, G. H. (2008). Prevalence of sleep problems in individuals with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis, 14*(8), 1127–1130. <https://doi.org/10.1177/1352458508092807>
- BELZA, B. L., HENKE, C. J., YELIN, E. H., EPSTEIN, W. V., & GILLISS, C. L. (1993). Correlates of Fatigue in Older Adults with Rheumatoid Arthritis. *Nursing Research, 42*(2), 93–99. <https://doi.org/10.1097/00006199-199303000-00006>
- Bermel, R. A., Innus, M. D., Tjoa, C. W., & Bakshi, R. (2003). Selective caudate atrophy in multiple sclerosis: A 3D MRI parcellation study. *NeuroReport, 14*(3), 335–339. <https://doi.org/10.1097/00001756-200303030-00008>
- Bertolotto, A., & Caricati, E. (2013). Cos'è la sclerosi multipla. In S. Bonino (Ed.), *Aspetti psicologici nella sclerosi multipla: Dalla diagnosi alla gestione della malattia* (pp. 3–10). Springer Milan. https://doi.org/10.1007/978-88-470-2724-4_1
- Braley, T. J., Kratz, A. L., Kaplish, N., & Chervin, R. D. (2016). Sleep and Cognitive Function in Multiple Sclerosis. *Sleep, 39*(8), 1525–1533. <https://doi.org/10.5665/SLEEP.6012>
- Brass, S. D., Duquette, P., Proulx-Therrien, J., & Auerbach, S. (2010). Sleep disorders in patients with multiple sclerosis. *Sleep Medicine Reviews, 14*(2), 121–129. <https://doi.org/10.1016/J.SMRV.2009.07.005>
- Buysse, D. J., Reynolds, C. F., Monk, T. H., Berman, S. R., & Kupfer, D. J. (1989). The Pittsburgh sleep quality index: A new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Research, 28*(2), 193–213. [https://doi.org/10.1016/0165-1781\(89\)90047-4](https://doi.org/10.1016/0165-1781(89)90047-4)
- Calabrese, M., Agosta, F., Rinaldi, F., Mattisi, I., Grossi, P., Favaretto, A., Atzori, M., Bernardi, V., Barachino, L., Rinaldi, L., Perini, P., Gallo, P., & Filippi, M. (2009). Cortical Lesions and Atrophy Associated With Cognitive Impairment in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. *Archives of Neurology, 66*(9), 1144–1150. <https://doi.org/10.1001/ARCHNEUROL.2009.174>
- Cameron, M. H., Peterson, V., Boudreau, E. A., Downs, A., Lovera, J., Kim, E., McMillan, G. P., Turner, A. P., Haselkorn, J. K., & Bourdette, D. (2014). Fatigue Is Associated with Poor Sleep in People with Multiple Sclerosis and Cognitive Impairment. *Multiple Sclerosis International, 2014*, 1–5. <https://doi.org/10.1155/2014/872732>
- Camínero, A., & Bartolomé, M. (2011). Sleep disturbances in multiple sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences, 309*(1–2), 86–91. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2011.07.015>
- Cantor, F. (2010). Central and Peripheral Fatigue: Exemplified by Multiple Sclerosis and Myasthenia Gravis. *PM&R, 2*(5), 399–405. <https://doi.org/10.1016/j.pmrj.2010.04.012>
- Cazzullo, C. L. (1994). *Sclerosi multipla : aspetti eziopatogenetici e clinici* (II). Masson.
- Chalder, T., Berelowitz, G., Pawlikowska, T., Watts, L., Wessely, S., Wright, D., & Wallace, E. P. (1993). Development of a fatigue scale. *Journal of Psychosomatic Research, 37*(2), 147–153. [https://doi.org/10.1016/0022-3999\(93\)90081-P](https://doi.org/10.1016/0022-3999(93)90081-P)

- Chao, M. J., Ramagopalan, S. V., Herrera, B. M., Lincoln, M. R., Dymment, D. A., Sadovnick, A. D., & Ebers, G. C. (2009). Epigenetics in multiple sclerosis susceptibility: difference in transgenerational risk localizes to the major histocompatibility complex. *Human Molecular Genetics*, *18*(2), 261–266. <https://doi.org/10.1093/HMG/DDN353>
- Charokopos, N., Leotsinidis, M., Pouli, A., Tsiamita, M., Karkoulas, K., & Spiropoulos, K. (2008). Periodic limb movement during sleep and chronic obstructive pulmonary disease. *Sleep and Breathing*, *12*(2), 155–159. <https://doi.org/10.1007/S11325-007-0151-9>
- Chiaravalloti, N. D., & DeLuca, J. (2008). Cognitive impairment in multiple sclerosis. *The Lancet Neurology*, *7*(12), 1139–1151. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(08\)70259-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(08)70259-X)
- Cleare, A. J. (2003). The Neuroendocrinology of Chronic Fatigue Syndrome. *Endocrine Reviews*, *24*(2), 236–252. <https://doi.org/10.1210/ER.2002-0014>
- Cohen, R., Kronfeld-Schor, N., Ramanathan, C., Baumgras, A., & Smale, L. (2010). The Substructure of the Suprachiasmatic Nucleus: Similarities between Nocturnal and Diurnal Spiny Mice. *Brain, Behavior and Evolution*, *75*(1), 9–22. <https://doi.org/10.1159/000282172>
- Colosimo, C., Millefiorini, E., Grasso, M. G., Vinci, F., Fiorelli, M., Koudriavtseva, T., & Pozzilli, C. (1995). Fatigue in MS is associated with specific clinical features. *Acta Neurologica Scandinavica*, *92*(5), 353–355. <https://doi.org/10.1111/J.1600-0404.1995.TB00145.X>
- Connor, J. R., & Leader, G. M. (2008). Pathophysiology of restless legs syndrome: Evidence for iron involvement. *Current Neurology and Neuroscience Reports* *2008* 8:2, *8*(2), 162–166. <https://doi.org/10.1007/S11910-008-0026-X>
- De Stefano, N., Narayanan, S., Francis, G. S., Arnaoutelis, R., Tartaglia, M. C., Antel, J. P., Matthews, P. M., & Arnold, D. L. (2001). Evidence of Axonal Damage in the Early Stages of Multiple Sclerosis and Its Relevance to Disability. *Archives of Neurology*, *58*(1), 65–70. <https://doi.org/10.1001/ARCHNEUR.58.1.65>
- DeLuca, J., Genova, H. M., Hillary, F. G., & Wylie, G. (2008). Neural correlates of cognitive fatigue in multiple sclerosis using functional MRI. *Journal of the Neurological Sciences*, *270*(1–2), 28–39. <https://doi.org/10.1016/J.JNS.2008.01.018>
- Djaldetti, R., Ziv, I., Achiron, A., & Melamed, E. (1996). Fatigue in multiple sclerosis compared with chronic fatigue syndrome. *Neurology*, *46*(3), 632–635. <https://doi.org/10.1212/WNL.46.3.632>
- Dr. Francie Bennett, MSW, Dr. David C. Clemmons, PhD, Dr. Robert T. Fraser, P. (2002). *Multiple Sclerosis: Psychosocial and Vocational Interventions* -. Demos Medical Publishing. https://books.google.it/books?hl=it&lr=&id=x-zSCgAAQBAJ&oi=fnd&pg=PR3&dq=Fraser+R,+Clemmons+D,+Bennett+F.+Multiple+sclerosis:+Psychosocial+issues+and+interventions.+New+York:+Demos%3B+2002.&ots=eDmqdz21jl&sig=oHWN5X-gUU1EHdXGSDgRvRIT190&redir_esc=y#v=onep
- Ehde, D. M., Kraft, G. H., Chwastiak, L., Sullivan, M. D., Gibbons, L. E., Bombardier,

- C. H., & Wadhvani, R. (2008). Efficacy of paroxetine in treating major depressive disorder in persons with multiple sclerosis. *General Hospital Psychiatry, 30*(1), 40–48. <https://doi.org/10.1016/J.GENHOSPPSYCH.2007.08.002>
- Ferini-Strambi, L., Filippi, M., Martinelli, V., Oldani, A., Rovaris, M., Zucconi, M., Comi, G., & Smirne, S. (1994). Nocturnal sleep study in multiple sclerosis: Correlations with clinical and brain magnetic resonance imaging findings. *Journal of the Neurological Sciences, 125*(2), 194–197. [https://doi.org/10.1016/0022-510X\(94\)90035-3](https://doi.org/10.1016/0022-510X(94)90035-3)
- Filippo, B. C., Boneschi, M., Rossi, P., Rovaris, M., Maderna, L., Filippi, M., Comi, G., Colombo, B., Boneschi, F. M., Rossi, P., Maderna, L., Comi, G., Rovaris, M., & Filippi, M. (2000). MRI and motor evoked potential findings in nondisabled multiple sclerosis patients with and without symptoms of fatigue. *Journal of Neurology, 247*(7), 506–509. <https://doi.org/10.1007/S004150070148>
- Fisk, J. D., Pontefract, A., Ritvo, P. G., Archibald, C. J., & Murray, T. J. (1994). The Impact of Fatigue on Patients with Multiple Sclerosis. *Canadian Journal of Neurological Sciences, 21*(1), 9–14. <https://doi.org/10.1017/S0317167100048691>
- Fisk, J. D., Ritvo, P. G., Ross, L., Haase, D. A., Marrie, T. J., & Schlech, W. F. (1994). Measuring the Functional Impact of Fatigue: Initial Validation of the Fatigue Impact Scale. *Clinical Infectious Diseases, 18*(Supplement_1), S79–S83. https://doi.org/10.1093/CLINIDS/18.SUPPLEMENT_1.S79
- Flachenecker, P., Bihler, I., Weber, F., Gottschalk, M., Toyka, K. V., & Rieckmann, P. (2004). Cytokine mRNA expression in patients with multiple sclerosis and fatigue. *Multiple Sclerosis, 10*(2), 165–169. <https://doi.org/10.1191/1352458504ms991oa>
- Ford, H., Trigwell, P., & Johnson, M. (1998). The nature of fatigue in multiple sclerosis. *Journal of Psychosomatic Research, 45*(1), 33–38. [https://doi.org/10.1016/S0022-3999\(98\)00004-X](https://doi.org/10.1016/S0022-3999(98)00004-X)
- Franzen, P. L., & Buysse, D. J. (2022). Sleep disturbances and depression: risk relationships for subsequent depression and therapeutic implications. *Dialogues in Clinical Neuroscience, 10*(4), 473–481. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2008.10.4/PLFRANZEN>
- Gottschalk, M., Kümpfel, T., Flachenecker, P., Uhr, M., Trenkwalder, C., Holsboer, F., & Weber, F. (2005). Fatigue and Regulation of the Hypothalamo-Pituitary-Adrenal Axis in Multiple Sclerosis. *Archives of Neurology, 62*(2), 277–280. <https://doi.org/10.1001/ARCHNEUR.62.2.277>
- Gozal, D., & Kheirandish-Gozal, L. (2008). Cardiovascular morbidity in obstructive sleep apnea: Oxidative stress, inflammation, and much more. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 177*(4), 369–375. <https://doi.org/10.1164/RCCM.200608-1190PP>
- Gozal, D., & Kheirandish-Gozal, L. (2012). Cardiovascular Morbidity in Obstructive Sleep Apnea. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 177*(4), 369–375. <https://doi.org/10.1164/RCCM.200608-1190PP>
- Gozal, D., Serpero, L. D., Kheirandish-Gozal, L., Capdevila, O. S., Khalyfa, A., & Tauman, R. (2010). Sleep Measures and Morning Plasma TNF- α Levels in Children with Sleep-Disordered Breathing. *Sleep, 33*(3), 319–325.

<https://doi.org/10.1093/SLEEP/33.3.319>

- Hare, C. J., Crangle, C. J., Carney, C. E., & Hart, T. (2017). Insomnia Symptoms, Subjective Appraisals, and Fatigue: A Multiple Mediation Model. *Behavioral Sleep Medicine, 17*(3), 269–280. <https://doi.org/10.1080/15402002.2017.1342167>
- Hawkes, C. H. (2007). Smoking is a risk factor for multiple sclerosis: a metanalysis. *Multiple Sclerosis Journal, 13*(5), 610–615. <https://doi.org/10.1177/1352458506073501>
- Hayden, F. G. (1996). Combination antiviral therapy for respiratory virus infections. *Antiviral Research, 29*(1), 45–48. [https://doi.org/10.1016/0166-3542\(95\)00914-0](https://doi.org/10.1016/0166-3542(95)00914-0)
- Hedström, A. K., Bäärnhielm, M., Olsson, T., & Alfredsson, L. (2009). Tobacco smoking, but not Swedish snuff use, increases the risk of multiple sclerosis. *Neurology, 73*(9), 696–701. <https://doi.org/10.1212/WNL.0B013E3181B59C40>
- Heesen, C., Nawrath, L., Reich, C., Bauer, N., Schulz, K. H., & Gold, S. M. (2006). Fatigue in multiple sclerosis: an example of cytokine mediated sickness behaviour? *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry, 77*(1), 34–39. <https://doi.org/10.1136/JNNP.2005.065805>
- Högl, B., Kiechl, S., Willeit, J., Saletu, M., Frauscher, B., Seppi, K., Müller, J., Rungger, G., Gasperi, A., Wenning, G., & Poewe, W. (2005). Restless legs syndrome. *Neurology, 64*(11), 1920–1924. <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000163996.64461.A3>
- Hughes, A. J., Dunn, K. M., & Chaffee, T. (2018). Sleep Disturbance and Cognitive Dysfunction in Multiple Sclerosis: a Systematic Review. *Current Neurology and Neuroscience Reports, 18*(1). <https://doi.org/10.1007/s11910-018-0809-7>
- Hughes, A. J., Parmenter, B. A., Haselkorn, J. K., Lovera, J. F., Bourdette, D., Boudreau, E., Cameron, M. H., & Turner, A. P. (2017). Sleep and its associations with perceived and objective cognitive impairment in individuals with multiple sclerosis. *Journal of Sleep Research, 26*(4), 428–435. <https://doi.org/10.1111/JSR.12490>
- Huitinga, I., Van Der Cammen, M., Salm, L., Erkut, Z., Van Dam, A. M., Tilders, F., & Swaab, D. (2000). IL-1 β immunoreactive neurons in the human hypothalamus: reduced numbers in multiple sclerosis. *Journal of Neuroimmunology, 107*(1), 8–20. [https://doi.org/10.1016/S0165-5728\(00\)00248-4](https://doi.org/10.1016/S0165-5728(00)00248-4)
- Induruwa, I., Constantinescu, C. S., & Gran, B. (2012). Fatigue in multiple sclerosis - A brief review. *Journal of the Neurological Sciences, 323*(1–2), 9–15. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2012.08.007>
- Inglese, M., Park, S. J., Johnson, G., Babb, J. S., Miles, L., Jaggi, H., Herbert, J., & Grossman, R. I. (2007). Deep Gray Matter Perfusion in Multiple Sclerosis: Dynamic Susceptibility Contrast Perfusion Magnetic Resonance Imaging at 3 T. *Archives of Neurology, 64*(2), 196–202. <https://doi.org/10.1001/ARCHNEUR.64.2.196>
- Iriarte, J., Katsamakis, G., & De Castro, P. (1999). The fatigue descriptive scale (FDS): a useful tool to evaluate fatigue in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal, 5*(1), 010–016. <https://doi.org/10.1177/135245859900500103>

- Iriarte, J., Subirá, M. L., & De Castro, P. (2000). Modalities of fatigue in multiple sclerosis: Correlation with clinical and biological factors. *Multiple Sclerosis*, *6*(2), 124–130. <https://doi.org/10.1191/135245800678827572>
- Irwin, M. R., Wang, M., Ribeiro, D., Cho, H. J., Olmstead, R., Breen, E. C., Martinez-Maza, O., & Cole, S. (2008). Sleep Loss Activates Cellular Inflammatory Signaling. *Biological Psychiatry*, *64*(6), 538–540. <https://doi.org/10.1016/J.BIOPSYCH.2008.05.004>
- Iseki, K., Mezaki, T., Oka, Y., Terada, K., Tomimoto, H., Miki, Y., & Shibasaki, H. (2002). Hypersomnia in MS. *Neurology*, *59*(12), 2006. <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000042784.84142.12>
- Jody Corey-Bloom, MD, PhD, Ronald B. David, M. (2010). *Clinical Adult Neurology* (3rd ed.). Demos Medical Publishing.
- Kaminska, M., Kimoff, R. J., Benedetti, A., Robinson, A., Bar-Or, A., Lapierre, Y., Schwartzman, K., & Trojan, D. A. (2012). Obstructive sleep apnea is associated with fatigue in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*, *18*(8), 1159–1169. <https://doi.org/10.1177/1352458511432328>
- Kaminska, M., Kimoff, R. J., Schwartzman, K., & Trojan, D. A. (2011). Sleep disorders and fatigue in multiple sclerosis: Evidence for association and interaction. *Journal of the Neurological Sciences*, *302*(1–2), 7–13. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2010.12.008>
- Kaynak, H., Altıntaş, A., Kaynak, D., Uyanik, Ö., Saip, S., Ağaoğlu, J., Önder, G., & Siva, A. (2006). Fatigue and sleep disturbance in multiple sclerosis. *European Journal of Neurology*, *13*(12), 1333–1339. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2006.01499.x>
- Koch-Henriksen, N., & Sørensen, P. S. (2010). The changing demographic pattern of multiple sclerosis epidemiology. *The Lancet Neurology*, *9*(5), 520–532. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(10\)70064-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(10)70064-8)
- Kos, D., Kerckhofs, E., Nagels, G., D'hooghe, M. B., & Ilsbrouckx, S. (2008). Review article: Origin of fatigue in multiple sclerosis: Review of the literature. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, *22*(1), 91–100. <https://doi.org/10.1177/1545968306298934>
- Kroencke, D. C., Lynch, S. G., & Denney, D. R. (2000). Fatigue in multiple sclerosis: Relationship to depression, disability, and disease pattern. *Multiple Sclerosis*, *6*(2), 131–136. <https://doi.org/10.1177/135245850000600213>
- Krueger, J. M., Obál, F., Fang, J., Kubota, T., & Taishi, P. (2001). The Role of Cytokines in Physiological Sleep Regulation. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *933*(1), 211–221. <https://doi.org/10.1111/J.1749-6632.2001.TB05826.X>
- Krupp, L. B., Alvarez, L. A., Larocca, N. G., & Scheinberg, L. C. (1988). Fatigue in Multiple Sclerosis. *Archives of Neurology*, *45*(4), 435–437. <https://doi.org/10.1001/ARCHNEUR.1988.00520280085020>
- Krupp, L. B., & Elkins, L. E. (2000). Fatigue and declines in cognitive functioning in multiple sclerosis. *Neurology*, *55*(7), 934–939. <https://doi.org/10.1212/WNL.55.7.934>

- Krupp, L. B., Larocca, N. G., Muir Nash, J., & Steinberg, A. D. (1989). The Fatigue Severity Scale: Application to Patients With Multiple Sclerosis and Systemic Lupus Erythematosus. *Archives of Neurology*, *46*(10), 1121–1123. <https://doi.org/10.1001/ARCHNEUR.1989.00520460115022>
- Krupp, L. B., Serafin, D. J., & Christodoulou, C. (2010). Multiple sclerosis-associated fatigue. *Expert Review of Neurotherapeutics*, *10*(9), 1437–1447. <https://doi.org/10.1586/ern.10.99>
- KURTZKE, J. F. (1965). Medical Facilities and the Prevalence of Multiple Sclerosis. *Acta Neurologica Scandinavica*, *41*(5), 561–580. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.1965.tb04746.x>
- Kurtzke, J. F., Beebe, G. W., & Norman, J. E. (1979). Epidemiology of multiple sclerosis in U.S. veterans. *Neurology*, *29*(9 Part 1), 1228–1228. https://doi.org/10.1212/WNL.29.9_PART_1.1228
- Lange, R., Volkmer, M., Heesen, C., & Liepert, J. (2009). Modafinil effects in multiple sclerosis patients with fatigue. *Journal of Neurology* *2009 256:4*, *256*(4), 645–650. <https://doi.org/10.1007/S00415-009-0152-7>
- Lassmann, H., Van Horssen, J., & Mahad, D. (2012). Progressive multiple sclerosis: Pathology and pathogenesis. *Nature Reviews Neurology*, *8*(11), 647–656. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2012.168>
- Leocani, L., Colombo, B., Magnani, G., Martinelli-Boneschi, F., Cursi, M., Rossi, P., Martinelli, V., & Comi, G. (2001). Fatigue in Multiple Sclerosis Is Associated with Abnormal Cortical Activation to Voluntary Movement—EEG Evidence. *NeuroImage*, *13*(6), 1186–1192. <https://doi.org/10.1006/NIMG.2001.0759>
- Leray, E., Moreau, T., Fromont, A., & Edan, G. (2016). Epidemiology of multiple sclerosis. *Revue Neurologique*, *172*(1), 3–13. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2015.10.006>
- Leray, E., Vukusic, S., Debouverie, M., Clanet, M., Brochet, B., De Sèze, J., Zéphir, H., Defer, G., Lebrun-Frenay, C., Moreau, T., Clavelou, P., Pelletier, J., Berger, E., Cabre, P., Camdessanché, J. P., Kalson-Ray, S., Confavreux, C., & Edan, G. (2015). Excess Mortality in Patients with Multiple Sclerosis Starts at 20 Years from Clinical Onset: Data from a Large-Scale French Observational Study. *PLOS ONE*, *10*(7), e0132033. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0132033>
- Leuschen, M. P., Filipi, M., & Healey, K. (2004). A randomized open label study of pain medication (naproxen, acetaminophen and ibuprofen) for controlling side effects during initiation of IFN β -la therapy and during its ongoing use for relapsing-remitting multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*, *10*(6), 636–642. <https://doi.org/10.1191/1352458504ms1114oa>
- Lubetzki, C., & Stankoff, B. (2014). Demyelination in multiple sclerosis. In *Handbook of Clinical Neurology* (1st ed., Vol. 122). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-52001-2.00004-2>
- Maes, M., Mihaylova, I., De Ruyter, M., & Maes, M. (2005). Decreased dehydroepiandrosterone sulfate but normal insulin-like growth factor in Chronic Fatigue Syndrome (CFS): Relevance for the inflammatory response in CFS. *Neuroendocrinology Letters*, *26*(5), 487–492. www.nel.edu

- Magyari, M., & Sorensen, P. S. (2019). The changing course of multiple sclerosis: Rising incidence, change in geographic distribution, disease course, and prognosis. *Current Opinion in Neurology*, *32*(3), 320–326. <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000695>
- Manconi, M., Ferini-Strambi, L., Filippi, M., Bonanni, E., Ludice, A., Murri, L., Gigli, G. L., Fratticci, L., Merlino, G., Terzano, G., Granella, F., Parrino, L., Silvestri, R., Aricò, I., Dattola, V., Russo, G., Luongo, C., Cicolin, A., Tribolo, A., ... Londrillo, F. (2008). Multicenter Case-Control Study on Restless Legs Syndrome in Multiple Sclerosis: the REMS Study. *Sleep*, *31*(7), 944–952. <https://doi.org/10.5665/SLEEP/31.7.944>
- McCullagh, R., Fitzgerald, P., Murphy, R. P. M., & Cooke, G. (2008). Long-term benefits of exercising on quality of life and fatigue in multiple sclerosis patients with mild disability: A pilot study. *Clinical Rehabilitation*, *22*(3), 206–214. <https://doi.org/10.1177/0269215507082283>
- Mills, R. J., & Young, C. A. (2008). A medical definition of fatigue in multiple sclerosis. *QJM: An International Journal of Medicine*, *101*(1), 49–60. <https://doi.org/10.1093/QJMED/HCM122>
- Mohr, D. C., Boudewyn, A. C., Goodkin, D. E., Bostrom, A., & Epstein, L. (2001). Comparative outcomes for individual cognitive-behavior therapy, supportive-expressive group psychotherapy, and sertraline for the treatment of depression in multiple sclerosis. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, *69*(6), 942–949. <https://doi.org/10.1037/0022-006X.69.6.942>
- Moreira, N. C. V., Damasceno, R. S., Medeiros, C. A. M., de Bruin, P. F. C., Teixeira, C. A. C., Horta, W. G., & de Bruin, V. M. S. (2008). Restless leg syndrome, sleep quality and fatigue in multiple sclerosis patients. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, *41*(10), 932–937. <https://doi.org/10.1590/S0100-879X2008001000017>
- Nishino, S., & Kanbayashi, T. (2005). Symptomatic narcolepsy, cataplexy and hypersomnia, and their implications in the hypothalamic hypocretin/orexin system. *Sleep Medicine Reviews*, *9*(4), 269–310. <https://doi.org/10.1016/J.SMRV.2005.03.004>
- Nociti, V., Losavio, F. A., Gnoni, V., Losurdo, A., Testani, E., Vollono, C., Frisullo, G., Brunetti, V., Mirabella, M., & Della Marca, G. (2017). Sleep and fatigue in multiple sclerosis: A questionnaire-based, cross-sectional, cohort study. *Journal of the Neurological Sciences*, *372*, 387–392. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2016.10.040>
- Nowak, M., Kornhuber, J., & Meyrer, R. (2006). Daytime Impairment and Neurodegeneration in OSAS. *Sleep*, *29*(12), 1521–1530. <https://doi.org/10.1093/SLEEP/29.12.1521>
- Oka, Y., Kanbayashi, T., Mezaki, T., Iseki, K., Matsubayashi, J., Murakami, G., Matsui, M., Shimizu, T., & Shibasaki, H. (2004). Low CSF hypocretin-1/orexin-A associated with hypersomnia secondary to hypothalamic lesion in a case of multiple sclerosis. *Journal of Neurology* *2004 251:7*, *251*(7), 885–886. <https://doi.org/10.1007/S00415-004-0442-Z>
- Ondo, W. G. (2009). Restless legs syndrome. *Handbook of Movement Disorders*, 77–88. https://doi.org/10.1007/978-1-908517-04-3_5

- Orton, S. M., Herrera, B. M., Yee, I. M., Valdar, W., Ramagopalan, S. V., Sadovnick, A. D., & Ebers, G. C. (2006). Sex ratio of multiple sclerosis in Canada: a longitudinal study. *The Lancet Neurology*, *5*(11), 932–936. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(06\)70581-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(06)70581-6)
- Pardini, M., Bonzano, L., Mancardi, G. L., & Roccatagliata, L. (2010). Frontal networks play a role in fatigue perception in multiple sclerosis. *Behavioral Neuroscience*, *124*(3), 329–336. <https://doi.org/10.1037/A0019585>
- Patrick, E., Christodoulou, C., Krupp, L. B., Coyle, P. K., Smirardo, J., Apatoff, B., Blitz, K., Frontera, A., Goodman, A., Kahn, M., Schwid, S., Gottesman, M. H., Granger, C. V., Herber, J., Kister, I., Holub, R., Jubelt, B., Munchausen, F., Mihai, C., ... Tullman, M. (2009). Longitudinal correlates of fatigue in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*, *15*(2), 258–261. <https://doi.org/10.1177/1352458508097466>
- Pellicano, C., Gallo, A., Li, X., Ikonomidou, V. N., Evangelou, I. E., Ohayon, J. M., Stern, S. K., Ehrmantraut, M., Cantor, F., McFarland, H. F., & Bagnato, F. (2010). Relationship of Cortical Atrophy to Fatigue in Patients With Multiple Sclerosis. *Archives of Neurology*, *67*(4), 447–453. <https://doi.org/10.1001/ARCHNEUROL.2010.48>
- Petajan, J. H., Gappmaier, E., White, A. T., Spencer, M. K., Mino, L., & Hicks, R. W. (1996). Impact of Aerobic Training on Fitness and Qdty of Life in Multiple Sclerosis. In *Ann Neurol* (Vol. 33).
- Plazzi, G., & Montagna, P. (2002). Remitting REM sleep behavior disorder as the initial sign of multiple sclerosis. *Sleep Medicine*, *3*(5), 437–439. [https://doi.org/10.1016/S1389-9457\(02\)00042-4](https://doi.org/10.1016/S1389-9457(02)00042-4)
- Poirier, G., Montplaisir, J., Dumont, M., Duquette, P., Decary, F., Pleines, J., & Lamoureux, G. (1987). Clinical and Sleep laboratory study of narcoleptic symptoms in multiple sclerosis. *Neurology*, *37*(4), 693–693. <https://doi.org/10.1212/WNL.37.4.693>
- R, A., JR, A., J, M., A, L., M, B., V, B., & JM, V. (2004). Sleep disorders in multiple sclerosis. *Neurologia*, *19*(10), 704–709. <https://doi.org/10.4274/gulhane.galenos.2021.1471>
- Ramagopalan, S. V., Dobson, R., Meier, U. C., & Giovannoni, G. (2010). Multiple sclerosis: risk factors, prodromes, and potential causal pathways. *The Lancet Neurology*, *9*(7), 727–739. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(10\)70094-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(10)70094-6)
- Riccitelli, G., Rocca, M. A., Forn, C., Colombo, B., Comi, G., & Filippi, M. (2011). Voxelwise Assessment of the Regional Distribution of Damage in the Brains of Patients with Multiple Sclerosis and Fatigue. *American Journal of Neuroradiology*, *32*(5), 874–879. <https://doi.org/10.3174/AJNR.A2412>
- Roelcke, U., Kappos, L., Lechner-Scott, J., Brunnschweiler, H., Huber, S., Ammann, W., Plohm, A., Dellas, S., Maguire, R. P., Missimer, J., Radü, E. W., Steck, A., & Leenders, K. L. (1997a). Reduced glucose metabolism in the frontal cortex and basal ganglia of multiple sclerosis patients with fatigue. *Neurology*, *48*(6), 1566–1571. <https://doi.org/10.1212/WNL.48.6.1566>
- Roelcke, U., Kappos, L., Lechner-Scott, J., Brunnschweiler, H., Huber, S., Ammann, W., Plohm, A., Dellas, S., Maguire, R. P., Missimer, J., Radü, E. W., Steck, A.,

- & Leenders, K. L. (1997b). Reduced glucose metabolism in the frontal cortex and basal ganglia of multiple sclerosis patients with fatigue. *Neurology*, *48*(6), 1566–1571. <https://doi.org/10.1212/WNL.48.6.1566>
- Ryan, S., Taylor, C. T., & McNicholas, W. T. (2005). Selective activation of inflammatory pathways by intermittent hypoxia in obstructive sleep apnea syndrome. *Circulation*, *112*(17), 2660–2667. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.556746>
- Ryan, S., Taylor, C. T., & McNicholas, W. T. (2012). Predictors of Elevated Nuclear Factor- κ B–dependent Genes in Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, *174*(7), 824–830. <https://doi.org/10.1164/RCCM.200601-066OC>
- Sadovnick, A. D., Baird, P. A., & Ward, R. H. (1988). Multiple sclerosis: Updated risks for relatives. *American Journal of Medical Genetics*, *29*(3), 533–541. <https://doi.org/10.1002/AJMG.1320290310>
- Sater, R. A., Gudesblatt, M., Kresa-Reahl, K., Brandes, D. W., & Sater, P. A. (2015). The relationship between objective parameters of sleep and measures of fatigue, depression, and cognition in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal - Experimental, Translational and Clinical*, *1*, 2055217315577828. <https://doi.org/10.1177/2055217315577828>
- Sauter, C., Zebenholzer, K., Hisakawa, J., Zeitlhofer, J., & Vass, K. (2008). A longitudinal study on effects of a six-week course for energy conservation for multiple sclerosis patients. *Multiple Sclerosis*, *14*(4), 500–505. <https://doi.org/10.1177/1352458507084649>
- Sawcer, S., Hellenthal, G., Pirinen, M., Spencer, C. C. A., Patsopoulos, N. A., Moutsianas, L., Dilthey, A., Su, Z., Freeman, C., Hunt, S. E., Ekins, S., Gray, E., Booth, D. R., Potter, S. C., Goris, A., Band, G., Oturai, A. B., Strange, A., Saarela, J., ... Compston, A. (2011). Genetic risk and a primary role for cell-mediated immune mechanisms in multiple sclerosis. *Nature*, *476*(7359), 214–219. <https://doi.org/10.1038/nature10251>
- Schiavolin, S., Leonardi, M., Giovannetti, A. M., Antozzi, C., Brambilla, L., Confalonieri, P., Mantegazza, R., & Raggi, A. (2013). Factors related to difficulties with employment in patients with multiple sclerosis: A review of 2002-2011 literature. *International Journal of Rehabilitation Research*, *36*(2), 105–111. <https://doi.org/10.1097/MRR.0B013E32835C79EA>
- Schwartz, C. E., Coulthard-Morris, L., & Zeng, Q. (1996). Psychosocial correlates of fatigue in multiple sclerosis. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, *77*(2), 165–170. [https://doi.org/10.1016/S0003-9993\(96\)90162-8](https://doi.org/10.1016/S0003-9993(96)90162-8)
- Shah, A. (2009). Fatigue in Multiple Sclerosis. *Physical Medicine and Rehabilitation Clinics of North America*, *20*(2), 363–372. <https://doi.org/10.1016/J.PMR.2008.12.003>
- Sheean, G. L., Murray, N. M. F., Rothwell, J. C., Miller, D. H., & Thompson, A. J. (1997). An electrophysiological study of the mechanism of fatigue in multiple sclerosis. *Brain*, *120*(2), 299–315. <https://doi.org/10.1093/BRAIN/120.2.299>
- Smith, R. C. (1985). Relationship of Periodic Movements in Sleep (Nocturnal

- Myoclonus) and the Babinski Sign. *Sleep*, 8(3), 239–243.
<https://doi.org/10.1093/SLEEP/8.3.239>
- Stanton, B. R., Barnes, F., & Silber, E. (2006a). Sleep and fatigue in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*, June 2005.
- Stanton, B. R., Barnes, F., & Silber, E. (2006b). Sleep and fatigue in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*, 12(4), 481–486. <https://doi.org/10.1191/135248506ms1320oa>
- Steiroopoulos, P., Kotsianidis, I., Nena, E., Tsara, V., Gounari, E., Hatzizisi, O., Kyriazis, G., Christaki, P., Froudarakis, M., & Bouros, D. (2009). Long-Term Effect of Continuous Positive Airway Pressure Therapy on Inflammation Markers of Patients with Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Sleep*, 32(4), 537–543.
<https://doi.org/10.5665/SLEEP/32.4.537>
- Strober, L. B., & Arnett, P. A. (2005). An examination of four models predicting fatigue in multiple sclerosis. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 20(5), 631–646.
<https://doi.org/10.1016/J.AC.N.2005.04.002>
- Tachibana, N., Howard, R. S., Hirsch, N. P., Miller, D. H., Moseley, I. F., & Fish, D. (1994). Sleep problems in multiple sclerosis. *European Neurology*, 34(6), 320–323. <https://doi.org/10.1159/000117070>
- Taphoorn, M. J. B., van Someren, E., Snoek, F. J., Strijers, R. L. M., Swaab, D. F., Visscher, F., de Waal, L. P., & Polman, C. H. (1993). Fatigue, sleep disturbances and circadian rhythm in multiple sclerosis. *Journal of Neurology* 1993 240:7, 240(7), 446–448. <https://doi.org/10.1007/BF00867360>
- Tartaglia, M. C., Narayanan, S., Francis, S. J., Santos, A. C., De Stefano, N., Lapierre, Y., & Arnold, D. L. (2004). The Relationship Between Diffuse Axonal Damage and Fatigue in Multiple Sclerosis. *Archives of Neurology*, 61(2), 201–207.
<https://doi.org/10.1001/ARCHNEUR.61.2.201>
- Thickbroom, G. W., Sacco, P., Faulkner, D. L., Kermode, A. G., & Mastaglia, F. L. (2008). Enhanced corticomotor excitability with dynamic fatiguing exercise of the lower limb in multiple sclerosis. *Journal of Neurology* 2008 255:7, 255(7), 1001–1005. <https://doi.org/10.1007/S00415-008-0818-6>
- Tippmann-Peikert, M., Boeve, B. F., & Keegan, B. M. (2006). REM sleep behavior disorder initiated by acute brainstem multiple sclerosis. *Neurology*, 66(8), 1277–1279. <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000208518.72660.FF>
- Trenkwalder, C., & Paulus, W. (2010). Restless legs syndrome: pathophysiology, clinical presentation and management. *Nature Reviews Neurology* 2010 6:6, 6(6), 337–346. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2010.55>
- Trojan, D. A., Arnold, D., Collet, J. P., Shapiro, S., Bar-Or, A., Robinson, A., Le Cruguel, J. P., Ducruet, T., Narayanan, S., Arcelin, K., Wong, A. N., Tartaglia, M. C., Lapierre, Y., Caramanos, Z., & Da Costa, D. (2007). Fatigue in multiple sclerosis: Association with disease-related, behavioural and psychosocial factors. *Multiple Sclerosis*, 13(8), 985–995. <https://doi.org/10.1177/135248507077175>
- Van Kessel, K., Moss-Morris, R., Willoughby, E., Chalder, T., Johnson, M. H., & Robinson, E. (2008). A randomized controlled trial of cognitive behavior therapy for multiple sclerosis fatigue. *Psychosomatic Medicine*, 70(2), 205–213.
<https://doi.org/10.1097/PSY.0B013E3181643065>

- Vgontzas, A. N., Zoumakis, E., Bixler, E. O., Lin, H. M., Follett, H., Kales, A., & Chrousos, G. P. (2004). Adverse Effects of Modest Sleep Restriction on Sleepiness, Performance, and Inflammatory Cytokines. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *89*(5), 2119–2126. <https://doi.org/10.1210/JC.2003-031562>
- Wechsler, L. R., Stakes, J. W., Shahani, B. T., & Busis, N. A. (1986). Periodic leg movements of sleep (nocturnal myoclonus): An electrophysiological study. *Annals of Neurology*, *19*(2), 168–173. <https://doi.org/10.1002/ANA.410190210>
- Whitacre, C. C. (2001). Sex differences in autoimmune disease. *Nature Immunology* *2001* 2:9, *2*(9), 777–780. <https://doi.org/10.1038/ni0901-777>
- Yaldizli, Ö., Glassl, S., Sturm, D., Papadopoulou, A., Gass, A., Tettenborn, B., & Putzki, N. (2011). Fatigue and progression of corpus callosum atrophy in multiple sclerosis. *Journal of Neurology*, *258*(12), 2199–2205. <https://doi.org/10.1007/S00415-011-6091-0/TABLES/4>
- Yokota, T., Hirose, K., Tanabe, H., & Tsukagoshi, H. (1991). Sleep-related periodic leg movements (nocturnal myoclonus) due to spinal cord lesion. *Journal of the Neurological Sciences*, *104*(1), 13–18. [https://doi.org/10.1016/0022-510X\(91\)90210-X](https://doi.org/10.1016/0022-510X(91)90210-X)
- Younes, M. (2008). Role of respiratory control mechanisms in the pathogenesis of obstructive sleep disorders. *Journal of Applied Physiology*, *105*(5), 1389–1405. <https://doi.org/10.1152/JAPPLPHYSIOL.90408.2008/ASSET/IMAGES/LARGE/ZDG0110882170007.JPEG>
- Younger, D. S., Pedley, T. A., & Thorpy, M. J. (1991). Multiple Sclerosis and narcolepsy. *Neurology*, *41*(3), 447–447. <https://doi.org/10.1212/WNL.41.3.447>
- Zhan, G., Serrano, F., Fenik, P., Hsu, R., Kong, L., Pratico, D., Klann, E., & Veasey, S. C. (2012). NADPH Oxidase Mediates Hypersomnolence and Brain Oxidative Injury in a Murine Model of Sleep Apnea. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, *172*(7), 921–929. <https://doi.org/10.1164/RCCM.200504-581OC>