

Biomarcatori elettroencefalografici di alterazione della  
sostanza grigia e della sostanza bianca nelle persone  
con Sclerosi Multipla:  
Valutazione neurofisiologica della fatica nella Sclerosi  
Multipla ed effetti della terapia con natalizumab



SAPIENZA  
UNIVERSITÀ DI ROMA

**Relatore:** Prof.ssa Antonella Conte

**Candidato:** Dott. Matteo Tartaglia

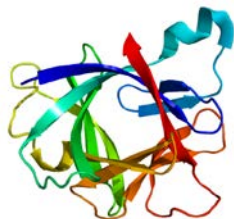
# Introduzione

## Fatica nella sclerosi multipla

- Difficoltà del soggetto nel mantenere una performance durante uno sforzo mentale (**fatica cognitiva**) o fisico (**fatica motoria**)
- Colpisce circa l'80% delle persone con Sclerosi Multipla (pwMS)
- L'origine (centrale o periferica) e la patogenesi della fatica nella sclerosi multipla rimangono a tutt'oggi poco chiare.



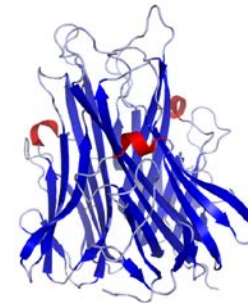
Interleuchina 1-alfa  
(IL-1 $\alpha$ )



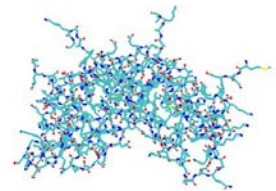
Interleuchina 1-beta  
(IL-1 $\beta$ )



Interleuchina 6  
(IL-6)



Fattore di necrosi  
tumorale  
(TNF)



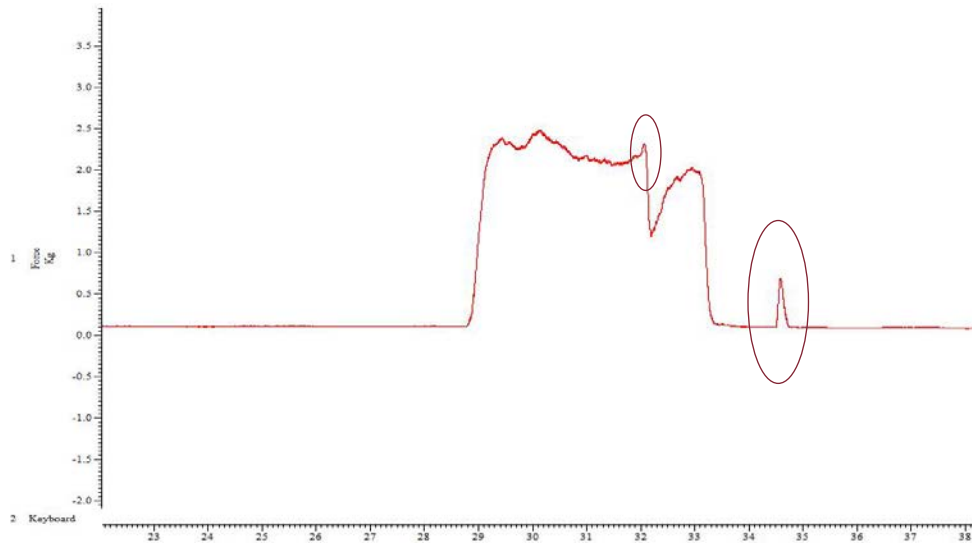
Interferone gamma  
(IFN $\gamma$ )

# Introduzione

## Valutazione neurofisiologica della fatica

### Misurazione della fatica

- **Fatica periferica (PF)**: riduzione post esercizio della forza associata a contrazione di un muscolo a riposo (*post-twitch*, PT) evocata da uno stimolo elettrico sovramassimale del nervo periferico.
- **Fatica centrale (CF)**: riduzione della **attivazione volontaria (VAc)**, misurata come aumento della forza sovrainposta ad una contrazione volontaria massimale (*superimposed twitch*) evocata da uno stimolo elettrico sovramassimale del nervo periferico.



$$FC = \left(1 - \frac{VAc_{post}}{VAc_{pre}}\right) 100$$

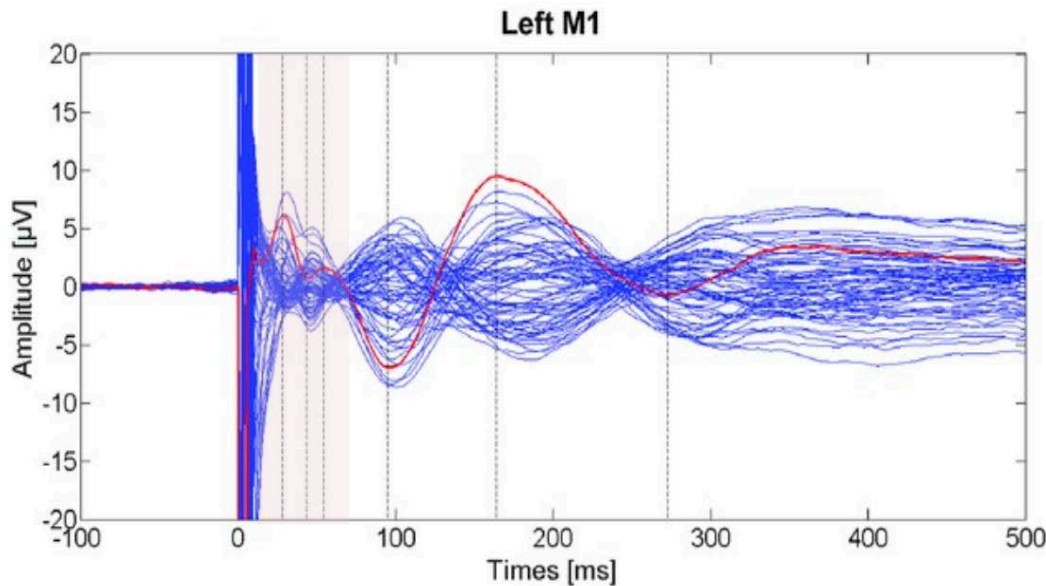
$$FP = \left(1 - \frac{PT_{post}}{PT_{pre}}\right) 100$$

# Introduzione

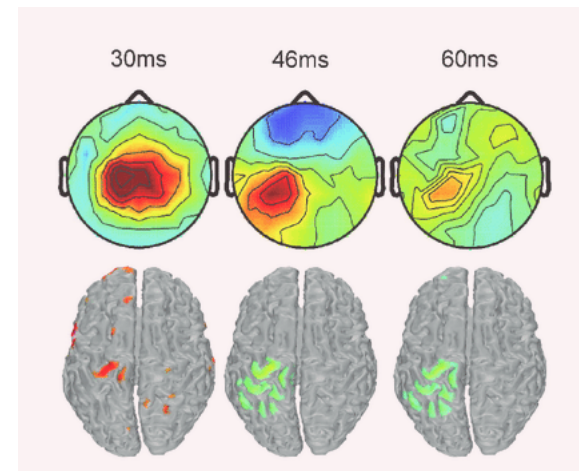
## Valutazione neurofisiologica della fatica

- Stimolazione magnetica transcranica (TMS):
  - Potenziali evocati motori (MEPs): riduzione di ampiezza a riposo dopo sforzo, nei HCs; risultati contrastanti nelle pwMS.
- Elettroencefalografia (EEG): iper-attivazione corteccia frontale bilaterale nelle pwMS e fatica

### TMS-evoked potentials



### Local mean field amplitude (LMFA)



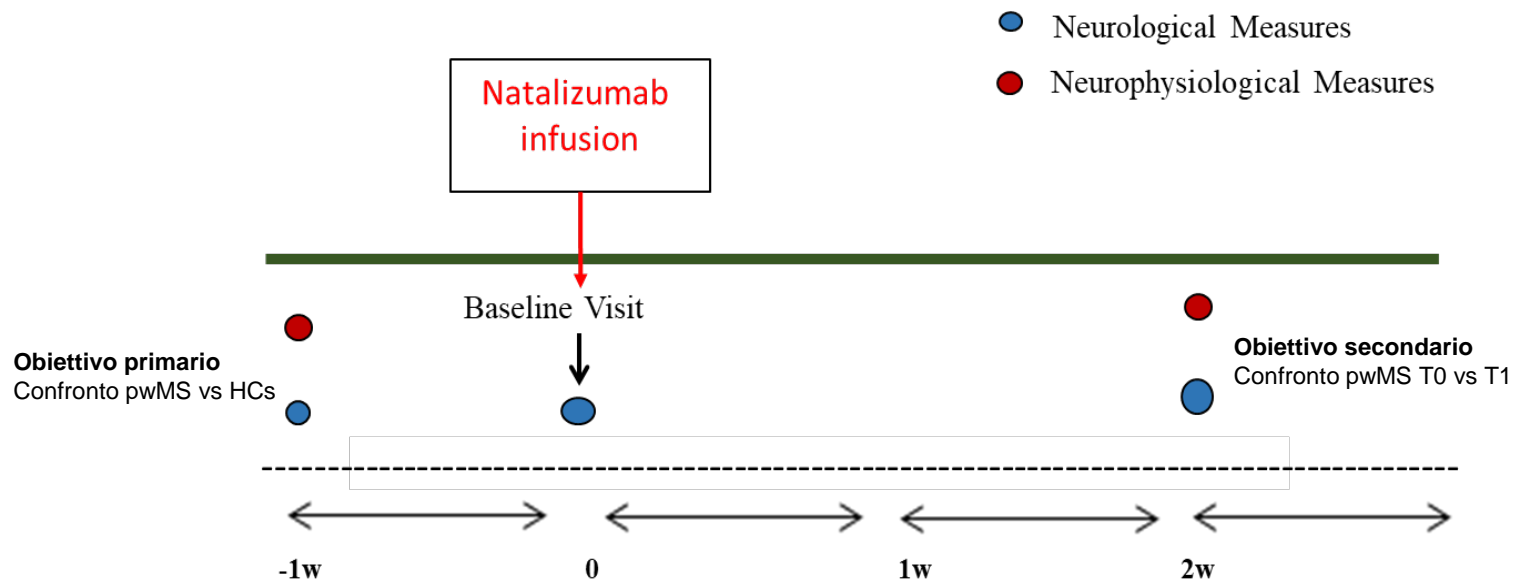
# Obiettivi dello studio

- **Obiettivo primario:** Indagare i meccanismi alla base della fatica motoria nella sclerosi multipla;
- **Obiettivo secondario:** Valutare l'effetto del natalizumab sulla fatica motoria e testare l'ipotesi che questo farmaco moduli l'effetto della fatica motoria sull'eccitabilità corticale

# Materiali e metodi

## Partecipanti e valutazioni cliniche

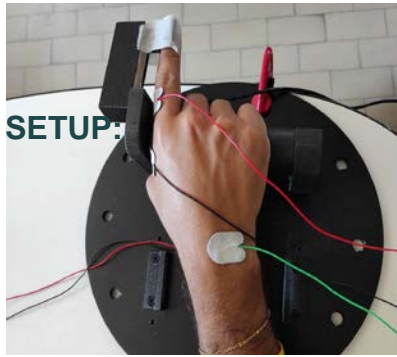
- Sono stati arruolati 11 pwMS in trattamento con Natalizumab da almeno un anno e 15 soggetti sani (HCs) di controllo



- Valutazione clinica:
  - Expanded disability status scale (EDSS)
  - Scale cliniche di fatica: FSMC, MFIS, FSIQ-RMS

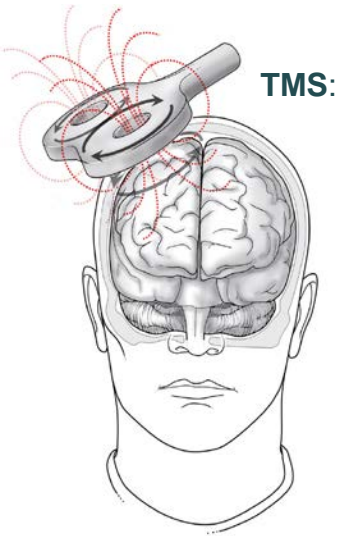
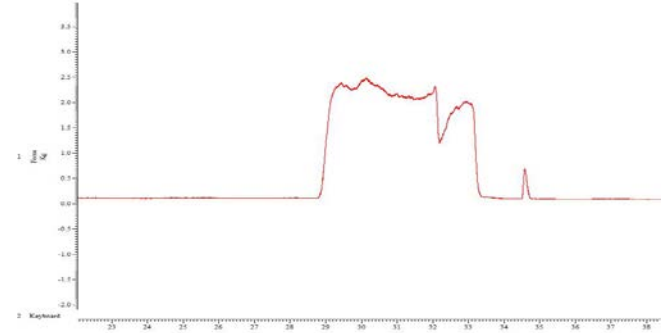
# Materiali e metodi

## Laboratorio

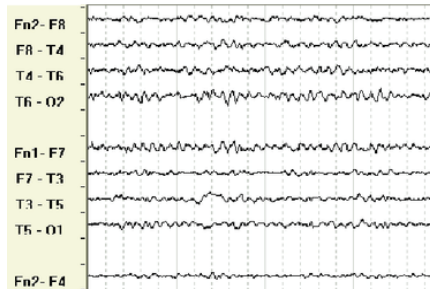


PNS:

$$RI = \left( \frac{n^\circ \text{ blocchi} \times CVM}{CVM_{max}} \right)$$

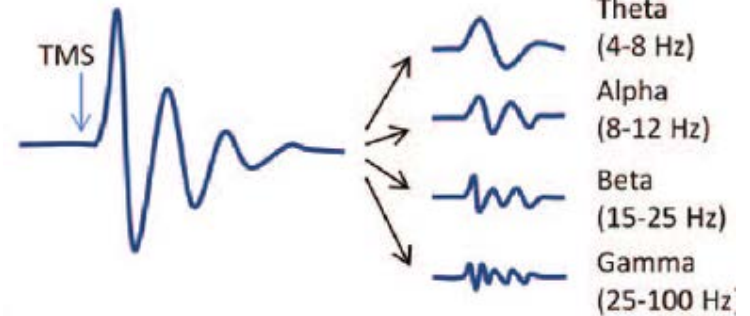


EEG:



TEPs: — Local mean field amplitude (LMFA)

### TMS-evoked cortical potentials



# Materiali e metodi

## Paradigma sperimentale

- Registrazione dei TEP pre-fatica,
- Calibrazione pre-valutazione neuromuscolare per PT e VAc (pre-NMA),
- Assessment neuromuscolare (NMA) durante compito motorio fino alla fatica motoria (riduzione del 50% della contrazione volontaria massimale),
- Registrazione dei TEP post-fatica



# Risultati: Obiettivo Primario – HCs vs pwMS

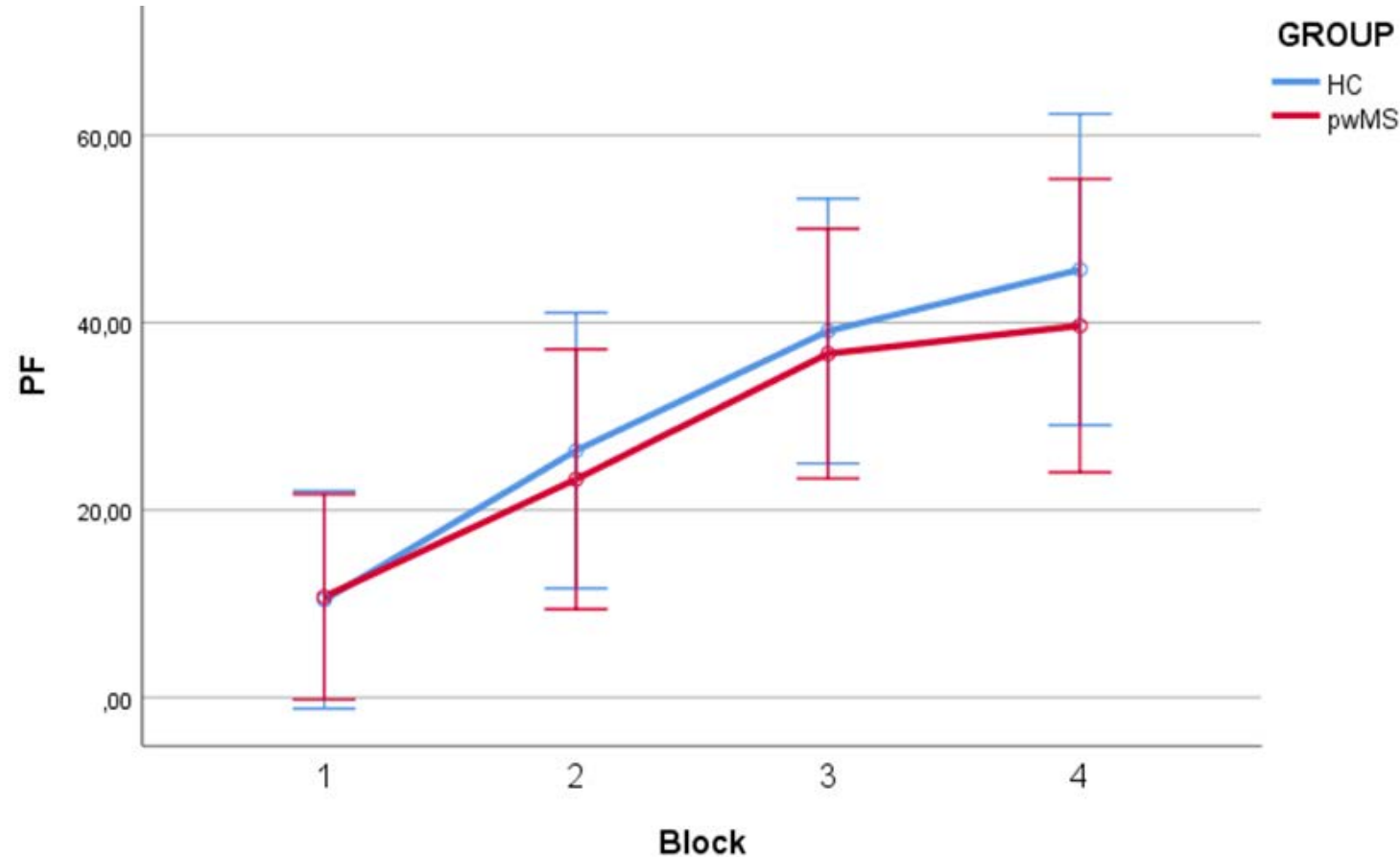
## Indice di resistenza motoria

Inferiore nelle pwMS in confronto ai HCs ( $U = 133$ ,  $p = .008$ ).

#HC = 15

#pwMS = 11

## Risultati delle misure neurofisiologiche: Fatica periferica

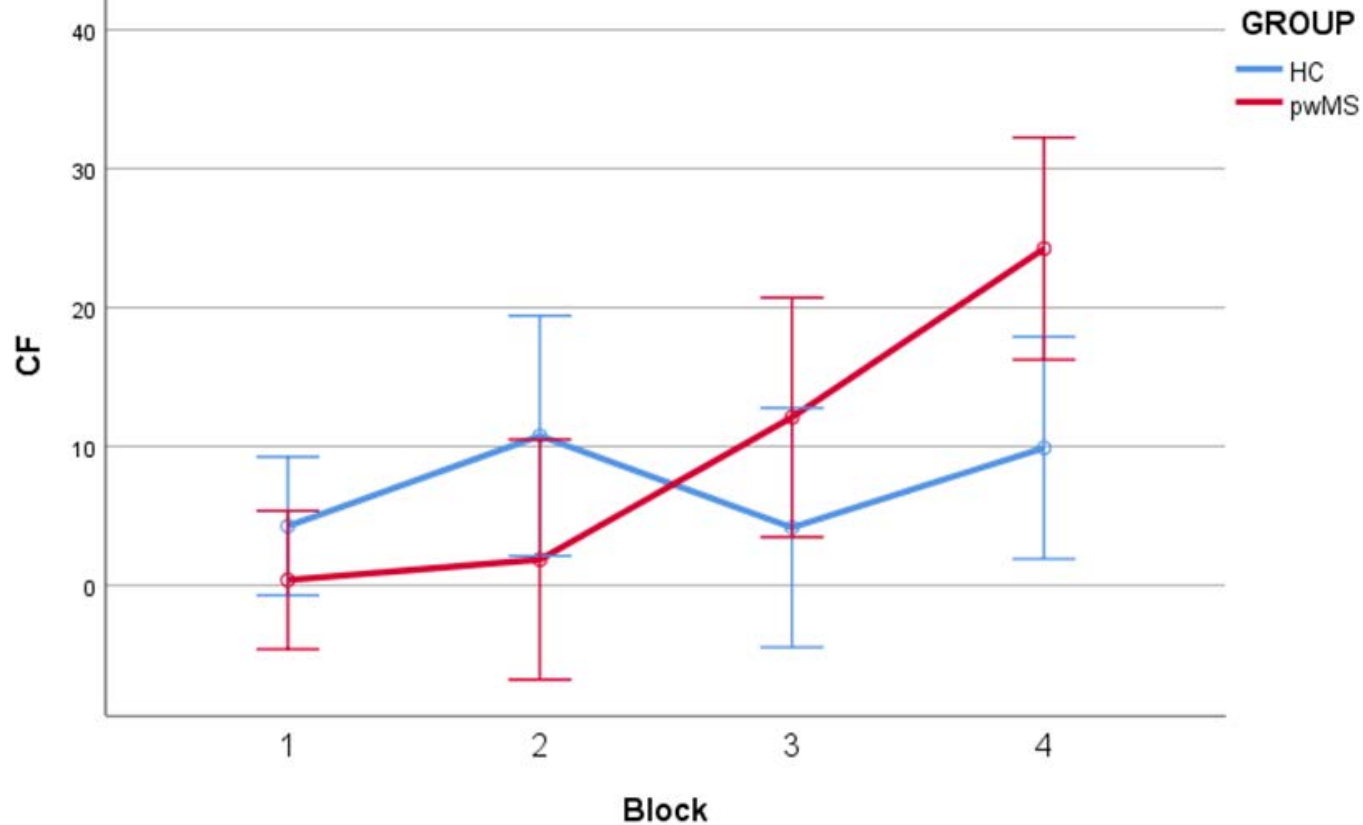


# Risultati: Obiettivo primario – HCs vs pwMS

## Risultati delle misure neurofisiologiche: Fatica centrale

Interazione significativa GROUP\*BLOCK riguardo i valori di CF ( $F(3,72) = 7.92, p < 0.001$ ).

Post-hoc: al *task* failure le pwMS presentavano valori di CF maggiori rispetto HCs ( $45.39 \pm 4.37$  vs  $20.96 \pm 3.74$  %,  $p < 0.001$ ).

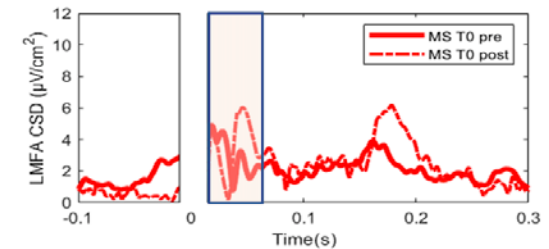
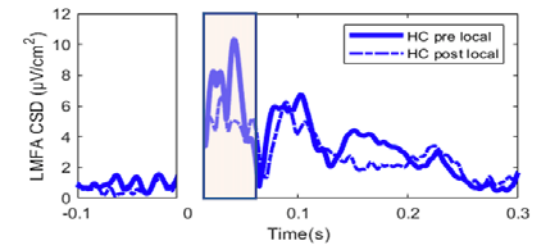
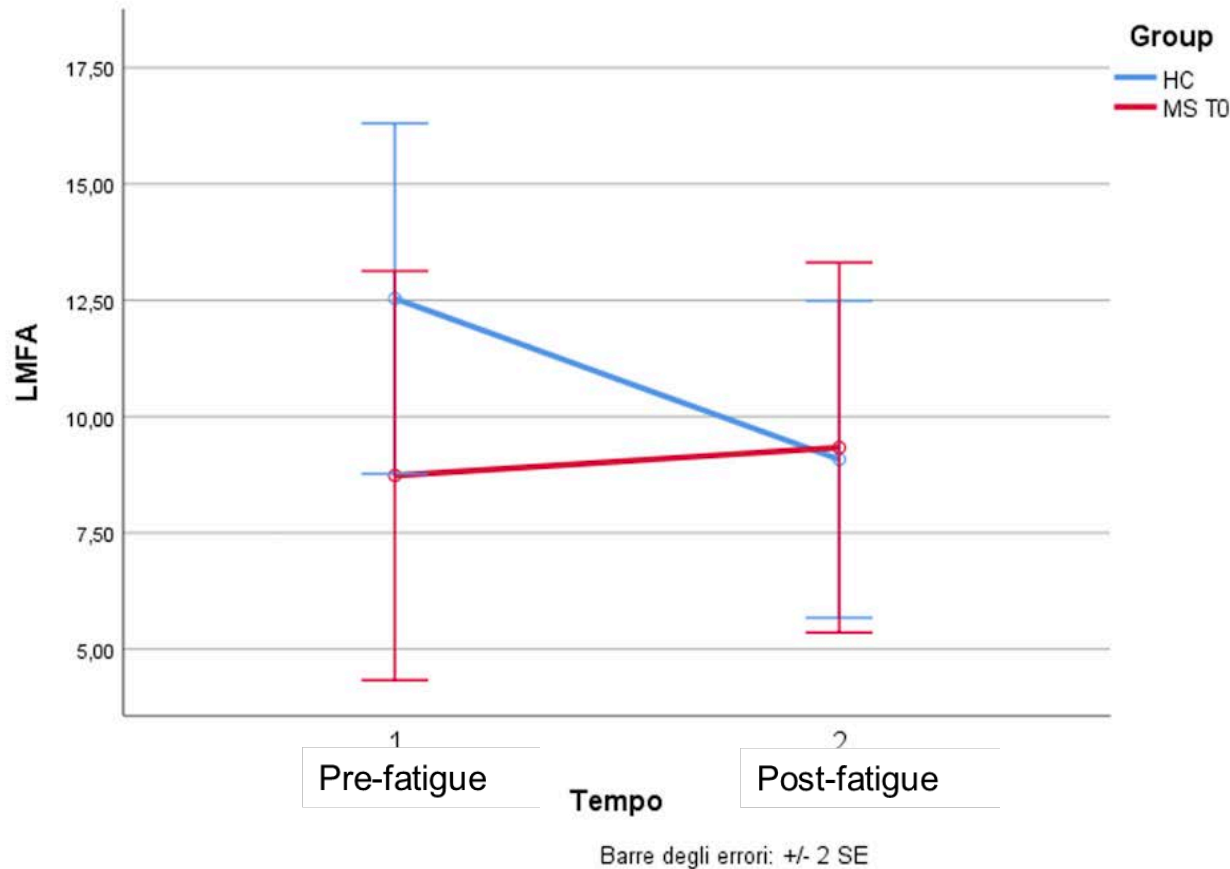


# Risultati: Obiettivo primario – HCs vs pwMS

## Eccitabilità locale network M1 – Local mean field amplitude

Interazione significativa GROUP\*TIME per i valori di LMFA ( $F(1,24) = 4.40, p = 0.047$ )

**Post-hoc:** effetto significativo del fattore TIME solamente nei HCs ( $F(1,14) = 5.77, p = 0.031$ ) con una riduzione significativa dei valori post-fatica di LMFA rispetto a quelli pre-fatica ( $12.54 \pm 8.48$  vs  $9.08 \pm 7.07$  %,  $p = 0.031$ )



# Risultati Obiettivo secondario – pwMS T0 vs T1

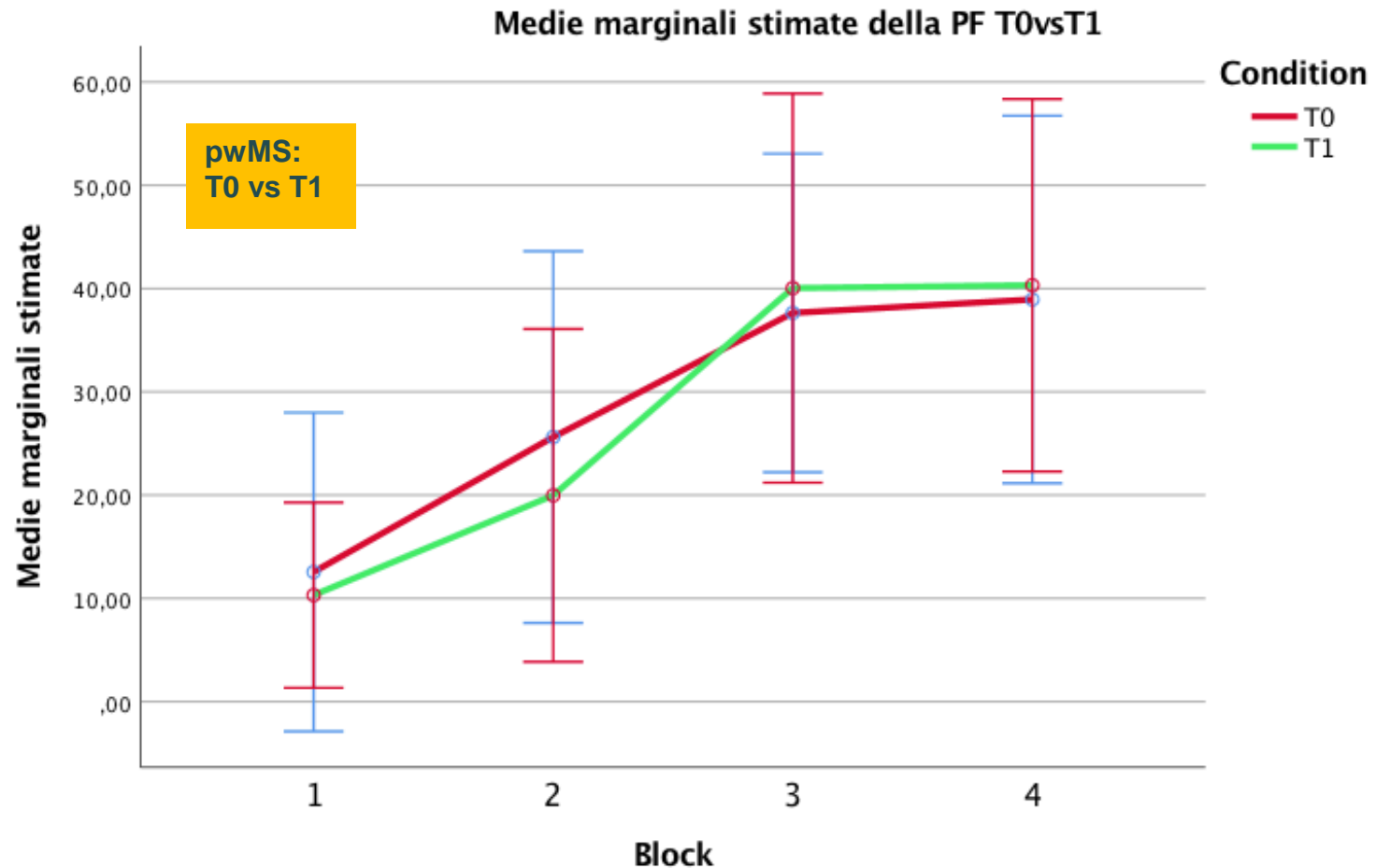
## Risultati delle misure cliniche

	Media	DS
FSMC_T0	38,88	24,38
FSMC_T1	31,55	24,03
FSIQ7_T0	17,77	13,24
FSIQ7_T1	11,55	9,68
MFIS_T0	32,22	23,65
MFIS_T1	25,22	23,15

Differenze accoppiate scale T0 vs T1					
		Media	Deviazione std.	Media errore standard	Sign. (p a due code)
Coppia 2	FSMC_T0 FSMC_T1	- 7,33	10,85	3,61	0,08
Coppia 3	FSIQ7_T0 FSIQ7_T1	- 6,22	5,51	1,83	0,01
Coppia 4	MFIS_T0 MFIS_T1	- 7,00	10,09	3,36	0,07

# Risultati Obiettivo secondario – pwMS T0 vs T1

## Risultati delle misure neurofisiologiche: Fatica periferica

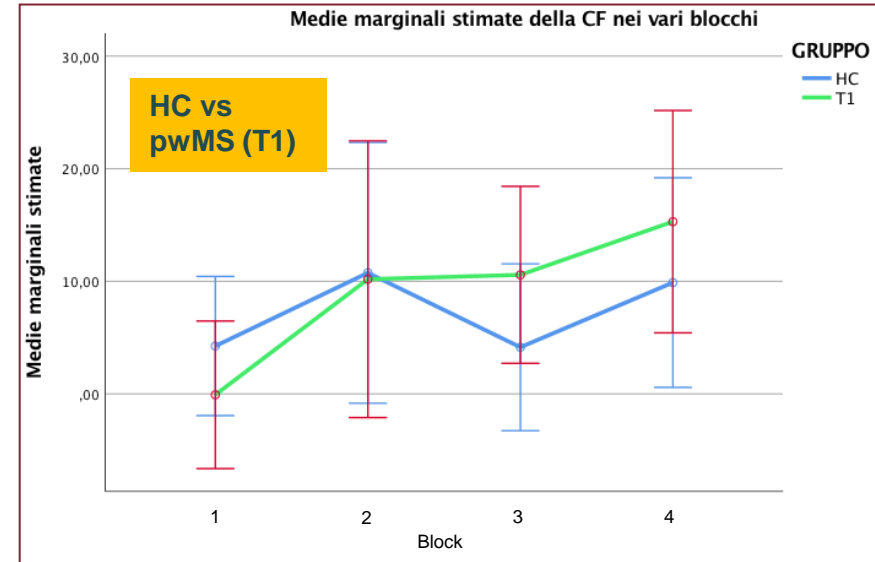
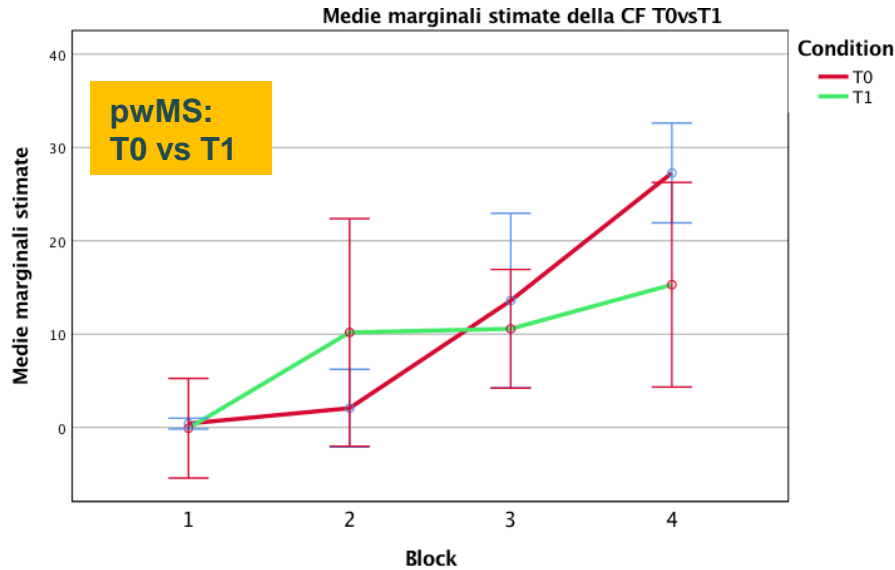


# Risultati Obiettivo secondario – pwMS T0 vs T1

## Risultati delle misure neurofisiologiche: Fatica centrale

Interazione significativa CONDITION\*BLOCK ( $p=0,05$ ).

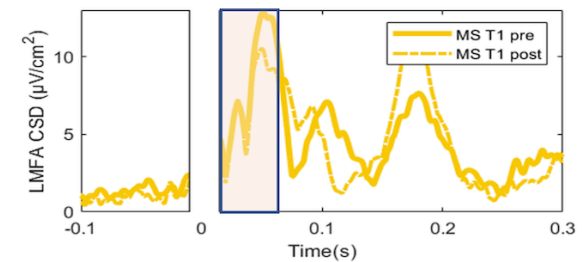
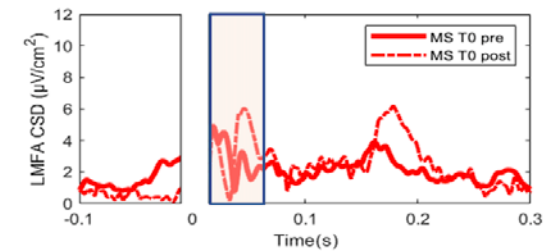
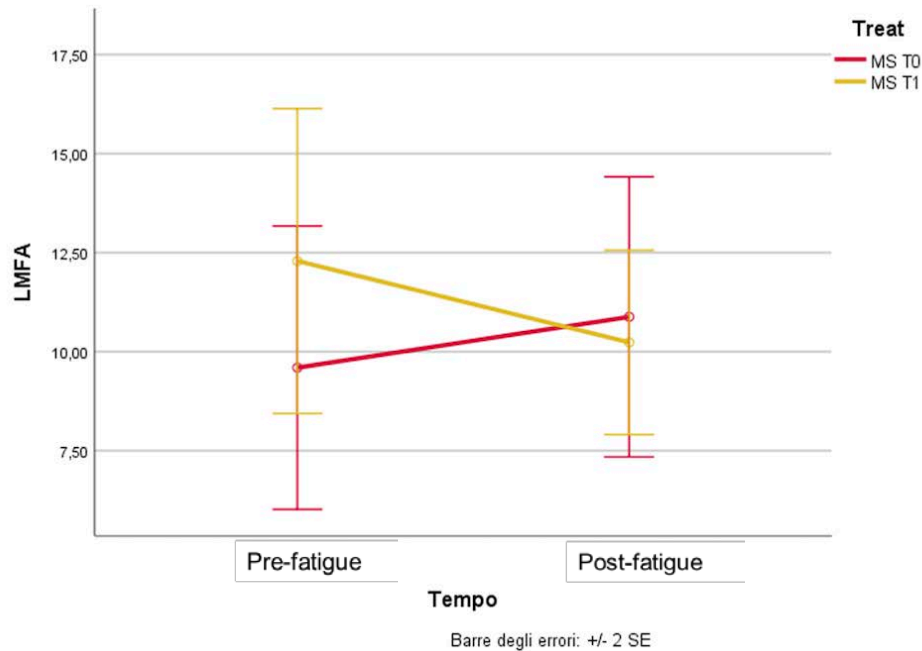
Post-hoc: effetto significativo del fattore BLOCK solo al T0 ( $p = 0.003$ ) e non al T1 ( $p > 0.05$ ).



# Risultati Obiettivo secondario – pwMS T0 vs T1

## Local mean field amplitude

Trend per un'interazione significativa Gruppo\*Tempo ( $p=0,08$ ) con valori di LMFA in aumento da pre al post fatica al T0 e valori in diminuzione al T1.



# Discussione e conclusioni



- Le persone con Sclerosi Multipla presentano una resistenza minore alla fatica;
- La fatica centrale nelle persone con Sclerosi Multipla è la componente principale della fatica motoria;
- La fatica motoria nella Sclerosi Multipla è associata ad un **abnorme attivazione corticale** supportando così l'ipotesi di un **reclutamento maladattativo** dei circuiti centrali;
- Il natalizumab determina un effetto migliorativo sulla fatica sia alle scale cliniche che alle misure neurofisiologiche effettuate.



La **tempistica** con le quali sono state osservate le variazioni (3 settimane tra la valutazione pre- e post-trattamento) suggerisce che sia **secondaria ad una riduzione dell'infiammazione** a livello del sistema nervoso centrale più che a **modifiche strutturali** che **avrebbero richiesto tempi maggiori**.



**l'infiammazione** può essere un meccanismo importante e indipendente di disfunzione sinaptica (*sinaptopatia*) in corso di SM.



# GRAZIE PER L'ATTENZIONE

