

Alma Mater Studiorum – Università di Bologna

DOTTORATO DI RICERCA IN

Scienze medico chirurgiche gastroenterologiche e dei
trapianti

Ciclo 2006-2009

Settore scientifico-disciplinare di afferenza: Medicina Interna

TITOLO TESI

*Effetti neuro cognitivi secondari a terapia antivirale
combinata con interferone pegilato e ribavirina in
pazienti con epatite cronica HCV*

Presentata da: Dott.ssa Rossella Romagnoli

Coordinatore Dottorato
Prof. Massimo Campieri

Relatore
Prof.ssa Claudia Sama

Esame finale anno 2010

INDICE

I. INTRODUZIONE

1. Premessa.....	pag. 3
2. Il Virus HCV: epidemiologia ed evoluzione dell'infezione	pag. 3
3. Trattamento dell'epatite cronica HCV.....	pag. 5
4. Obiettivi della terapia e popolazioni da trattare.....	pag. 9
5. Effetti collaterali del trattamento con interferone pegilato....	pag. 11
6. Effetti collaterali del trattamento con ribavirina.....	pag. 13
7. Alterazioni neurocognitive indotte da interferone.....	pag. 14
8. Alterazioni neurocognitive in pazienti HCV-infetti.....	pag. 14
9. Alterazioni cerebrali alla spettroscopia in pazienti HCV-infetti.....	pag. 16

II. PARTE SPERIMENTALE

1. Scopo dello studio.....	pag. 18
2. Materiali e Metodi.....	pag. 18
2.1. Disegno dello studio.....	pag. 18
2.2. Selezione dei pazienti.....	pag. 19
2.3. Valutazione Neurocognitiva.....	pag. 19
2.3.1. Batteria di test standardizzati.....	pag. 19
2.3.1.a) TMT (Trail Making Test, parti A e B).....	pag. 20
2.3.1.b) Test delle 15 Parole di Rey.....	pag. 21
2.3.1.c) Test di Fluenza Verbale Semantica.....	pag. 23
2.3.1.d) Test di Fluenza Verbale Fonemica.....	pag. 23
2.3.1.e) Purdue Pegboard Test.....	pag. 24
2.3.2. Tempi di Reazione.....	pag. 25
2.3.2.a) Valutazione computerizzata.....	pag. 25
2.4. Valutazione Comportamentale.....	pag. 27
2.4.1. Somministrazione dell'MMPI-2.....	pag. 27
2.5. Valutazione della Qualità della Vita (QdV).....	pag. 28
2.5.1. Somministrazione dell'SF-36.....	pag. 28
2.6. Analisi Statistica.....	pag. 31
3. Analisi della Popolazione.....	pag. 31
4. Trattamento.....	pag. 32
5. Risultati.....	pag. 33

III. DISCUSSIONE	pag. 38
IV. CONCLUSIONE	pag. 39
APPENDICE	pag. 41
Allegati n° 1-9.....	pag. 42
BIBLIOGRAFIA	pag. 55

I. INTRODUZIONE

1. PREMESSA

Oltre 170 milioni di persone al mondo risultano infette dal virus dell'epatite HCV, responsabile di oltre 100000 casi di epatocarcinoma ogni anno e di altrettanti casi di emorragia digestiva e di ascite ⁽¹⁾.

Davanti a tale consapevolezza, il medico deve proporre i trattamenti antivirali attualmente disponibili ed efficaci nell'eradicazione del virus. L'efficacia dei trattamenti è altresì in diretta proporzione all'adesione alla terapia, a sua volta in diretta proporzione agli effetti collaterali della terapia stessa.

La gestione complessiva del soggetto ci impone non solo, di valutare attentamente la presenza di controindicazioni relative o assolute alla somministrazione dei farmaci, ma di considerare le necessità della persona paziente.

Per questo, abbiamo ritenuto necessario comprendere meglio quanto, nel nostro contesto clinico, fosse reale il peggioramento della qualità della vita secondario al trattamento.

2. IL VIRUS HCV: EPIDEMIOLOGIA ED EVOLUZIONE DELL' INFEZIONE

Il virus C non è stabile e questo rende ragione dell'impossibilità a tutt'oggi dell'allestimento di un vaccino efficace.

L'infezione da HCV è ubiquitaria, colpisce persone di tutte le età, prevalentemente di sesso maschile. In Italia le persone affette dal virus dell'epatite C sono circa 1.5 milioni.

Sono stati identificati fino ad oggi almeno sei principali genotipi (genotipi 1-6, classificazione di Simmonds).

Esiste una differenza geografica nella distribuzione dei diversi genotipi di HCV: in Europa Occidentale e USA vi è maggiore prevalenza dei genotipi 1, 2 e 3 (specialmente 1 a, 1 b, 2 a, 2 b, 3 a); altri si ritrovano solo in determinate aree, come il Sud Africa, l'Olanda ed il Medio Oriente, questo, per i genotipi 5 e 6 ⁽²⁾.

È tuttavia dimostrato che, in una stessa area possono circolare contemporaneamente diversi genotipi ed inoltre, in alcuni soggetti sono contemporaneamente presenti due o più genotipi diversi (come dimostrato nelle popolazioni degli emofiliaci affetti da HCV). Le varianti di virus C possono causare reinfezioni in soggetti già precedentemente affetti da epatite C. Tale fenomeno indica l'esistenza di ceppi di HCV sufficientemente diversi da permettere una reinfezione in soggetti già precedentemente infetti.

La prevalenza e l'incidenza di HCV, segnalate nel corso degli ultimi anni, differiscono molto in base ai gruppi di rischio osservati.

Attualmente le più alte prevalenze si osservano negli emofiliaci che avevano ricevuto emoderivati prima del 1987 (87%), nei tossicodipendenti (80%), nei dializzati (10%). In USA circa il 20% dei casi di infezione da HCV sembra essere trasmesso per via sessuale.

In Italia la tossicodipendenza, il comportamento sessuale promiscuo, gli interventi chirurgici, la terapia odontoiatrica ed altre vie parenterali (praticare: fori nell'orecchio, tatuaggi, manicure e pedicure, ..) rappresentano le fondamentali modalità di trasmissione di HCV.

In Italia la prevalenza nella popolazione generale è di circa il 2%.

L'incidenza di nuovi casi di infezione da HCV su coorti di prostitute o afferenti a centri specializzati senza storia di tossicodipendenza, oscilla da 0.4-1.8% per anno.

L'epatite C guarisce solo nel 15-20% dei casi, mentre nell'80-85% dei casi cronicizza. Probabilmente la risposta immunitaria umorale e cellulare è più efficace nei pazienti che risolvono l'infezione, in questi casi, le variazioni genetiche del virus sono contenute e i ceppi divengono sempre più omogenei fino all'annientamento del ceppo

finale. Quando la risposta immunitaria è meno efficace, possono selezionarsi numerose varianti del virus che persistono nell'ospite. Recenti studi documentano che un aumento della regione ipervariabile durante l'infezione acuta predice la cronicizzazione dell'infezione, mentre una sua diminuzione predice la risoluzione dell'infezione (Farci, 2000).

3. TRATTAMENTO DELL'EPATITE CRONICA HCV

Il trattamento combinato con interferone e ribavirina, rappresenta oggi il gold standard. La carica virale prima del trattamento ed il genotipo virale sono utili predittori di risposta al trattamento. L'utilizzo dell'interferone pegilato in combinazione alla ribavirina è in grado di raggiungere l'eradicazione del virus in circa il 50% dei pazienti trattati (1, 3).

Il successo della terapia viene identificato con il termine di **risposta virologica sostenuta (SVR)**, definito dalla scomparsa di HCV dal siero del paziente trattato, a 6 mesi dalla sospensione del trattamento. Sono oggi disponibili in commercio due tipi di interferone pegilato: PEG-IFN alfa 2 a (PEGASYS; Roche) e PEG-IFN alfa 2 b (PEG-Intron; Schering Plough). La pegilazione dell'interferone consente la somministrazione monosettimanale per effetto di una migliore farmacocinetica. La terapia con interferone pegilato e ribavirina ha aumentato la SVR al 54-63% (5, 6). Non sembrano esservi differenze in termini di SVR nell'utilizzo dei due tipi di interferone pegilato (7).

Tuttavia i due tipi di interferone pegilato possiedono diverse farmacocinetiche; le diverse sedi di pegilazione, influenzano il volume di distribuzione. Il PEG-IFN alfa 2 b è somministrato in funzione del peso corporeo alla dose di 1.5 mcgr/sett; mentre il PEG-

IFN alfa 2 a è somministrato alla dose fissa di 180 mcgr la settimana (8, 9).

La dose di ribavirina dovrebbe essere in funzione del peso corporeo del paziente. Una analisi retrospettiva di un ampio studio *pivot* sull'utilizzo della ribavirina in combinazione al PEG-IFN alfa 2 b ha mostrato che la dose di ribavirina dovrebbe essere almeno di 10.6 mg/Kg ⁽⁴⁾. La dose di ribavirina (Rebetol, Schering Plough) suggerita è approssimativamente di 11 mg/Kg in associazione al PEG-IFN alfa 2 b; mentre in combinazione al PEG-IFN alfa 2 a, la dose di ribavirina (Copegus, Roche) è di 1000 mg per pesi < 75 Kg o 1200 mg per pesi > 75 Kg nei pazienti con genotipo 1, e di 800 mg di ribavirina per pazienti con genotipo 2 e 3 ⁽¹⁰⁾.

Non è stato dimostrato alcun beneficio da aumenti della dose di ribavirina in pazienti trattati con PEG-IFN alfa 2 a nei genotipi 2 e 3 ⁽⁶⁾.

La cinetica di HCV-RNA nelle prime fasi di trattamento rappresenta un indicatore dell' *outcome* e del successo del trattamento in termini di SVR. Pazienti con genotipo 1, che dopo 12 settimane di terapia non mostrano una riduzione del livello di HCV-RNA di almeno 2 log₁₀ o che mantengono livelli superiori a 30000 UI/mL HCV-RNA non hanno possibilità di raggiungere una SVR^(11, 12); in questi pazienti dovrebbe essere pertanto interrotta la terapia.

L'adesione alla terapia rappresenta uno dei più importanti fattori associati al successo terapeutico⁽¹³⁾, questa può essere definita dalla regola dei "tre 80"; il paziente che ha ricevuto oltre 80% dell'interferone, oltre l'80% della ribavirina per oltre l'80% della durata prevista per il trattamento pianificato, può essere definito come aderente alla terapia.

I pazienti con genotipo 1 richiedono trattamenti di maggiore durata per migliorare la SVR, mentre pazienti affetti da genotipi 2 e 3 possono essere trattati per periodi più brevi, per ridurre gli effetti collaterali e i costi della terapia.

Molti studi stanno indagando la possibilità di ridurre, per i genotipi 2 e 3, la durata del trattamento fino a 16, 14 o addirittura 12 settimane. La comparsa di **EVR** (*early virological response*), ovvero la negativizzazione dopo appena 4 settimane di trattamento di HCV-RNA sembra necessaria per ottenere una SVR nei trattamenti di 16, 14 e 12 settimane^(14, 15, 16). I pazienti che non mostrano EVR hanno bassa probabilità di aver una SVR, anche nei trattamenti prolungati a 24 settimane. Comunque il trattamento a 12 settimane sembra associarsi ad una più alta probabilità di recidiva rispetto al trattamento a 24 settimane⁽¹⁶⁾.

Oltre alla EVR altri fattori sembrano associati alla risposta nei genotipi 2 e 3, in particolare la carica virale ed il genotipo stesso. La risposta al trattamento antivirale PEG-IFN e ribavirina è migliore per il genotipo 2 rispetto a quella ottenuta dal genotipo 3^(16, 17).

Quindi, pazienti con genotipo 2 o genotipo 3 e bassa carica virale (HCV-RNA < 600000 UI/mL) che presentano EVR a 4 settimane di terapia dovrebbero essere trattati per meno di 24 settimane; i pazienti senza EVR, e genotipo 2 o 3 potrebbero essere trattati per oltre 24 settimane. Tuttavia questi risultati richiedono conferme da studi più ampi, per ottimizzare la durata del trattamento in funzione delle caratteristiche del virus e del paziente stesso, ridurre i costi e gli effetti collaterali.

Il problema opposto, ovvero l'estensione della durata della terapia rispetto alle consuete 48 settimane di trattamento, si pone per migliorare la risposta in termini di SVR per il genotipo 1. La considerazione logica, alla base di tale trattamento, è il prolungare ulteriormente la durata della negatività per HCV-RNA, nei pazienti con risposta tardiva, ovvero, pazienti nei quali la prima determinazione negativa di HCV-RNA avviene tra la 12^a e la 24^a settimana di terapia. Il prolungarsi del trattamento oltre le 24 settimane può tuttavia determinare un abbassamento del tasso di *intention to treat* per effetto di un aumento del tasso di *dropout*^(18, 19).

L'aumento della durata della terapia fino a 72 settimane, può in effetti migliorare la risposta in termini di SVR nei pazienti con una riduzione lenta della carica virale ($> 2 \log_{10}$ in presenza di HCV-RNA > 50 UI/mL alla 12^a settimana) ma è necessario che il paziente sia molto motivato e compliant. È possibile invece ridurre a 24 settimane di trattamento, i pazienti con genotipo 1 e bassa carica virale pre-trattamento e EVR alla quarta settimana.

Attuali raccomandazioni di trattamento per pazienti con epatite cronica HCV

Genotipo HCV	Settimane di terapia	Dose PEG-IFN	Dose di ribavirina
Genotipo 1	48	180 mcgr PEG-IFN alfa 2 a 1.5 mcgr/Kg PEG-IFN alfa-2b	1000mg (<75Kg) 1200mg (>75Kg) 800mg (<65Kg) 1000mg (65-85Kg) 1200mg (>85Kg)
Genotipi 4-6	48	180 mcgr PEG-IFN alfa 2 a 1.5 mcgr/Kg PEG-IFN alfa-2b	1000mg (<75Kg) 1200mg (>75Kg) 800mg (<65Kg) 1000mg (65-85Kg) 1200mg (>85Kg)
Genotipi 2-3	24	180 mcgr PEG-IFN alfa 2 a 1.5mcgr/Kg PEG-IFN alfa-2b	800mg (a tutti) 800mg (<65kg) 1000mg (65-85Kg) 1200mg (>85Kg)

4. OBIETTIVI DELLA TERAPIA E POPOLAZIONI DA TRATTARE

Sebbene la durata dell'infezione presenti correlazione inversa con la probabilità di eliminare il virus con la terapia, una risposta virologica sostenuta è ottenibile anche in pazienti con infezione cronica documentata da decenni. Vi è sostanziale accordo sul fatto che pazienti HCV-RNA negativi per almeno 6-12 mesi dalla sospensione della terapia, presentino un rischio di ritornare positivi a lungo termine non superiore al 2-5%.

L'obiettivo della terapia dev'essere primariamente quello di eliminare definitivamente il virus in ogni categoria di pazienti trattati (pazienti con epatite acuta HCV, con epatite cronica HCV e con cirrosi compensata). Nei pazienti con SVR, la malattia epatica può considerarsi guarita senza conseguenze a medio-lungo termine: l'incidenza di cirrosi, complicanze di cirrosi, e di HCC è nettamente inferiore nel *follow up* dei pazienti con SVR, rispetto ai pazienti non responsivi o non trattati^(20, 21).

Appaiono candidabili alla terapia antivirale tutti i pazienti giovani, in assenza di controindicazioni al trattamento e con forte motivazione alla terapia, segni istologici di epatopatia cronica con segni di attività e/o fibrosi periportale anche periportale e settale.

Circa il 30% dei pazienti con epatite HCV presentano livelli di transaminasi persistentemente normali; l'indicazione al trattamento in questi pazienti può essere contestata, poiché sono pazienti con epatopatia lieve-moderata a lenta evoluzione⁽²²⁾; inoltre la risposta al trattamento sembra migliore in pazienti con innalzamento delle transaminasi⁽²³⁾.

Nonostante questi elementi, l'evidenza mostra come, in oltre un terzo dei pazienti con transaminasi normali, si possa presentare una fibrosi significativa da richiedere trattamento^(24, 25). La scelta di trattare un

paziente con livelli di transaminasi persistentemente nella norma, dovrebbe essere fatta indipendentemente dal livello di transaminasi.

Una porzione rilevante di pazienti HCV presentano una coinfezione HIV⁽²⁶⁾. L'epatopatia HCV indotta, rappresenta oggi una causa di maggiore morbilità a seguito dell'introduzione di terapia antiretrovirale altamente attiva. L'epatite C può progredire più rapidamente nei pazienti HIV infetti, rispetto a pazienti immunocompetenti. I primi studi, condotti con trattamento convenzionale IFN e ribavirina, hanno mostrato scarsi risultati, in termini di SVR. Inoltre, la comparsa di severi effetti collaterali, conducevano spesso all'interruzione della terapia^(27, 28, 29) e, l'emolisi ribavirina indotta, richiedeva l'abbassamento fino a dosi insufficienti del farmaco. Un altro problema legato all'uso della ribavirina è la comparsa di effetti da tossicità mitocondriali, in pazienti che assumevano farmaci anti-HIV, come la didanosina⁽²⁹⁾.

Con l'utilizzo degli interferoni pegilati e l'esperienza accumulata, la risposta SVR è progressivamente aumentata fino ad oltre il 40% e l'interruzione a causa di effetti collaterali si è ridotta al 12-17% dei pazienti. L'efficacia del trattamento combinato IFN-pegilato e ribavirina nei pazienti con coinfezione HIV/HCV è, ad oggi, paragonabile a quella ottenuta nei pazienti con sola infezione HCV per dosaggi di ribavirina raggiunti sufficienti.

La reinfezione da HCV coinvolge tutta la popolazione di trapiantati per cirrosi HCV. Il decorso nel post-trapianto dell'infezione da HCV appare ad evoluzione più rapida rispetto all'infezione nell'immunocompetente, dalle ultime evidenze⁽³⁰⁾. Il trattamento antivirale dovrebbe essere eseguito nel pre-trapianto quando possibile, per prevenire la reinfezione del *graft*; se la terapia ha successo, la reinfezione viene evitata in oltre i 2/3 dei trapiantati⁽³¹⁾. La terapia combinata è tuttavia scarsamente tollerata dai pazienti con cirrosi scompensata, realizzabile nella sola minoranza dei casi⁽³²⁾.

Il trattamento è necessario nei pazienti in dialisi, specie se candidati al trapianto di rene. L'*outcome* del trapianto di rene è peggiore per i pazienti HCV positivi. Il trattamento con interferone è controindicato nel post-trapianto, in quanto può determinare rigetto. Se possibile, la terapia andrebbe condotta nel pre-trapianto. Piccoli studi raccolgono i dati di trattamenti antivirali, con il solo interferone, nei pazienti dializzati e riportano una SVR di 21-64%⁽³³⁾. I dati sul trattamento combinato con ribavirina sono limitati, in quanto, è da sempre considerata controindicata in questi pazienti; attualmente se ne utilizzano basse dosi, di 200 e 400 mg die.

5. EFFETTI COLLATERALI DEL TRATTAMENTO CON INTERFERONE PEGILATO

L'interferone causa depressione relativa sull'emopoiesi con riduzione della granulocitopoiesi e della trombocitopoiesi durante la terapia. Talvolta possono essere necessarie modifiche terapeutiche, specie in pazienti con bassi valori fin dall'inizio. Questo limita l'utilizzo dell'interferone nei pazienti con cirrosi epatica cui spesso si associa una compromissione della crasi ematica ed un basso piastrinocrito.

La neutropenia è uno degli elementi che richiedono una riduzione del trattamento; per rinormalizzare i valori dei neutrofili è possibile utilizzare fattori di crescita durante il trattamento con interferone^(34,35). Tuttavia sono necessari ulteriori *trials* ed analisi costo-beneficio per consigliare un uso routinario di tali fattori. Inoltre, alcuni dati mostrano come la neutropenia IFN indotta non si associ ad un aumento del numero di infezioni batteriche⁽³⁶⁾.

Sintomi simil influenzali si manifestano, in genere, nel corso delle prime settimane di trattamento e si riducono progressivamente. Questi effetti collaterali comprendono febbre, brivido, cefalea, artalgia e mialgia (si veda Tabella sottostante). L'utilizzo di antipiretici, come

il paracetamolo, può aiutare nel ridurre la sintomatologia o nel prevenirne la comparsa.

Sono frequenti effetti di tipo neuropsichiatrico quali irritabilità, astenia intensa. Gravi sindromi depressive sono state riportate e perfino il suicidio⁽³⁷⁾. Possono essere utilizzati farmaci antidepressivi, in particolare inibitori del reuptake della serotonina⁽³⁸⁾ e supporto psichiatrico, per migliorare la depressione indotta da interferone e, di conseguenza, l'adesione alla terapia.

L'interferone possiede proprietà immunomodulatorie ed è in grado di indurre reazioni di tipo autoimmunitario⁽³⁹⁾. Il problema più frequentemente osservato è la comparsa di tiroiditi autoimmuni, il più delle volte, compare ipertiroidismo che evolve poi, verso l'ipotiroidismo. Tiroiditi autoimmuni sono descritte in oltre il 20% dei casi, durante o dopo, la terapia con interferone, questa condizione può essere irreversibile alla sospensione⁽⁴⁰⁾ e la presenza di autoanticorpi specifici ne aumenta il rischio; è inoltre possibile che HCV stesso, causi tiroiditi autoimmuni⁽⁴¹⁾.

Altre patologie autoimmuni possono peggiorare in corso di trattamento con interferone (come il diabete mellito o l'epatite autoimmune). Pazienti con epatite autoimmune sottostante possono manifestare un deterioramento della funzione epatica durante la terapia con IFN; in particolare in presenza di positività per LKM è richiesto un attento monitoraggio^(42, 43).

Comuni effetti collaterali (in oltre il 20% dei pazienti) da
PEG-IFN/Riba

Effetti collaterali	Incidenza in corso di trattamento con PEG-IFN alfa e Riba (%)
Cefalea	47-62
Febbre	40-46
Mialgia	37-56
Rigidità	24-48
Artralgia	24-34
Nausea	35-43
Anoressia	21
Calo ponderale	29
Diarrea	22
Alopecia	21-36
Rash/dermatiti	20-24
Infiammazione nella sede d'iniezione	25
Prurito	25-29
Dispnea	26
Astenia	48-64
Insonnia	33-40
Irritabilità	24-35
Depressione	22-31

6. EFFETTI COLLATERALI DEL TRATTAMENTO CON RIBAVIRINA

Il principale effetto collaterale secondario all'uso della ribavirina è rappresentato dall'anemia emolitica, che spesso richiede riduzione della dose fino alla completa sospensione del farmaco. Tale evento grava sul risultato del trattamento in termini di complessiva riduzione di SVR, specie nel caso di genotipo 1⁽⁴⁾.

Il trattamento con eritropoietina può ridurre efficacemente l'anemizzazione e consentire un'adeguata adesione alla terapia con ribavirina⁽⁴⁴⁾.

Le proprietà farmacocinetiche della ribavirina ne richiedono una somministrazione sia in funzione del peso corporeo che della funzionalità renale per ridurre al minimo gli effetti collaterali di tale farmaco ⁽⁴⁵⁾.

7. ALTERAZIONI NEUROCOGNITIVE INDOTTE DA INTERFERONE

L'infezione da HCV si associa a sintomi psichiatrici quali la depressione, che possono interferire con la **qualità della vita (QoL)**. Inoltre, alcune condizioni psichiatriche possono aumentare il rischio di infezione da HCV: nei pazienti *i.v. drug abuser*, infatti, il tasso di infezione varia tra il 74-100%; altresì nei pazienti con dipendenza da alcool, il rischio di infezione da HCV è aumentato. Non esiste al momento spiegazione significativa a tale evento ⁽⁴⁶⁾. Molte alterazioni comportamentali si osservano durante terapia con interferone.

La depressione compare con frequenza variabile tra 0-37% dei casi trattati con interferone; tale variabilità può dipendere sia da *bias* nella determinazione delle differenze psichiatriche rilevate, che dalla eterogeneità della popolazione in esame. L'inserimento della ribavirina nel protocollo di trattamento di HCV non ha modificato variazioni della frequenza di comparsa della depressione. Le alterazioni neurocognitive osservate durante il trattamento antivirale con terapia combinata, sono tuttavia reversibili ⁽⁴⁷⁾.

8. ALTERAZIONI NEUROCOGNITIVE IN PAZIENTI HCV-INFETTI

Alcuni studi hanno messo in evidenza un peggioramento della qualità della vita nei soggetti HCV infetti, sia rispetto a controlli sani, che a

controlli affetti da epatite cronica B⁽⁴⁸⁾. Il peggioramento appare inoltre indipendente rispetto alla gravità della malattia epatica e alla replicazione virale. Il successo della terapia antivirale con interferone si accompagna poi, ad un miglioramento della qualità della vita (QoL)⁽⁴⁹⁾. Elementi rilevanti ad influenzare la QoL comprendono la comorbidità, la depressione e l'effetto della diagnosi⁽⁵⁰⁾.

L'astenia è il sintomo più frequentemente riferito dai pazienti HCV infetti, 20-80%^(51, 52, 53, 54). L'entità dell'astenia è indipendente dal grado di epatite e dalla presenza di elementi di autoimmunità. L'astenia è tuttavia un sintomo *multidimensionale* influenzato da tanti fattori quali la condizione sociale, l'assetto comportamentale, educativo ed individuale. Possiamo affermare che l'astenia nei pazienti HCV infetti sia il risultato di cause diverse e rimane ignota la presenza di un meccanismo biologico legato al virus.

Dalla somministrazione di test neurocognitivi a pazienti selezionati con epatopatia lieve, senza storia di abuso di droga, precedenti psichiatrici o precedente assunzione di psicofarmaci è emersa la presenza di deficit selettivi dell'attenzione, della concentrazione e della memoria⁽⁵⁵⁾, indipendenti rispetto alla depressione ed all'astenia. Un'analogha prevalenza di deficit è stata rilevata somministrando batterie neuropsicologiche differenti⁽⁵⁶⁾.

Una recente revisione degli studi finora eseguiti⁽⁵⁷⁾ conclude circa l'evidenza di una lieve riduzione delle capacità neurocognitive nei pazienti con infezione HCV relata. Il *pattern* di alterazioni evidenziato comprende un rallentamento della velocità di reazione e dell'attività mnesica come rilevato similmente nei pazienti con sindrome da affaticamento cronico⁽⁵⁸⁾, nei pazienti con HIV asintomatico⁽⁵⁹⁾, e sono compatibili con un coinvolgimento del sistema subcorticale e fronto-striato⁽⁶⁰⁾. Le spiegazioni a tali riscontri possono essere molte, la presenza di un'encefalopatia epatica minima (MHE), la notizia dell'infezione, una storia di *drug abuser*, la presenza di disordini dell'affettività e l'esperienza di sintomi soggettivi quali l'astenia. Non

possiamo tuttavia escludere la presenza di un effetto biologico di HCV sul SNC. Non vi è una significativa associazione tra alterazioni neurocognitive e depressione nei pazienti HCV-infetti, né tra alterazioni neurocognitive ed astenia ^(61, 62, 63).

9. ALTERAZIONI CEREBRALI ALLA SPETTROSCOPIA IN PAZIENTI HCV - INFETTI

La MRS (spettroscopia in risonanza magnetica) consente di stimare in vivo la concentrazione di metaboliti e lo stato metabolico del tessuto cerebrale. Alcuni studi hanno utilizzato tale indagine nei pazienti HCV infetti ^(63,64,65). Lo spettro cerebrale tipico comprende risonanze riferibili alla colina, ai gruppi metilici di creatina e fosfocreatina, mioinositolo e N-acetil aspartato.

Lo spettro di risonanza della colina risente principalmente del metabolismo dei fosfolipidi e della regolazione osmotica delle cellule gliali. Un aumento della risonanza della colina è visibile in molte condizioni di infiammazione del SNC, con gliosi reattiva ed infiltrazione macrofagica con degradazione mielinica, mentre una sua riduzione si accompagna ad alterazioni osmotiche ^(66, 67, 68, 69,70). La creatina e la fosfocreatina sono coinvolte nel metabolismo energetico. Il mioinositolo è coinvolto nella sintesi del fosfatidil inositolo e nella regolazione osmotica del cervello; un'attivazione della microglia e degli astrociti si associa ad un aumento del mioinositolo ^(67,71). I risultati riportati dai pochi studi eseguiti non hanno messo in rilievo *pattern* di alterazioni caratteristiche dei rapporti tra i vari metaboliti nelle varie aree esaminate, sebbene siano state rilevate alterazioni rispetto ai controlli nei soggetti sani e nei soggetti HBV infetti.

Un risultato importante è tuttavia rappresentato dall'assenza di associazione tra le alterazioni neurocognitive documentate, la

depressione, la qualità della vita e il rapporto tra i vari metaboliti cerebrali nelle aree di dominio esplorate dai test.

Tuttavia alterazioni metaboliche simili a quelle descritte nei vari studi su popolazioni HCV infette, vengono descritte nei pazienti con infezione HIV ⁽⁷²⁾.

II. PARTE SPERIMENTALE

1. SCOPO DELLO STUDIO

1. Valutare la presenza di alterazioni neurocognitive in pazienti HCV infetti durante la terapia antivirale.
2. Valutare le alterazioni della qualità della vita nei pazienti in corso di terapia antivirale.
3. Valutare eventuali differenze tra Pegasys (Roche) e Peg-Intron (Schering) nelle alterazioni della qualità della vita.

2. MATERIALI E METODI

2.1 DISEGNO DELLO STUDIO

Lo studio è stato condotto in collaborazione con il Dipartimento di Discipline Medico-Chirurgiche della Comunicazione e del Comportamento - Sessione Clinica Neurologica - dell'Università degli Studi di Ferrara.

I pazienti sono stati arruolati dal settembre 2005 fino al settembre 2007.

Ogni paziente è stato valutato ai tempi :

- T0: prima dell'inizio del trattamento;
- T1: corrispondente a 3 mesi dall'inizio della terapia;
- T2: corrispondente a 9 mesi dall'inizio della terapia;
- Tf (*follow*): a 3 mesi dall'interruzione del trattamento.

Ad ogni paziente sono stati somministrati ai tempi T0, T1, T2 e Tf:

- batteria di test neurocognitivi standardizzati (TMT, 15 parole di Rey, fluenza semantica, fluenza fonemica, pegboard);
- valutazione computerizzata dei tempi di reazione semplici (Go-no-Go) e doppi;
- questionario SF-36;

ed ai tempi T0 e Tf:

- MMPI-2

2.2 SELEZIONE DEI PAZIENTI

Sono stati arruolati soggetti maggiorenni, *naive* per trattamenti antivirali e *non-naive* che avessero concluso, però, la precedente terapia da almeno un anno, con una viremia positiva alla determinazione qualitativa e quantitativa (> 0.003 MEq/mL).

I pazienti venivano esclusi se emoglobina < 11.0 gr/dL e/o leucociti $< 3.0 \times 10^3/\mu\text{L}$ e/o piastrine (plts) $< 60000/\mu\text{L}$.

La valutazione anamnestica di ciascun paziente doveva chiarire necessariamente la presenza di eventuali fattori di rischio quali:

- pregresso abuso di sostanza o di alcol;
- diabete;
- uso di psicofarmaci;
- epilessia;
- crioglobulinemia e criocrito $>1\%$;
- anamnesi di depressione maggiore.

2.3 VALUTAZIONE NEUROCOGNITIVA

2.3.1 BATTERIA DI TEST STANDARDIZZATI

L'esplorazione delle funzioni cognitive superiori è stata effettuata mediante somministrazione di batteria neuropsicologica creata appositamente per questo studio, utilizzando test noti e standardizzati.

La batteria era così composta:

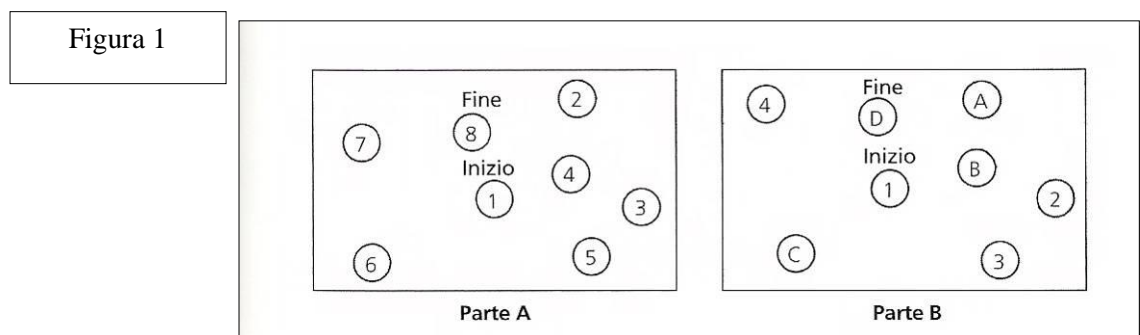
- TMT (Trail Making Test - Test dell' esecuzione del tracciato - Parti A e B);
- Test delle 15 Parole di Rey;
- Test di Fluenza Verbale Semantica (per Categoria);
- Test di Fluenza Verbale Fonemica (per Lettera);
- Purdue Pegboard Test (Test della lavagna di Purdue).

2.3.1.a) TMT (Trail Making Test - Test dell' esecuzione del tracciato - Parti A e B)

Questo test, sviluppato dagli psicologi dell'esercito statunitense e che, originariamente infatti, faceva parte della "Army Individual Test Battery" (1944), è ora di dominio pubblico e viene ampiamente utilizzato come test di facile somministrazione del *tracking* concettuale visivo e visuomotorio.

E' una misura delle capacità di ricerca visuo-spaziale e delle capacità attentive superiori.

Viene somministrato in due parti, la A e la B (si veda la Figura 1).



Il soggetto deve in primo luogo disegnare linee che connettano cerchietti numerati in maniera consecutiva su di un foglio di lavoro (Parte A) e, quindi, unire lo stesso numero di cerchi cui sono attribuiti numeri e lettere consecutive su di un altro modulo di lavoro, alternando le due sequenze (Parte B). Il soggetto viene esortato a unire

i circoletti “quanto più rapidamente sia in grado di fare” senza sollevare la matita dalla carta.

Per accertarsi che il soggetto abbia compreso le istruzioni viene fatto eseguire un test di prova.

Il punteggio consiste nel numero di secondi utilizzati per completare il test.

Se il soggetto, durante l’esecuzione del test commette un errore, immediatamente si richiama la sua attenzione sull’errore e lo si fa procedere senza interrompere il tempo.

Gli errori, in tal modo, contano in quanto aumentano il tempo di prestazione (si veda Appendice. Allegato 1).

Si tratta di un test dello *scanning* visivo complesso con una componente motoria: nel contempo, in questa prova la rapidità e l’agilità dei movimenti forniscono un contributo rilevante al successo.

I problemi di *scanning* e di *tracking* visivi che si evidenziano nel corso di questo test sono in grado di fornire all’esaminatore una buona idea di quanto efficacemente il paziente risponda ad un ordine visivo di qualsiasi complessità, segua a livello mentale una sequenza, tratti più di uno stimolo o pensiero alla volta oppure sia flessibile nell’avvicendare il corso di un’attività in atto. Quando alcuni pazienti presentano difficoltà nell’eseguire questa prova, un’attenta osservazione di come essi escano dal tracciato e il tipo di errori che commettono permettono di cogliere l’essenza delle loro disabilità neuropsicologiche ^(73, 74, 75).

2.3.1.b) Test delle 15 Parole di Rey

Il test di memoria delle 15 parole di Rey (*Rey’s 15 Word Memory Test*) utilizza una presentazione lievemente modificata e un sistema di calcolo del punteggio dell’ *Auditory Verbal Learning Test* (AVLT) (Test di apprendimento uditivo – verbale) ed è una misura della memoria a breve e a lungo termine verbale ⁽⁷⁶⁾.

Questo test, di facile somministrazione, misura lo *span* di memoria immediata, fornisce una curva di apprendimento, rivela le strategie di apprendimento - o la loro assenza -, mette in luce tendenze all'interferenza retroattiva o proattiva, tendenze alla confusione o alla confabulazione nelle prove di memoria, misura la ritenzione sia a breve sia a più lungo termine in seguito a attività interpolate, consente un confronto tra l'efficacia del recupero e l'apprendimento ⁽⁷⁷⁾ .

Questo test, scelto come compito di memoria verbale, viene somministrato leggendo al paziente una lista di 15 parole, alla velocità di una parola al secondo, senza alcuna inflessione di voce. Alla fine della lettura si chiede al paziente di ripetere il maggior numero possibile delle parole appena udite. Questa procedura viene usata, con la stessa lista di parole, per cinque volte consecutive, registrando ogni volta il numero delle parole rievocate dal paziente. Al termine della prova di rievocazione immediata non bisogna preannunciare al paziente che successivamente dovrà ripetere ancora le parole. Dopo un intervallo di 15 minuti, durante il quale vengono eseguite prove visuo-spaziali, al paziente viene richiesto di ricordare (senza che la lista venga riproposta dall' esaminatore) il maggior numero possibile di parole facenti parte della lista.

E' utile riportare sul protocollo anche le eventuali intrusioni.

Questo test permette di ottenere due punteggi separati:

1. Rievocazione Immediata (RI) : la somma delle parole ricordate al termine di ognuna delle cinque letture consecutive;
2. Rievocazione Differita (RD) : il numero di parole ricordato dopo 15 minuti ⁽⁷⁸⁾ (si veda Appendice. Allegati 2-3).

La **fluidità verbale**, di solito, viene misurata attraverso test di attribuzioni di nomi.

Laine (1988) ha definito due modi di raggruppamento concettuale che fanno la loro comparsa come due o più successive parole con strutture similari:

1. I *raggruppamenti fonologici* condividono lo stesso gruppo fonetico iniziale in base all'associazione con una lettera data (saluto, salvataggio per la lettera S) oppure lo stesso suono iniziale per gli animali (babuino, balena);
2. e i *raggruppamenti semantici* dove i significati sono associati (soldato, saluto) o condivisi (sale, zucchero) ⁽⁷⁹⁾.

Ecco quindi che abbiamo somministrato due differenti test:

2.3.1.c) Test di Fluenza Verbale Semantica (per Categoria)

Questo test esamina l'estensione e la fruibilità del patrimonio lessicale del soggetto.

Ai pazienti viene chiesto di dire il più rapidamente possibile la quantità maggiore di parole che vengono loro in mente per ciascuna di 3 differenti categorie:

1. Marche d' Auto;
2. Animali;
3. Frutti.

Il tempo a disposizione è di 60 secondi per ogni Categoria.

Il test è preceduto da una prova preliminare: Alberi (Pino, Abete, Quercia, Pioppo, ecc.) ⁽⁸⁰⁾ (Si veda Appendice. Allegato 4).

2.3.1.d) Test di Fluenza Verbale Fonemica (per Lettera)

Anche questo test esamina l'estensione e la fruibilità del patrimonio lessicale del soggetto, nonché la capacità di accesso al lessico interno del paziente e la flessibilità mentale ⁽⁸⁰⁾.

Ai pazienti viene chiesto di dire il più rapidamente possibile la quantità maggiore di parole che vengono loro in mente e che iniziano con una data lettera dell' alfabeto (F, A, S).

Non vengono considerati validi i nomi propri, i numeri e le parole che iniziano con lo stesso suffisso, inteso come declinazione (per esempio: andare, andavo, andato sono scorrette; automobile, autostrada, sono corrette) ⁽⁸¹⁾.

Il gruppo di lettere utilizzato -FAS- è stato adoperato così ampiamente da meritare talvolta a questo test il nome di "FAS".

La versione sviluppata come parte della *Multilingual Aphasia Examination di Benton e Hamsher* fornisce norme per due insiemi di lettere, CFL e PRW. Queste lettere sono frutto di una selezione basata sulla frequenza delle parole inglesi che iniziano con queste stesse lettere.

Il tempo a disposizione è di 60 secondi per ogni Lettera.

Al termine della prova viene assegnato un punteggio. Quest'ultimo, che è la somma di tutte le parole accettabili prodotte nelle tre prove di un minuto, viene allora aggiustato per età, sesso e istruzione. I punteggi aggiustati possono allora essere convertiti in percentili. Inoltre, possono essere contati gli errori (cioè, violazioni delle regole come la produzione di non parole o di nomi propri) e le ripetizioni (rilevando se si tratti di vere perseverazioni o di variazioni perseverative sull'ultima parola in cui si imbattono successivamente) ⁽⁸²⁾ (Si veda Appendice. Allegato 5).

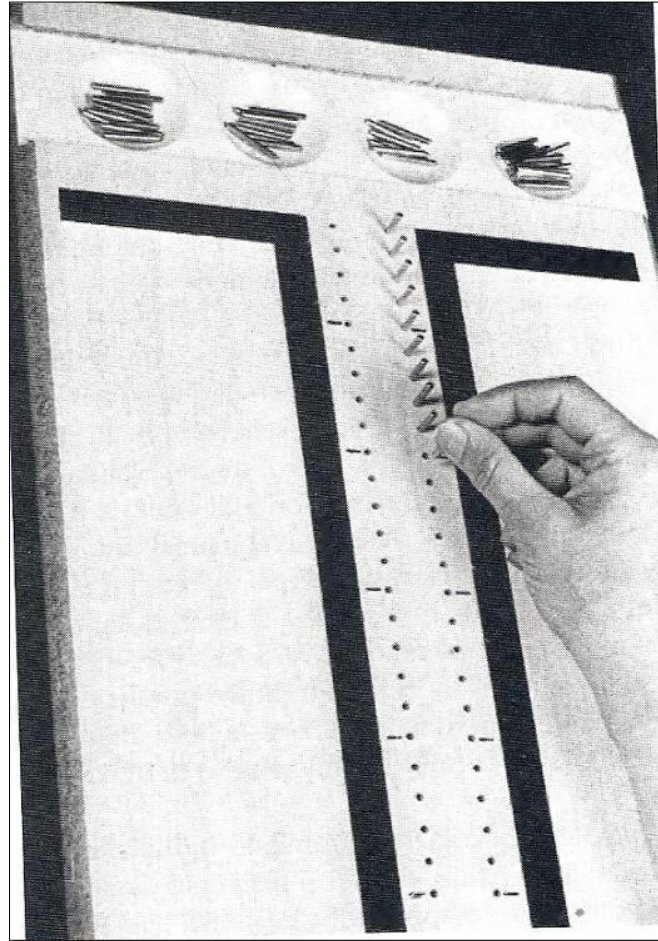
2.3.1.e) Purdue Pegboard Test (Test della lavagna di Purdue)

Questo test è una misura della coordinazione visuo-motoria ⁽⁸³⁾. E' un test sensibile sul piano neuropsicologico e venne sviluppato per valutare la destrezza manuale per la selezione professionale ed è stato applicato a quesiti sulla lateralizzazione delle lesioni e sulla destrezza manuale tra i pazienti con danni cerebrali.

Seguendo le istruzioni standard, il paziente sistema i pioli prima con la mano di preferenza, quindi con l'altra mano, poi contemporaneamente con le due mani (si veda la Figura 2).

Ogni condizione ha la durata di 30 secondi in modo che il tempo effettivamente necessario alla valutazione testale è di 90 secondi ⁽⁸⁴⁾.

Figura 2



2.3.2 TEMPI DI REAZIONE: PROCEDURA SPERIMENTALE APPLICATA

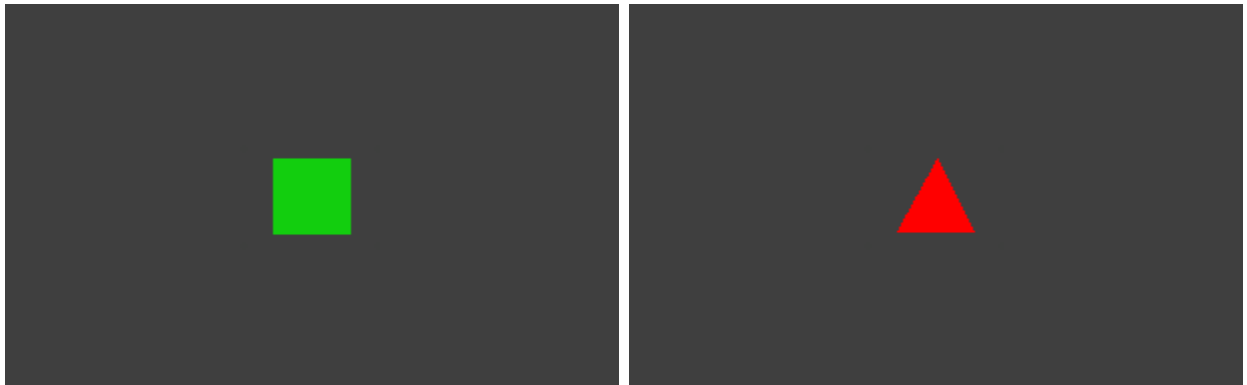
2.3.2.a) Valutazione computerizzata dei tempi di reazione semplici (Go-no-Go) e dei tempi di reazione doppi

I test sono stati condotti in una stanza insonorizzata ed illuminata con luce tenue, al computer.

La prova iniziava con la presentazione in una schermata composta da un “+” al centro dello schermo. Questi stimoli oltre a servire come punto di fissazione, fornivano il *feedback* della prova svolta. Ogni prova veniva iniziata dalla pressione del tasto “B” della tastiera. Dopo 400 ms avveniva la comparsa di figura di **triangolo rosso** o **quadrato verde**; l’immagine persisteva su schermo per 2500 ms o fino alla risposta del soggetto (se in tempi inferiori). La sequenza di eventi veniva inoltre ripetuta automaticamente dopo 400 ms.

Il compito del soggetto nella prima fase sperimentale (*determinazione Go-no-Go*) era di rispondere il più rapidamente possibile alla comparsa del quadrato verde, premendo il tasto “M” della tastiera - appositamente marcato- ed ignorare la presenza di triangolo rosso (=non rispondere).

Figura 3



Nella seconda parte sperimentale (*determinazione Tempi Doppi*) i soggetti erano invece invitati a rispondere ad entrambi gli stimoli il più velocemente possibile, premendo il tasto “M” -marcato- alla comparsa del quadrato verde e tasto “C” -marcato- alla comparsa del triangolo rosso (si veda Figura 3).

La percentuale di triangoli rossi presentati nel corso della sequenza era del 30%, nel rimanente 70% delle prove veniva presentato il quadrato verde. In ciascuna delle due parti sperimentali, i soggetti

dovevano compiere 10 blocchi sperimentali composti da 20 prove ciascuno. Prima dell'inizio di ognuna delle 10 serie di blocchi sperimentali veniva presentata una sessione di pratica composta di 10 prove ognuna ⁽⁸⁵⁾.

2.4 VALUTAZIONE COMPORTAMENTALE

2.4.1 SOMMINISTRAZIONE DELL' MMPI-2 (MINNESOTA MULTIPHASIC PERSONALITY INDEX-2)

E' stato somministrato ai nostri pazienti l' MMPI-2, la nuova versione aggiornata e ristandardizzata dell' MMPI- Il *Minnesota Multiphasic Personality Index* - che è uno dei più diffusi test per valutare l'intero spettro delle personalità: da quelle normali a quelle gravemente disturbate ⁽⁸⁶⁾.

La prima pubblicazione del test avviene nel 1942 ed è curata dall'Ospedale dell'Università del Minnesota, da cui prende il nome.

La prima versione del test consta di 566 affermazioni (denominate *item*) che compongono 4 scale di validità e 10 scale di base. Dopo quasi cinquant'anni di studi e ricerche, durante i quali si sono sviluppate molte decine di scale supplementari, nel 1989 viene presentata la nuova versione del test, denominata MMPI-2. Tale versione viene ulteriormente rivista nel 2001 ^(87, 88, 89).

L'MMPI-2 è composto da 567 *item* a cui il candidato deve rispondere “vero” o “falso” a seconda che l'affermazione sia per lui prevalentemente vera o prevalentemente falsa. Il tempo impiegato mediamente per rispondere agli *item* va dai 60 ai 90 minuti. Questa seconda versione consta di 6 scale di validità, 10 di base, 12 scale cliniche supplementari e 15 scale di contenuto (si veda Appendice. Allegato 6).

I risultati del test vengono tracciati su una linea di un grafico. La linea rappresenta il profilo della personalità del paziente; tutti i picchi e le

cadute si verificano in quelle voci dove i risultati del paziente sono o molto più alti o molto più bassi dei punteggi medi presenti nella popolazione generale. Il profilo di un paziente con un disturbo piuttosto grave di personalità è in genere una linea frastagliata con alti e bassi ⁽⁹⁰⁾ (Appendice. Allegato 7).

È stata inoltre preparata sia una versione ridotta del test (composta da 370 *item*) che una versione specifica per la valutazione degli adolescenti (denominata MMPI-A) di età compresa tra i 14 e i 18 anni. Questa forma del test è composta da 478 *item* e include le stesse 13 scale sia dell'MMPI che dell'MMPI-2.

La versione italiana dell'MMPI-2 è stata curata da Paolo Pancheri e Saulo Sirigatti ed è stata rilasciata dalle Organizzazioni Speciali nel 1995. Il campione utilizzato per la standardizzazione italiana - avvenuta sempre nel 1995 - è stato di 1375 soggetti (403 maschi e 972 femmine) ^(91, 92).

2.5 VALUTAZIONE DELLA QUALITA' DELLA VITA (QdV) (QUALITY OF LIFE -QoL-)

2.5.1 SOMMINISTRAZIONE DEL QUESTIONARIO SULLO STATO DI SALUTE SF-36

Si tratta di un questionario studiato e validato su ampie popolazioni per controllare lo stato di salute (si veda Appendice. Allegato 8).

È stato designato per applicazione in ambito clinico, di ricerca, igiene e sanità pubblica ^(93, 94).

La ricerca clinica utilizza questo tipo di misure in diversi tipi di studi per valutare l'efficacia di interventi medico-sanitari (come i farmaci), la qualità delle cure fornite da diversi ospedali (come il tipo e l'appropriatezza di interventi chirurgici), i costi degli interventi applicati (soprattutto quelli di tipo indiretto) e il livello di salute (e i bisogni) della popolazione generale.

Nell' illustrare il questionario sullo stato di salute SF-36 è utile definire in principio i termini di: Qualità della Vita (QdV) e Stato di Salute.

Quella che viene attualmente definita **QdV** in ambito bio-medico corrisponde in realtà a ciò che gli autori anglosassoni chiamano *Health Related Quality of Life –HR-QoL*, un termine che potremmo tradurre come Qualità della Vita correlata alla salute (QdV-S)- e si riferisce a quegli aspetti qualitativi della vita dell'individuo che sono correlabili ai domini della malattia e della salute e, pertanto, modificabili dalla medicina.

Ma il significato del termine QdV assume attualmente, in accordo al *World Health Organization* (WHO, 1993) una definizione che è sempre incentrata sulla salute ma piuttosto rispettosa delle valenze individuali, culturali e sociali:

“Qualità della Vita è definita come la percezione soggettiva che un individuo ha della propria posizione nella vita, nel contesto di una cultura e di un insieme di valori nei quali egli vive, anche in relazione ai propri obiettivi, aspettative e preoccupazioni. Riguarda quindi un concetto ad ampio spettro, che è modificabile in maniera complessa dalla percezione della propria salute fisica e psicologico-emotiva, dal livello di indipendenza, dalle relazioni sociali e dalla interazione con il proprio specifico contesto ambientale”.

Per spiegare cosa si intende per **Stato di Salute** possiamo rifarci, invece, allo Statuto dell' OMS del 1948 dove la Salute viene definita come:

“stato di completo benessere fisico, mentale, sociale e non semplicemente assenza dello stato di malattia o di infermità” ⁽⁹⁵⁾ .

L'SF-36 è un questionario sullo stato di salute del paziente che è caratterizzato dalla brevità (mediamente il soggetto impiega non più di 10 minuti per la sua compilazione) e dalla precisione (lo strumento

è valido e riproducibile). E' stato sviluppato a partire dagli anni 80 negli Stati Uniti d'America come questionario generico, multi-dimensionale articolato attraverso 36 domande a scelta multipla riguardo 8 diversi concetti di salute pubblica, che permettono di assemblare 8 differenti scale cui corrispondono i rispettivi punteggi (si veda Appendice. Allegato 9).

Le 36 domande si riferiscono concettualmente a 8 domini di salute:

- 1) **AF-Attività fisica** (10 domande): limitazioni dell'attività fisica per ragioni di salute;
 - 2) **RF-Ruolo e salute fisica** (4 domande): limitazioni di ruolo, della comune attività lavorativa, per ragioni di salute fisica;
 - 3) **DF-Dolore fisico** (2 domande);
 - 4) **SG-Salute in generale** (5 domande): percezione dello stato generale della propria salute;
 - 5) **VT-Vitalità** (4 domande): energia ed astenia;
 - 6) **AS-Attività sociali** (2 domande): limitazione all'attività di impegno sociale per ragioni di salute fisica;
 - 7) **RE-Ruolo e stato emotivo** (3 domande): limitazioni di ruolo dovute allo stato emotivo;
 - 8) **SM-Salute mentale** (5 domande): limitazione alla comune attività lavorativa per ragioni di salute mentale;
- e una singola domanda sul **cambiamento dello stato di salute**.

Il questionario SF-36 può essere auto-compilato, o può essere oggetto di una intervista sia telefonica sia faccia-a-faccia a soggetti di età maggiore di 14 anni.

Tutte le domande dell'SF-36, tranne una, si riferiscono ad un periodo di quattro settimane precedenti la compilazione del questionario. La validità delle 8 scale dell'SF-36 è stata largamente studiata in gruppi noti di pazienti. Gli studi di validazione hanno inoltre dimostrato che l'SF-36 ha capacità discriminanti nei confronti di popolazioni con problemi psichiatrici o problemi fisici e di discriminare tra gruppi di

popolazioni con condizioni mediche severe da gruppi di popolazioni moderatamente malate o sane.

In Italia il questionario è stato tradotto ed adattato culturalmente a metà degli anni 90 nell'ambito del progetto IQOLA (*International Quality Of Life Assessment*). Lo sviluppo del questionario italiano si è articolato in differenti tappe durante le quali il questionario è stato somministrato a più di 10000 soggetti. Attualmente è disponibile un manuale di utilizzo, una ampia bibliografia di riferimento ed una banca dati di riferimento con dati normativi su un campione di 2031 soggetti rappresentativi della popolazione italiana datata 1995 ⁽⁹⁶⁾.

2.6 ANALISI STATISTICA

L'analisi statistica è stata condotta mediante programma di analisi *SPSS* versione 13.

Per ogni parametro in esame è stata determinata la *media statistica* e la relativa *deviazione standard*.

La **significatività** è stata poi definita mediante *Test Chi Quadro* e indice di *correlazione di Pearson*.

3. ANALISI DELLA POPOLAZIONE

Il campione analizzato ha coinvolto 55 pazienti, 27 maschi e 28 femmine, ma essendo alcuni dati ancora in corso di valutazione, sono attualmente disponibili le analisi su di un primo gruppo di 24 pazienti che, sono stati valutati ai tempi:

- T0 (prima dell'inizio del trattamento) e
- T1 (corrispondente a 3 mesi dall'inizio della terapia).

Di questo campione di 24 pazienti, 14 maschi e 10 femmine:

l'età media è risultata pari a 51 ± 12 , mediana d'età 48.

- 8 pazienti con crioglobulinemia (criocrito < 1%);

- 4 pazienti con anamnesi di diabete;
- 3 pazienti con storia di abuso di sostanze;
- 1 paziente in trattamento con antiepilettici;
- 1 paziente in trattamento con antidepressivi;
- 15 pazienti affetti da HCV genotipo 1 (62.5% della popolazione HCV esaminata);
- 1 paziente con infezione da genotipo 2 (4% della popolazione esaminata);
- 7 pazienti con infezione da genotipo 3 (26% della popolazione esaminata);
- 1 paziente con infezione da genotipo 4 (4% della popolazione esaminata).

4. TRATTAMENTO

La dose media pro Kg di ribavirina è stata di 13 mg/Kg \pm 3 (d.s.).

La dose media di ribavirina somministrata è stata di 900 mg/die.

I pazienti trattati con Peg-Intron sono stati 18/24, la dose media pro Kg è stata di 1.03 \pm 0.24 mcgr la settimana.

I pazienti trattati con Pegasys sono stati 6/24, trattati con dose fissa di 180 mcgr la settimana.

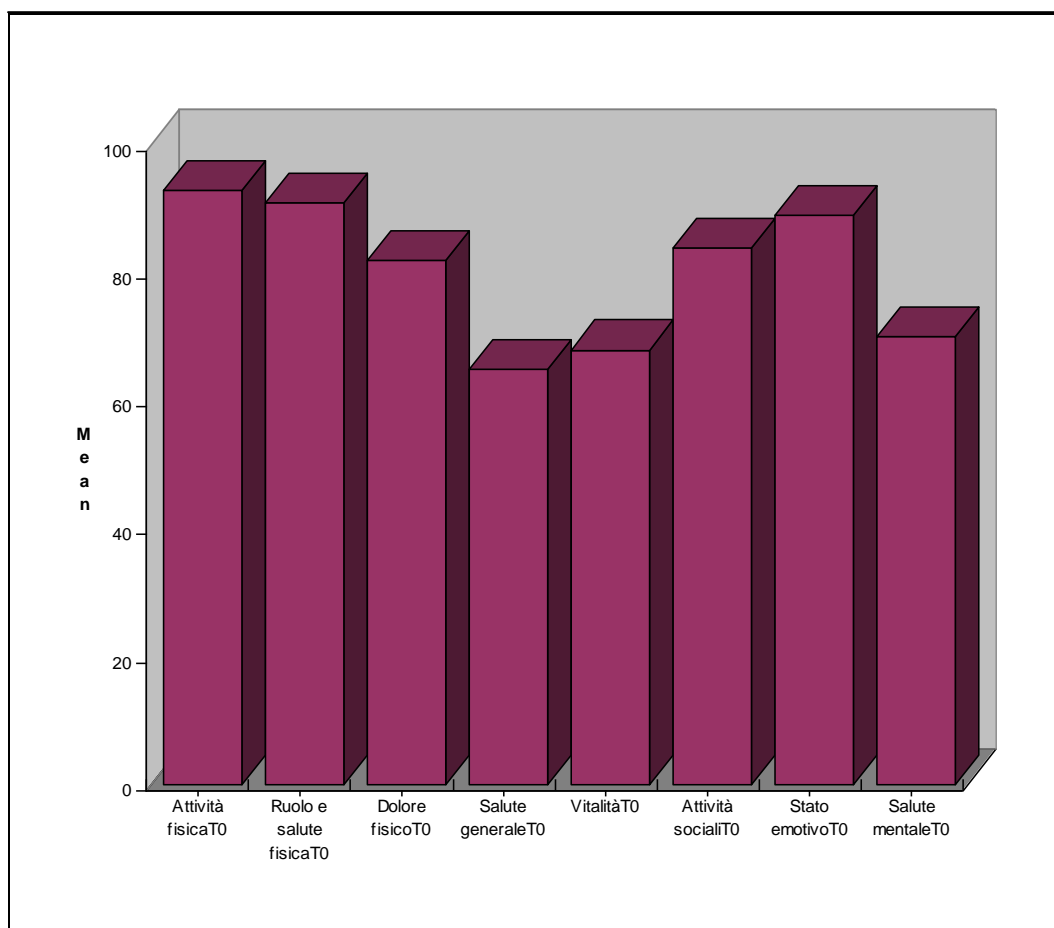
I pazienti sono stati sottoposti a periodici controlli clinico-laboratoristici: ogni 2 settimane nel corso dei primi 2 mesi quindi, 1 volta al mese.

La determinazione quantitativa e qualitativa di HCV-RNA è stata eseguita al termine del primo e del terzo mese di trattamento.

La valutazione neuropsicologica è stata effettuata prima di quella epatologica senza che il paziente fosse a conoscenza della viremia, quindi della risposta al trattamento.

5. RISULTATI

La valutazione della Qualità della Vita mediante somministrazione ed analisi dei questionari SF-36 sulla popolazione in esame al tempo T0, non ha mostrato alterazioni rispetto all'analisi sulla popolazione generale.

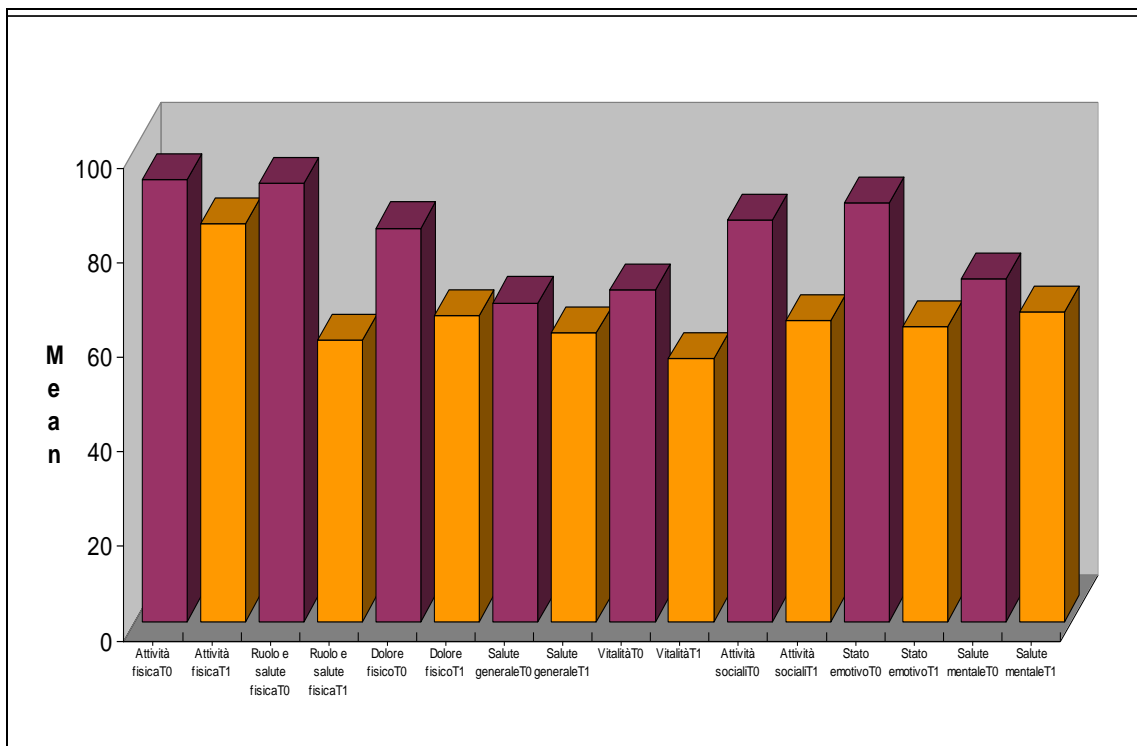


Tutti i pazienti, al tempo T0, non hanno presentato alterazioni della QoL rispetto alla normativa della popolazione generale con valori medi superiori al 50 per ogni aspetto della qualità della vita.

Dopo i primi 3 mesi di trattamento, i pazienti hanno manifestato un peggioramento della Qualità della Vita in ognuno dei campi esplorati dal questionario, configurando un *trend* negativo.

Analisi comparativa dei risultati del questionario SF-36 svolto a T0 e T1 suddivisi secondo cluster di domande:

SF-36	T0	T1	P
Attività fisica	93.33±13.24	84.17±20.62	0.049
Ruolo e salute fisica	92.71±	59.38 ±	0.002
Dolore fisico	83.17±	64.58±	0.009
Salute generale	67.38±	61.08±	0.099
Vitalità	70.00±	55.63±	0.000
Attività sociali	84.89±	63.54±	0.000
Stato emotivo	88.41±	62.32±	0.011
Salute mentale	72.50±	65.50±	0.76



La significatività statistica è stata raggiunta per 5 degli 8 aspetti esplorati, ad eccezione dell' attività fisica, dello stato di salute generale e della salute mentale.

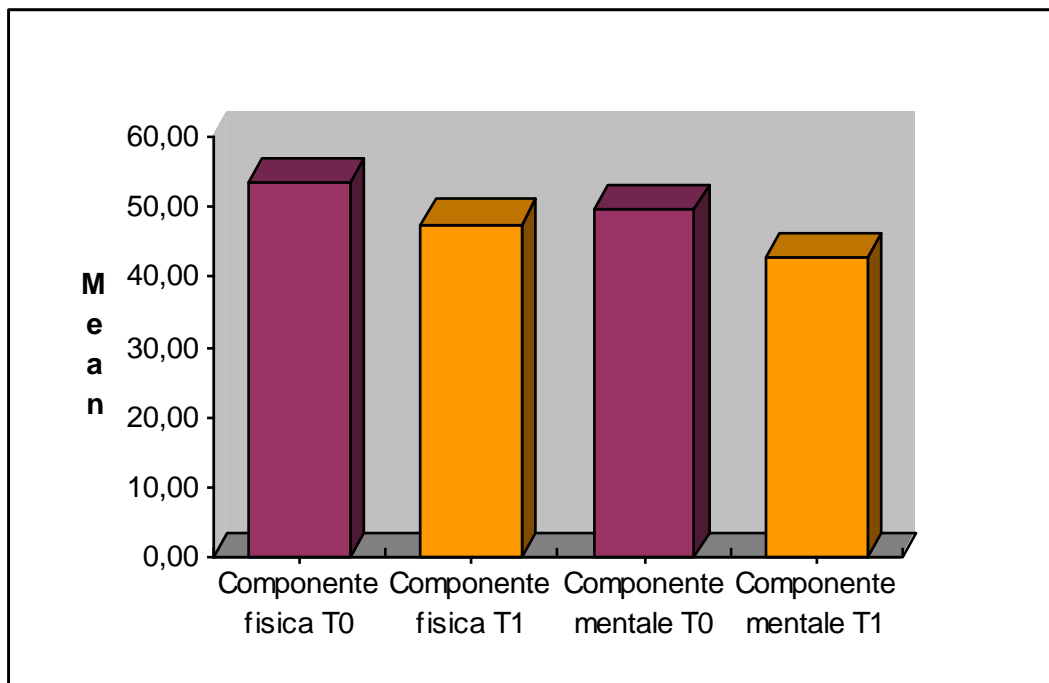
Sono risultati più evidenti il peggioramento della componente del ruolo e salute fisica, dello stato emotivo e del dolore fisico.

La distinzione tra *cluster* di domande che identificano la componente fisica, distinguendola dalla componente mentale, ha confermato il dato emerso dall' analisi dei singoli aspetti esplorati dal questionario SF-36.

Il peggioramento dalla QoL riguarda, infatti, entrambe le componenti, sebbene sembri lievemente più evidente il peggioramento della componente mentale.

Analisi comparativa dei questionari SF-36 ai tempi T0 e T1 suddivisi secondo valutazione della componente fisica e valutazione della componente mentale:

SF-36	T0	T1	p
Componente fisica	53.40±6.34	47.63±9.87	0.008
Componente mentale	49.58±7.47	42.69±9.62	0.003



L'analisi della neurocognizione mediante test tradizionali standardizzati (TMT, Test delle 15 Parole di Rey, Test di Fluenza Verbale Semantica, Test di Fluenza Verbale Fonemica, Purdue Pegboard Test) e test sofisticati, quali i tempi di reazione singoli e doppi, così come l'analisi del comportamento e della personalità (attraverso somministrazione dell'MMPI-2), sulla popolazione in esame al tempo T0, non ha mostrato differenze rispetto all'analisi sulla popolazione generale.

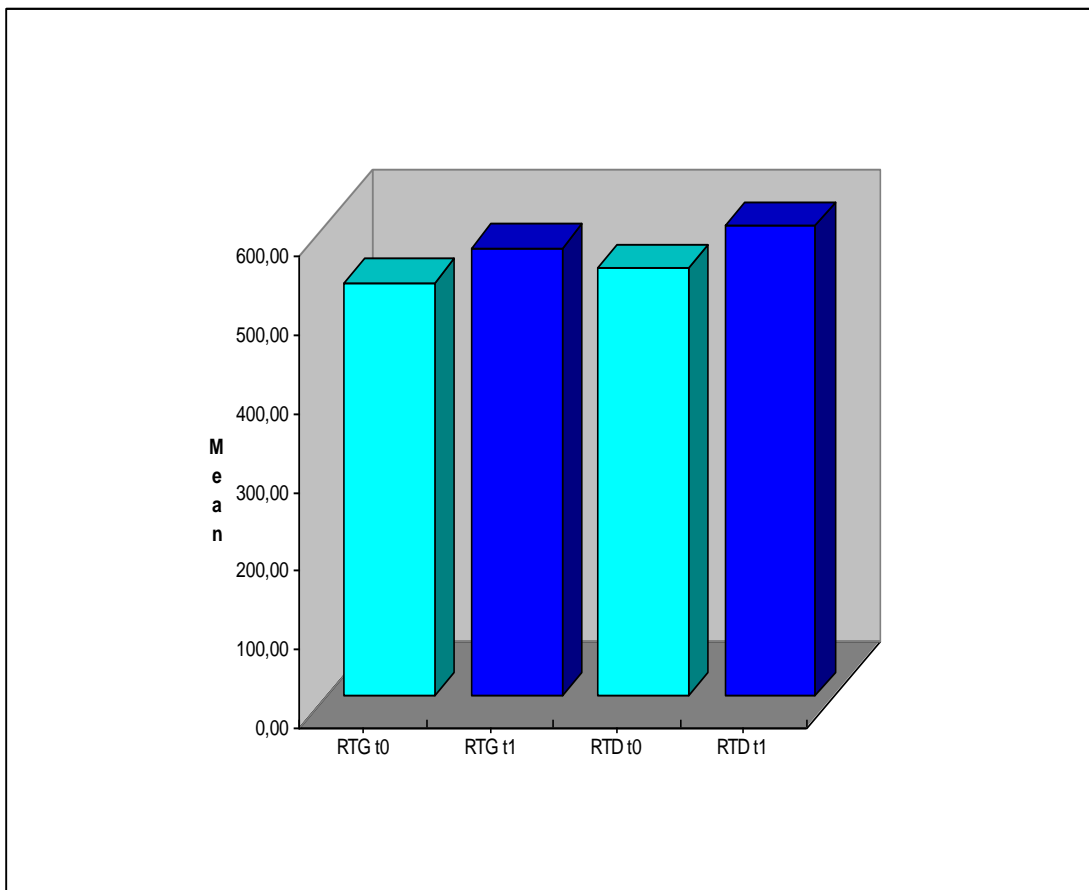
La popolazione in esame al tempo T0 è neurocognitivamente e psicologicamente sana e non presenta alterazioni di nessuna delle funzioni superiori esplorate.

Nel corso di questa indagine preliminare, dal confronto dei tempi T0 e T1, è emerso poi un peggioramento dei tempi di reazione: ciò è stato confermato sia dall'analisi dei tempi di reazione semplici (Go-no-Go) che dall'analisi dei tempi di reazione doppi.

Tutti i pazienti hanno infatti mostrato un progressivo allungamento della risposta allo stimolo visivo del Go-no-Go e del tempo doppio.

Alterazione dei tempi di reazione (TG:semplici e TD:doppi) all'osservazione a T0 e T1:

Tempi di reazione (msec)	T0	T1	p
TG: Go no Go	526.85±208.79	570.96±197.83	0.066
Td: Tempi doppi	544.72±179.88	598.98±180.65	0.058



Le alterazioni della QoL osservate durante il trattamento con interferone sono indipendenti rispetto al tipo di interferone pegilato utilizzato. Non abbiamo rilevato differenze in termini di peggioramento nell'utilizzo dei due tipi di interferone pegilato disponibili.

Analisi comparativa delle alterazioni della qualità della vita valutati mediante SF-36 nei gruppi in trattamento con Peg-Intron vs Pegasys.

Valutazione della componente fisica e valutazione della componente mentale:

SF-36	Pegasys T0	Peg-Intron T0	p
Componente fisica	54.81±4.92	52.81±6.62	0.538
Componente mentale	50.04±6.22	49.92±7.97	0.975

SF-36	Pegasys T1	Peg-Intron T1	p
Componente fisica	45.44 ±12.15	48.24 ±9.46	0.586
Componente mentale	42.77 ±12.98	42.67 ±8.94	0.985

III. DISCUSSIONE

I dati emersi dall'analisi mostrano come il trattamento antivirale combinato con interferone pegilato e ribavirina induca un peggioramento della qualità di vita in tutti i pazienti trattati.

Tutti i campi esplorati dal questionario risentono in modo significativamente negativo della terapia antivirale anche dopo un breve periodo ($\Delta t=3$ mesi).

La disponibilità di un campione di popolazione più esteso, come quello attualmente in corso di studio, avrebbe probabilmente consentito il raggiungimento di valori di significatività, anche ai campi di salute mentale, salute generale ed attività fisica, per i quali i valori di p risultano al limite.

L'aumento della durata del periodo d'osservazione, analizzando, quindi, anche i risultati ai tempi T2 e Tf, potrebbe consentirci, inoltre, di definire l'andamento delle alterazioni osservate. La sensazione comune, infatti, è che il peggioramento della qualità della vita registrato durante il primo periodo di trattamento progressivamente si riduca nel corso della terapia. Una eventuale risposta favorevole in termini di SVR comunicata al paziente, potrebbe motivarlo al trattamento, migliorare l'adesione e di conseguenza la qualità della vita.

L'analisi della neurocognizione mediante test sofisticati, quali i tempi di reazione singoli e doppi, e test tradizionali standardizzati (fluenza, TMT, ...), ci permette di stabilire, inoltre, che la popolazione in esame al tempo T0 è neurocognitivamente sana e non presenta alterazioni di nessuna delle funzioni superiori esplorate.

Tale ipotesi sembra contrastare con le osservazioni disponibili in letteratura che rilevano alterazioni neurocognitive nei pazienti HCV infetti ^(56, 57, 58).

Il successivo allungamento dei tempi di reazione sembra quindi essere solamente riferibile al solo trattamento antivirale.

Inoltre, le alterazioni della qualità della vita, indotte dai due interferoni pegilato disponibili in commercio, non presentano significative differenze nei due gruppi osservati (Peg-Intron vs Pegasys).

IV. CONCLUSIONE

In conclusione, i dati emergenti da questa indagine preliminare ci permettono di affermare che la nostra popolazione di pazienti con epatopatia cronica HCV non presenta alterazioni neurocognitive; ciò contrasta con alcune osservazioni disponibili in letteratura.

Questo può essere spiegato dall'assenza di coinfezione con virus potenzialmente in grado di indurre effetti biologici sul SNC (per esempio HIV).

Inoltre la nostra popolazione era composta da pazienti con epatite cronica senza malattia evoluta; è noto, infatti, che nel paziente cirrotico sono presenti alterazioni neurocognitive.

I dati preliminari sui rimanenti 31 pazienti sembrano supportare questi risultati.

Per quanto riguarda il trattamento con interferone e ribavirina, esso ha indotto un peggioramento della qualità della vita in tutti i pazienti trattati.

Tale effetto è molto precoce ed interessa tutti i campi esplorati dal questionario.

L'analisi completa della popolazione ci permetterà di confermare la sensazione clinica sulla riduzione di tali effetti in corso di trattamento. Ci auguriamo, inoltre, di poter individuare le variabili correlate allo sviluppo di effetti neurocognitivi severi, in modo da poter instaurare un precoce trattamento sia psicologico che farmacologico ed avere così una migliore adesione al trattamento.

Per il momento, dunque, nonostante la difficoltà nell'ottenere una buona adesione del paziente alla terapia antivirale proposta, sicuramente responsabile di un peggioramento della loro qualità di vita, la consapevolezza dell'efficacia dei trattamenti utilizzati può aiutare il clinico nel mantenerla!

Δ GPT(T0:T1)-51.75UI/L \pm 43.45 ; p<0.000
 Δ viremia (T0:T1)-7.83Meq/mL \pm 11.33 ; p<0.003

APPENDICE

TRAIL MAKING TEST

di Giovagnoli et al., 1996

Istruzioni per la parte A: "Sul foglio sono stampati 25 numeri in ordine sparso e devono essere uniti nella sequenza corretta con una matita".

Istruzioni per la parte B: "Sul foglio sono stampati 13 numeri e le lettere dalla A alla N in ordine sparso e devono essere uniti nella sequenza corretta alternando un numero ad una lettera".

Il soggetto deve eseguire il test il più velocemente possibile. Per accertarsi che il soggetto abbia compreso le istruzioni viene fatto eseguire un test di prova.

Il punteggio consiste nel numero di secondi utilizzati per completare il test. Se il soggetto durante l'esecuzione del test commette un errore immediatamente si richiama la sua attenzione sull'errore e lo si fa procedere senza interrompere il tempo. Gli errori, in tal modo, contano in quanto aumentano il tempo di prestazione.

	Parte A	Parte B	B - A
TOTALE TEMPO IMPIEGATO SEC.			
CORREZIONE			
TOTALE PUNTEGGIO CORRETTO			
Cut Off: 94	Cut Off: 283	Cut Off: 187	

TRAIL MAKING TEST: CORREZIONE PER ETÀ E SCOLARITÀ

Età	Scolarità PARTE A					Scolarità PARTE B				
	3	5	8	13	17	3	5	8	13	17
20	+2	+5	+9	+17	+23	-8	+5	+23	+55	+80
25	-1	+2	+6	+13	+19	-18	-5	+13	+45	+70
30	-4	-2	+3	+10	+16	-28	-16	+3	+34	+59
35	-8	-5	0	+7	+13	-38	-26	-7	+24	+49
40	-11	-8	-4	+4	+10	-48	-36	-17	+14	+39
45	-14	-11	-7	0	+6	-59	-46	-27	+4	+29
50	-17	-15	-10	-3	+3	-69	-56	-37	-6	+19
55	-21	-18	-13	-6	0	-79	-66	-48	-16	+9
60	-24	-21	-17	-9	-3	-89	-76	-58	-26	-1
65	-27	-24	-20	-13	-7	-99	-87	-68	-37	-12
70	-30	-27	-23	-16	-10	-109	-97	-78	-47	-22
75	-34	-31	-26	-19	-13	-119	-107	-88	-57	-32

Età	Scolarità PARTE B - A				
	3	5	8	13	17
20	-10	0	+14	+38	+57
25	-17	-7	+7	+31	+50
30	-24	-14	0	+24	+43
35	-31	-21	-7	+17	+36
40	-37	-28	-14	+10	+30
45	-44	-35	-20	+4	+23
50	-51	-42	-27	-3	+16
55	-58	-48	-34	-10	+9
60	-65	-55	-41	-17	+2
65	-72	-62	-48	-24	-5
70	-79	-69	-55	-31	-12
75	-85	-76	-61	-38	-18

MDB - TEST DELLE 15 PAROLE DI REY
di Carlesimo et al., 1996

Consegna: "Adesso le leggerò una lista di parole di uso comune. Quando avrò finito, lei dovrà ripetere quelle che ricorda nell'ordine che vuole. Non si spaventi perché queste parole sono tante e nessuno può ripeterle tutte. Infatti io le rileggerò più volte e lei ogni volta cerchi di dirmi quante più parole ricorda, ripetendo, ogni volta, sia le parole che mi ha già detto, sia quelle nuove che le vengono in mente."

Questo test, scelto come compito di memoria verbale, viene somministrato leggendo al paziente una lista di 15 parole, alla velocità di 1 parola al secondo, senza alcuna inflessione di voce. Alla fine della lettura si chiede al paziente di ripetere il maggior numero possibile delle parole appena udite. Questa procedura viene usata, con la stessa lista di parole, per cinque volte consecutive, registrando ogni volta il numero delle parole rievocate dal paziente. Al termine della prova di rievocazione immediata non preannunciare al Paziente che successivamente dovrà ripetere ancora le parole. Dopo un intervallo di 15 minuti, durante il quale vengono eseguite prove visuo-spaziali, al paziente viene richiesto di ricordare (senza che la lista venga riproposta dall'esaminatore) il maggior numero possibile di parole facenti parte della lista.

E' utile riportare sul protocollo anche le eventuali intrusioni.

Questo test permette di ottenere due punteggi separati: 1. Rievocazione Immediata (RI) (la somma delle parole ricordate al termine di ognuna delle cinque letture consecutive – punteggio massimo 75); 2. Rievocazione Differita (RD) (il numero di parole ricordato dopo 15 minuti – punteggio massimo 15).

Lista vers. 1	R. I.					R. D.
	1	2	3	4	5	dopo 15'
TENDA						
TAMBURO						
CAFFÈ						
CINTURA						
SOLE						
GIARDINO						
BAFFI						
FINESTRA						
FIUME						
PAESANO						
COLORE						
TACCHINO						
SCUOLA						
CASA						
CAPPELLO						
TOTALI:						
INTRUSIONI						

PUNTEGGIO GREZZO R. I.: /75

PUNTEGGIO GREZZO R. D.: /15

PUNTEGGIO CORRETTO:

PUNTEGGIO CORRETTO:

Punteggio equivalente:

Punteggio Equivalente:

Cut Off R. I.: 28.53

Cut Off R. D.: 4.69

MDB - TEST DELLE 15 PAROLE DI REY: CORREZIONE PER ETÀ E SCOLARITÀ

Età	Scolarità R. I.				Scolarità R. D.			
	5	8	13	17	5	8	13	17
20	-6.1	-8.1	-10.9	-12.7	-2.3	-2.8	-3.5	-3.9
25	-5	-7.1	-9.8	-11.6	-1.9	-2.5	-3.1	-3.6
30	-3.9	-5.9	-8.7	-10.5	-1.6	-2.1	-2.8	-3.2
35	-2.7	-4.8	-7.5	-9.3	-1.2	-1.7	-2.4	-2.8
40	-1.4	-3.5	-6.2	-8	-0.7	-1.3	-1.9	-2.4
45	-0.1	-2.2	-4.9	-6.7	-0.3	-0.8	-1.5	-1.9
50	+1.3	-0.8	-3.5	-5.3	+0.2	-0.4	-1	-1.5
55	+2.8	+0.7	-2	-3.8	+0.7	+0.2	-0.5	-1
60	+4.4	+2.3	-0.4	-2.2	+1.2	+0.7	0	-0.4
65	+6.1	+4	+1.3	-0.5	+1.8	+1.3	+0.6	+0.1
70	+8	+5.9	+3.1	+1.3	+2.4	+1.9	+1.2	+0.8
75	+10	+7.9	+5.2	+3.3	+3.1	+2.6	+1.9	+1.4
80	+12.2	+10.1	+7.4	+5.6	+3.8	+3.3	+2.6	+2.2

MDB - TEST DELLE 15 PAROLE DI REY: PUNTEGGI EQUIVALENTI

<i>Range punteggi Corretti</i>	<i>Punteggi Equivalenti</i>
da 0 a 28,52	0
da 28,53 a 32,24	1
da 32,25 a 36,34	2
da 36,35 a 41,69	3
> 41,69	4

<i>Range punteggi Corretti</i>	<i>Punteggi Equivalenti</i>
da 0 a 4,68	0
da 4,69 a 5,78	1
da 5,79 a 7,16	2
da 7,17 a 8,72	3
> 8,72	4

VERSIONI PARALLELE DELLE 15 PAROLE DI REY

<i>Lista</i>	R. I.					R. D.
	1	2	3	4	5	dopo 15'
CAMINO BRODO						
TROMBA VIOLINO						
PANE CAMPAGNA						
MANICO CORNICE						
LETTO LIRA						
PAGINA PARETE						
MONETA BASTONE						
GIORNALE PALAZZO						
SERA NOTTE						
CAROTA FRECCIA						
MONTE LAGO						
LAMPADA FIAMMIFERO						
ALBERGO ISOLA						
UOMO TEMPO						
VAGONE BARCA						
TOTALI:						

TEST DI FLUENZA VERBALE SEMANTICA (PER CATEGORIA)
di Novelli

*Questo test esamina l'estensione e la fruibilità del patrimonio lessicale del soggetto. Ai pazienti viene chiesto di dire il più rapidamente possibile la quantità maggiore di parole che vengono loro in mente per ciascuna delle 3 categorie. Il test è preceduto da una prova preliminare: **ALBERI** (Pino, Abete, Quercia, Pioppo, ecc.).*

Tempo: 60 sec. per ogni Categoria

PRODUZIONE DEL SOGGETTO:

<i>Marche d'Auto</i>		<i>Animali</i>		<i>Frutti</i>	
A. Tot.		B. Tot.		C. Tot.	

PUNTEGGIO GREZZO (A+B+C):

PUNTEGGIO CORRETTO:

PUNTEGGIO EQUIVALENTE:

Cut Off: 25

TEST DI FLUENZA VERBALE SEMANTICA: CORREZIONE PER ETÀ E SCOLARITÀ E PUNTEGGI EQUIVALENTI

Età	Scolarità				
	3	5	8	13	17
25	6	2	-2	-6	-8
35	7	3	-1	-5	-7
45	9	4	1	-3	-6
55	10	6	2	-2	-4
65	12	8	4	0	-2
75	14	10	6	2	0

PE	Range P. Corretti
0	da 0 a 24
1	da 25 a 29
2	da 30 a 34
3	da 35 a 38
4	oltre 38

MDB - TEST DI FLUENZA VERBALE FONEMICA (PER LETTERA)

di Carlesimo et al., 1996

Allegato 5 ⁽⁸¹⁾

Questo test esamina l'estensione e la fruibilità del patrimonio lessicale del soggetto. Ai pazienti viene chiesto di dire il più rapidamente possibile la quantità maggiore di parole che vengono loro in mente e che iniziano con una data lettera dell'alfabeto. Non vengono considerati validi i nomi propri, i numeri e le parole che iniziano con lo stesso suffisso, inteso come declinazione (es. andare, andavo, andato sono scorrette; automobile, autostrada sono corrette).

Consegna: "Io le dirò una lettera dell'alfabeto. Lei mi deve dire il maggior numero possibile di parole di senso compiuto che cominciano con quella lettera, che non siano nomi propri di persona o di luoghi, e il più rapidamente possibile."

Tempo: 60 sec. per ogni Lettera

Prova Preliminare: L

PRODUZIONE DEL SOGGETTO:

<i>Lettera A</i>		<i>Lettera F</i>		<i>Lettera S</i>	
A. Tot.		B. Tot.		C. Tot.	

PUNTEGGIO GREZZO (A + B + C):

PUNTEGGIO CORRETTO:

PUNTEGGIO EQUIVALENTE:

Cut Off: 17.35

MDB - TEST DI FLUENZA VERBALE PER LETTERA: CORREZIONE PER ETÀ E SCOLARITÀ

Età	Scolarità			
	5	8	13	17
20	4.1	-0.6	-6.8	-11
25	4.4	-0.3	-6.5	-10.7
30	4.7	0	-6.2	-10.4
35	5.1	0.3	-5.9	-10
40	5.4	0.7	-5.5	-9.7
45	5.8	1.1	-5.1	-9.3
50	6.3	1.5	-4.7	-8.8
55	6.8	2	-4.2	-8.4
60	7.3	2.5	-3.7	-7.8
65	7.9	3.2	-3.1	-7.2
70	8.6	3.9	-2.4	-6.5
75	9.4	4.7	-1.5	-5.7
80	10.4	5.7	-0.5	-4.7

<i>Range P. Corretti</i>	<i>P. Equiv.</i>
da 0 a 17,34	0
da 17,35 a 21,32	1
da 21,33 a 25,15	2
da 25,16 a 30,40	3
> 30,40	4

MMPI-2

..2 MINNESOTA MULTIPHASIC PERSONALITY INVENTORY

Il questionario clinico più utilizzato al mondo

S.R. Hathaway, J.C. McKinley e il Comitato di Ristandardizzazione del MMPI della University of Minnesota Press



Il *MMPI-2* è un test ad ampio spettro per valutare le principali caratteristiche strutturali di personalità e i disordini di tipo emotivo. Cinquant'anni dopo l'ideazione e lo sviluppo del *MMPI*, questa nuova versione ne rappresenta l'evoluzione: sono stati aggiunti nuovi indicatori di validità e nuove scale, è stato adottato un nuovo metodo per trasformare i punteggi grezzi in punti T e standard normativi più rappresentativi della popolazione italiana. Gli item sono stati riformulati in modo da eliminare ambiguità, e discriminazioni di genere.

STRUTTURA

Questionario di 567 item a doppia alternativa di risposta ("vero" o "falso"), consta di sei *scale di validità*, dieci *di base*, dodici *supplementari* e quindici *di contenuto*.

Scale di validità

Servono ad accertare con quale accuratezza e sincerità il soggetto ha compilato il questionario. La scala **L** misura la tendenza a fornire un'immagine di sé socialmente accettabile; la **F** è un indice della validità del test; la **K** evidenzia l'atteggiamento difensivo verso le indagini psicologiche; la **Fb** permette di valutare il mantenimento d'attenzione durante la somministrazione; la **VRIN** e la **TRIN** la tendenza a rispondere vero o falso alle domande per dare un'immagine non credibile di sé.

Scale di base

Vanno a sondare le dimensioni più significative della personalità. La scala **Hs** (*Ipocondria*) riguarda problemi fisici caratteristici dei nevrotici ipocondriaci; la **D** (*Depressione*) varie forme sintomatiche di depressione; la **Hy** (*Isteria*) problemi somatici e paure, tipici di soggetti affetti da isteria di conversione; la **Pd** (*Deviazioni psicopatiche*) riguarda personalità psicopatiche, sociopatiche, caratterizzate da carenza di controllo sulle risposte emotive; la **Mf** (*Mascolinità-femminilità*) l'insieme degli interessi maschilini o femminili; la **Pa** (*Paranoide*) i sintomi paranoici (ideazioni deliranti, fragilità psicologica e manie di grandezza); la **Pt** (*Psicoastenìa*) le fobie e i comportamenti ossessivo-compulsivi; la **Sc** (*Schizofrenia*) le esperienze insolite e le sensibilità particolari tipiche degli schizofrenici; la **Ma** (*Mania*) gli stati maniacali di moderata entità (idee di grandezza, alto livello di attività); la **Si** (*Introversione sociale*) le difficoltà sperimentate in situazioni sociali.

Scale supplementari

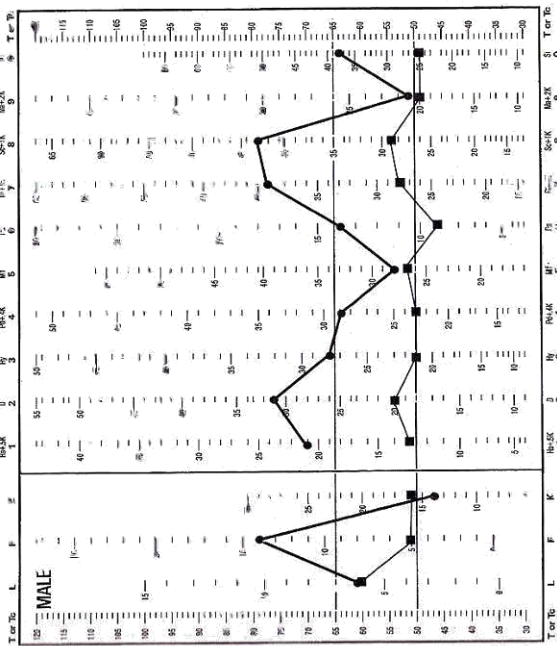
Approfondiscono la trattazione dei problemi clinici e dei vari disturbi. La scala **A** (*Ansia*) valuta il livello di stress, disagio o stato emotivo turbato; la **R** (*Repressione*) il livello di convenzionalità, sottomissione e tendenza ad evitare situazioni spiacevoli; la **Es** (*Forza dell'io*) la capacità di trarre profitto dalla psicoterapia; la **MAC-R** (*Scala MacAndrew dell'alcolismo corretta*) la presenza di problemi di tossicodipendenza o alcolismo; la **O-H** (*Ostilità ipercontrollata*) la capacità di tollerare la frustrazione; la **Do** (*Leadership*) la tendenza ad assumere il controllo nelle relazioni interpersonali; la **Re** (*Responsabilità sociale*) il livello di responsabilità sociale percepito; la **Mt** (*Disadattamento scolastico*) discrimina tra studenti emotivamente adattati e non. Le scale **Gm** e **Gf** (*Scale di ruoli sessuali*) forniscono indicazioni sulla percezione del ruolo sessuale. Le **Pk** e **Ps** (*Scale di disturbo da stress post-traumatico*) diagnosticano questo tipo di disturbi. La **MDS** (*Scala di disagio coniugale*) identifica contrasti nelle relazioni di coppia; la **APS** (*Scala di tossicodipendenza potenziale*) la potenzialità a sviluppare problemi e dipendenza da sostanze; la **AAS** (*Scala di ammissione di tossicodipendenza*) concerne tale abuso.

Scale di contenuto

Permettono di descrivere diverse variabili di personalità. La scala **Anx** (*Ansia*) mette in luce sintomi generali di ansia, problemi somatici, difficoltà di sonno e concentrazione; la **Frs** (*Paure*) le fobie; la **Obs** (*Ossessività*) l'ossessività; la **Dep** (*Depressione*) pensieri significativamente depressivi; la **Hea** (*Preoccupazioni per la salute*) individua soggetti che dichiarano sintomi fisici su tutto il corpo; la **Biz** (*Pensiero bizzarro*) processi di pensiero di tipo psicotico; la **Ang** (*Rabbia*) problemi di controllo della rabbia; la **Cyn** (*Cinismo*) convinzioni misantropiche; la **Asp** (*Comportamenti antisociali*) soggetti che hanno avuto problemi di comportamento antisociale nel passato; la **Tpa** (*Tipo A*) soggetti del tipo A; la **Lse** (*Bassa autostima*) persone con bassa opinione di sé; la **Sod** (*Disagio sociale*) il disagio a stare in gruppo; la **Fam** (*Problemi familiari*) la presenza di conflitti familiari; la **Wrk** (*Difficoltà di lavoro*) quella di contrasti sul lavoro; la **Trt** (*Indicatori negativi di trattamento*) gli atteggiamenti negativi verso i trattamenti di salute mentale.

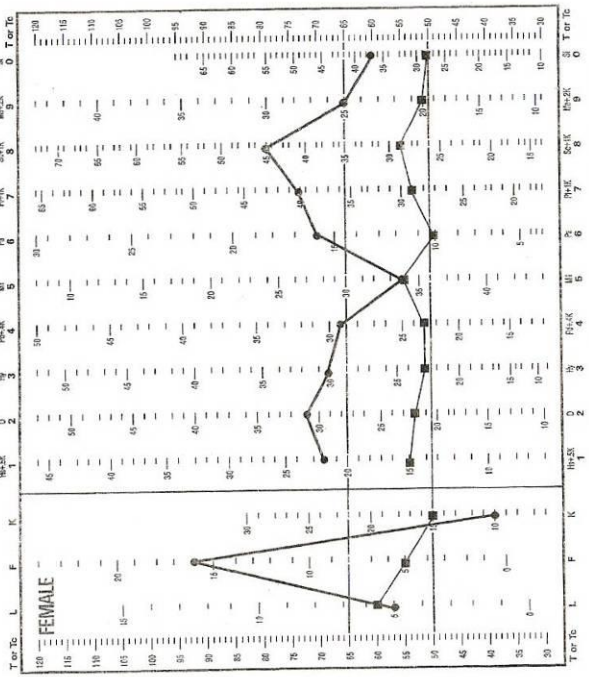
Allegato 6

Profili medi di campioni tratti da popolazione generale e psichiatrica: maschi

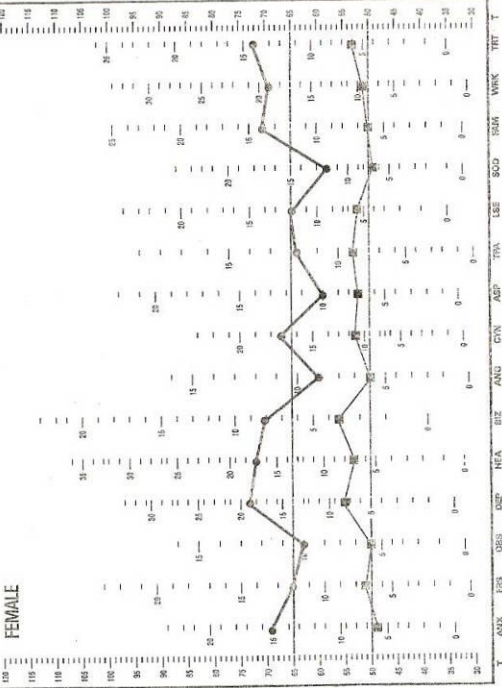
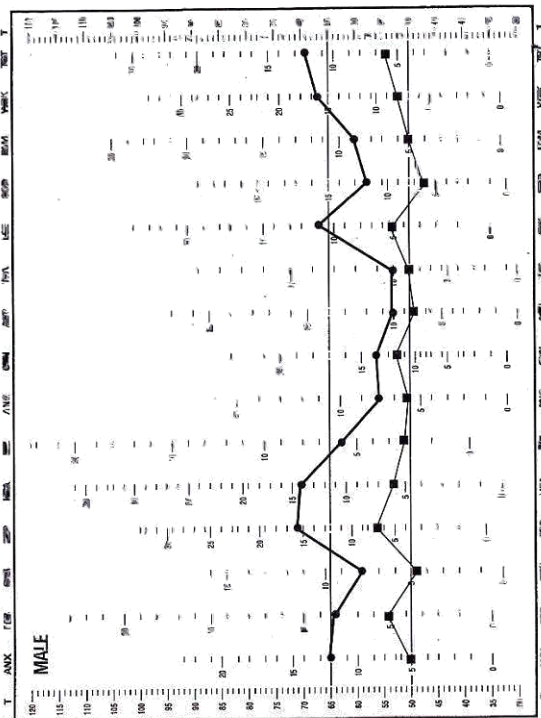


popolazione generale = 143
pazienti psichiatrici = 28

Profili medi di campioni tratti da popolazione generale e psichiatrica: femmine



popolazione generale = 299
pazienti psichiatrici = 31



QUESTIONARIO SULLO STATO DI SALUTE SF-36

Data consegna |_|_|_|_|_|_|_|_|

N° codice paziente |_|_|_|_|_|

ISTRUZIONI: Questo questionario intende valutare cosa Lei pensa della Sua salute. Le informazioni raccolte permetteranno di essere sempre aggiornati su come si sente e su come riesce a svolgere le Sue attività consuete.

Risponda a ciascuna domanda del questionario indicando la Sua risposta come mostrato di volta in volta. Se non si sente certo della risposta, effettui la scelta che comunque Le sembra migliore.

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

(Indichi un numero)

Eccellente	1
Molto buona	2
Buona	3
Passabile	4
Scadente	5

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

(Indichi un numero)

Decisamente migliore adesso rispetto ad un anno fa	1
Un po' migliore adesso rispetto ad un anno fa	2
Più o meno uguale rispetto ad un anno fa	3
Un po' peggiore adesso rispetto ad un anno fa	4
Decisamente peggiore adesso rispetto ad un anno fa	5

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

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

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

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

Risponda SI o NO a ciascuna domanda

(Indichi per ogni domanda il numero 1 o 2)

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

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

Risponda SI o NO a ciascuna domanda

(Indichi per ogni domanda il numero 1 o 2)

	SI	NO
a. Ha ridotto il tempo dedicato al lavoro o ad altre attività	1	2
b. Ha reso meno di quanto avrebbe voluto	1	2
c. Ha avuto un calo di concentrazione sul lavoro o in altre attività	1	2

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

(Indichi un numero)

Per nulla	1
Leggermente	2
Un po'	3
Molto	4
Moltissimo	5

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

(Indichi un numero)

Nessuno	1
Molto lieve	2
Lieve	3
Moderato	4
Forte	5
Molto forte	6

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

(Indichi un numero)

- Per nulla 1
 Molto poco 2
 Un po' 3
 Molto 4
 Moltissimo 5

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

(Indichi un numero per ogni domanda)

	Sempre	Quasi sempre	Molto tempo	Una parte del tempo	Quasi mai	Mai
a. vivace brillante?	1	2	3	4	5	6
b. molto agitato?	1	2	3	4	5	6
c. così giù di morale che niente avrebbe potuto tirarLa su?	1	2	3	4	5	6
d. calmo e sereno?	1	2	3	4	5	6
e. pieno di energia?	1	2	3	4	5	6
f. scoraggiato e triste?	1	2	3	4	5	6
g. sfinito?	1	2	3	4	5	6
h. felice?	1	2	3	4	5	6
i. stanco?	1	2	3	4	5	6

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

(Indichi un numero)

- Sempre 1
 Quasi sempre 2
 Una parte del tempo 3
 Quasi mai 4
 Mai 5

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

(Indichi un numero per ogni affermazione)

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

Modalità di identificazione dei quesiti, di attribuzione dei punteggi e di trasformazione delle scale

Scale	Sommare i valori finali dei quesiti (dopo la ricodifica dei quesiti come nelle Tabelle 6.1-6.8)	Punteggi grezzi minimi e massimi possibili	Range dei punteggi grezzi possibili
Attività fisica	3a+3b+3c+3d+3e+3f+3g+3h+3i+3j	10.30	20
Ruolo e salute fisica	4a+4b+4c+4d	4.8	4
Dolore fisico	7+8	2.12	10
Salute in generale	1+11a+11b+11c+11d	5.25	20
Vitalità	9a+9e+9g+9i	4.24	20
Attività sociali	6+10	2.10	8
Ruolo e stato emotivo	5a+5b+5c	3.6	3
Salute mentale	9b+9c+9d+9f+9h	5.30	25

Formula ed esempio di trasformazione dei punteggi grezzi delle scale

$$\text{Scala trasformata} = \frac{(\text{Punteggio grezzo effettivo} - \text{punteggio grezzo minimo possibile})}{\text{Range dei punteggi grezzi possibili}} \times 100$$

Esempio: Un punteggio grezzo, relativo all'Attività fisica, pari a 21 verrebbe trasformato nel modo seguente:

$$\frac{(21 - 10)}{20} \times 100 = 55$$

Dove il minimo punteggio possibile è uguale a 10 e il range dei punteggi grezzi possibili è uguale a 20.

BIBLIOGRAFIA

1. Poynard T. Viral Hepatitis C. *Lancet* 2003; 20: 362: 2095-100.
2. Piazza M. Epatite virale acuta e cronica edizione 2005; Ghedini s.a.s.
3. Saracco G, et al. Therapy of chronic hepatitis C: a critical review. *Curr Drug Targets Infect Disord* 2003; 3: 25-32.
4. Manns MP. Peginterferon alfa-2 b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C. *Lancet* 2001; 358: 958-65.
5. Fried MW. Peginterferon alfa-2 a plus ribavirin for chronic hepatitis c infection. *N Engl J Med* 2002; 347: 975-82.
6. Hadziyannis SJ. Peginterferon alfa-2 a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis : a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med* 2004; 140: 346-55.
7. Mauss S. Peginterferon alfa 2a versus peginterferon alfa 2b in the treatment of chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2005; 42: 213.
8. Cornberg M. Treatment of chronic hepatitis C with PEGylated interferon and ribavirin. *Curr Gastroenterol Rep* 2002; 4:23-30.
9. Pedder SC. Pegylation of interferon alfa: structural and pharmacokinetic properties. *Semin Liver Dis* 2003; 23: 19-22.
10. Manns MP. Treating viral hepatitis C: efficacy, side effects, and complications. *Gut* 2006; 55: 1350-1359.
11. Davis GL. Early virologic response to treatment with peginterferon alfa 2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003; 38: 645-52.
12. Berg T. Prediction of treatment outcome in patients with chronic hepatitis C: significance of baseline parameters and viral dynamics during therapy. *Hepatology* 2003; 37: 600-9.
13. McHutchison JG. Adherence to combination therapy enhances sustained response in genotype-1-infected patients with chronic hepatitis. *Gastroenterology* 2002; 123: 1061-9.
14. Von Wagner M, et al. Peginterferon alfa 2a and ribavirin for 16 or 24 weeks in patients with genotype 2 or 3 chronic hepatitis C. *Gastroenterology*, 2005; 129: 522-7.
15. Dalgard O, et al. Treatment with pegylated interferon and ribavirin for 12 vs 24 weeks: a pilot study. *Hepatology*, 2004; 40: 1260-5.

16. Mangia A, et al. Peginterferon alfa 2b and ribvirin for 12 vs 24 weeks in HCV genotype 2 or 3. *N Engl J Med*: 2005; 352: 2609-17.
17. Zeuzem S, et al. Peginterferon alfa 2b plus ribavirin for treatment of chronic hepatitis C in previously untreated patients infected with HCV genotypes 2 or 3. *J Hepatol* 2004; 40: 993-9.
18. Sanchez-Tapias JM, et al. Longer treatment duration with peginterferon alfa 2a and ribavirin in naïve patients with chronic hepatitis C and detectable HCV RNA by week 4 of therapy: Final results of the randomized, multicenter TeraViC-4 study. *Hepatology* 2004; 40:218A.
19. Berg T, et al. Extended treatment duration for hepatitis C virus type 1: comparing 48 versus 72 weeks of peginterferon alfa2a plus ribavirin. *Gastroenterology* 2006; 130: 1086-97.
20. Hayashi, et al. Interferon for decreasing the incidence of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C. *Oncology* 2002; 62: 87-93.
21. Cammà C, et al. Long term course of interferon treated chronic hepatitis C, *J Hepatol* 1998; 28: 531-537.
22. Tassopoulos NC. Treatment of patients with chronic hepatitis C and normal ALT level. *J Hepatol* 1999; 31:193-6.
23. Zeuzem S, et al. Peginterferon alfa 2a in patients with chronic hepatitis C, *N Engl J Med*; 343: 1666-72.
24. Zeuzem S, et al. Peginterferon alfa 2a and ribavirin in patients with chronic hepatitis c and normal aminotransferase levels, *Gastroenterology* 2004; 127: 1724-32.
25. Bacon BR. Treatment of patients with hepatitis C and normal serum aminotransferase levels. *Hepatology* 2002; 36: S179-84.
26. Brau N. Treatment of chronic hepatitis C in human immunodeficiency virus/ hepatitis C virus coinfectd patients in the era of pegylated interferon and ribavirin. *Semin Liver Dis* 2005; 25: 33-51.
27. Brau N, et al. Treatment of chronic hepatitis C in HIV/HCV-coinfection with interferon alfa- 2b+ full-course vs. 16-week delayed ribavirin. *Hepatology* 2004; 39: 989-98.
28. Sulkowski MS, et al. Daily versus thrice weekly interferon alfa 2b plus ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C in HIV-infected persons: a multicenter randomized controlled trial. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004; 35: 464-72.
29. Bani-Sadr F, et al. Risk factor for symptomatic mitochondrial toxicity in HIV/hepatitis C virus coinfectd patients during

- interferon plus ribavirin-based therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005; 40: 47-52.
30. Berenguer M. What determines the natural history of recurrent hepatitis C after liver transplantation? *J Hepatol* 2005; 42: 448-56.
 31. Fornis X, et al. Antiviral therapy of patients with decompensated cirrhosis to prevent recurrence of hepatitis C after liver transplantation. *J Hepatol* 2003; 39: 389-96.
 32. Everson GT. Treatment of chronic hepatitis C in patients with decompensated cirrhosis. *Rev Gastroenterol Disord* 2004; 4: S31-8.
 33. Fabrizi F, et al. Hepatitis C infection in the patients with end-stage renal disease. *Hepatology* 2002; 36: 3-10.
 34. Shiffman ML, et al. Use of granulocyte macrophage colony stimulating factor alone or in combination with interferon-alfa-2b for treatment of chronic hepatitis C. *J Hepatol* 1998; 28: 382-9.
 35. Van Thiel DH, et al. Combination treatment of advanced HCV associated liver disease with interferon and G-CSF. *Hepatogastroenterology* 1995; 42: 907-12.
 36. Soza A, et al. neutropenia during combination therapy of interferon alfa and ribavirin for chronic hepatitis C. *Hepatology* 2002, 36: 1273-9.
 37. Janssen HL, et al. Suicide associated with alfa-interferon therapy fopr chronic viral hepatitis. *J Hepatol* 1994; 21: 241-3.
 38. Musselman DL, et al. Paroxetine for the prevention of depression induced by high-dose interferon alfa. *N Engl J Med* 2001; 344: 961-6.
 39. Wesche B, et al. Induction of autoantibodies to the adrenal cortex and pancreatic islet cells by interferon alfa therapy for chronic hepatitis C. *Gut* 2001; 48: 378-83.
 40. Lisker-melman M, et al. Development of thyroid disease during therapy of chronic viral hepatitis with interferon alfa. *Gastroenterology* 1992; 102: 2155-60.
 41. Marazuela M, et al. Thyroid autoimmune disorders in patients with chronic hepatitis C before and during interferon alfa therapy.
 42. Dalekos GN, et al. Epitope mapping of cytochrome P4502D6 autoantigen in patients with chronic hepatitis c during alpha-interferon treatment. *J Hepatol* 1999, 30. 366-75.

43. Todros L, et al. Efficacy and safety of interferon alfa therapy in chronic hepatitis C with autoantibodies to liver-kidney microsomes. *Hepatology* 1995; 22: 1374-8.
44. Afdhal NH, et al. Epoetin alfa maintains ribavirin dose in HCV-infected patients: a prospective, double blind, randomized controlled study. *Gastroenterology* 2004; 126: 1302-11.
45. Bruchfeld A, et al. Dosage of ribavirin in patients with hepatitis C should be based on renal function: a population pharmacokinetic analysis. *Ther Drug Monit* 2002; 24:701-8.
46. Vignau J, et al. Hepatitis C, interferon a and depression: main physiopathologic hypothesis. *Encephale*. 2005; 31: 349-57.
47. Kraus MR, et al. Neurocognitive changes in patients with hepatitis C receiving interferon alfa-2b and ribavirin. *Clin Pharmacol Ther* 2005; 77: 90-100.
48. Foster GR, et al. Chronic hepatitis C virus infection causes a significant reduction in quality of life in the absence of cirrhosis. *Hepatology* 1998; 27: 209-112.
49. McHutchison JG, et al. The effects of interferon alfa-2b and ribavirin on health related quality of life and work productivity. *J Hepatol* 2001; 34: 140-7.
50. Rodger AJ, et al. The impact of diagnosis of hepatitis C virus on quality of life. *Hepatology* 1999; 30: 1299-01.
51. Lee DH, et al. Morbidity of chronic hepatitis C as seen in a tertiary care medical center. *Dig Liv Sci* 1997; 42: 186- 91.
52. Goh J, et al. Fatigue does not correlate with the degree of hepatitis or the presence of autoimmune disorders in chronic hepatitis C. *Gastroenterol Hepatol* 1999; 11: 833-38.
53. Kenny-Walsh E. Clinical outcomes after hepatitis C infection from contaminated anti-D immunoglobulin. *Irish Hepatology Research Group. N Engl J Med* 1999; 340: 1228-33.
54. Barkhuizen A, et al. Musculoskeletal pain and fatigue are associated with chronic hepatitis C: a report of 239 hepatology clinic patients. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 1355-60.
55. Forton DM, et al. Hepatitis C and cognitive impairment in a cohort of patients with mild liver disease. *Hepatology* 2002; 35: 433-39.
56. Hilsabeck RC, et al. Neuropsychological impairment in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2002; 35: 440-46.
57. Forton DM, et al. A review of cognitive impairment and cerebral metabolite abnormalities in patients with hepatitis C infection. *AIDS* 2005; 19: S53-63.

58. Michiels V, et al. Neuropsychological functioning in chronic fatigue syndrome: a review. *Acta Psychiatr Scand* 2001; 103: 84-93.
59. Heaton RK, et al. The HNRC 500- neuropsychology of HIV infection at different disease stages. *HIV Neurobehavioral Research Center J Int Neuropsychol Soc* 1995; 1: 231-51.
60. Middleton FA, et al. Basal ganglia output and cognition: evidence from anatomical, behavioural, and clinical studies. *Brain Cogn* 2000; 42: 183-200.
61. McDonald J, et al. Fatigue and psychological disorders in chronic hepatitis C. *J Gastroenterol Hepatol* 2002; 17: 171-176.
62. Kraus MR, et al. Emotional state, coping style, and somatic variables in patients with chronic hepatitis C. *Psychosomatics* 2000; 41: 377-84.
63. Forton DM, et al. Hepatitis C and cognitive impairment in a cohort of patients with mild liver disease. *Hepatology* 2002; 35: 433-39.
64. Weissenborn K, et al. Hepatitis C virus infection affects the brain- evidence from psychometric studies and magnetic resonance spectroscopy. *J Hepatol* 2004; 41: 845-851.
65. Forton DM, et al. Evidence for a cerebral effect of the hepatitis C virus. *Lancet* 2001; 358: 38-39.
66. Miller BL, A review of chemical issues in ¹H NMR spectroscopy: N-Acetyl-l-aspartate, creatine and choline. *NMR Biomed* 1991; 4: 47-52.
67. Bitsch A, et al. Inflammatory CNS demyelination: histopathologic correlation with in vivo quantitative proton MR spectroscopy. *Am J Neuroradiol* 1999; 20: 1619-27.
68. Davie CA, et al. Detection of myelin breakdown products by proton magnetic resonance spectroscopy. *Lancet* 1993; 341: 630-631.
69. Brenner RE, et al. The proton NMR spectrum in acute EAE: the significance of the change in the Cho:Cr ratio. *Magn Reson Med* 1993; 29: 737-745.
70. Bluml S, et al. Proton-decoupled ³¹P magnetic resonance spectroscopy reveals osmotic and metabolic disturbances in human hepatic encephalopathy. *J Neurochem* 1998; 71: 1564-1576.
71. Haussinger D, et al. Proton magnetic resonance spectroscopy studies on human brain myo-inositol in hypo-osmolarity and hepatic encephalopathy. *Gastroenterology* 1994; 107: 1475-80.

72. Gil R, et al. Cognitive evoked potentials and HIV infection. *Neurophysiol Clin* 1992; 22: 385-91.
73. Reitan RM. The relation of the trail making test to organic brain damage. *J Consult Psychol* 1995; 19 : 393-4.
74. Muriel Deutsch Lezak. *Valutazione Neuropsicologica. Compendio dei test e delle tecniche di valutazione* 2004; 2: 89-93.
75. Giovagnoli AR, et al. Trail making test: normative values from 287 normal adult controls. *Ital J Neurol Sci.* 1996 Aug; 17 (4) : 305-9.
76. Rey A. The psychological test in cases of extreme mental retardation. *Arch Psicol Neurol Psichiatr* 1951; 12: 302-3.
77. Muriel Deutsch Lezak. *Valutazione Neuropsicologica. Compendio dei test e delle tecniche di valutazione* 2004; 2: 181, 659.
78. Carlesimo et al. Test delle 15 Parole di Rey. *MDB.* 1996; 1-3.
79. Muriel Deutsch Lezak. *Valutazione Neuropsicologica. Compendio dei test e delle tecniche di valutazione* 2004; 2: 363-364.
80. Novelli et. Al. Test di fluenza verbale. "Archivio di Psicologia, Neurologia e Psichiatria" 1986; 47,4.
81. Carlesimo et al. Test di fluenza verbale fonemica. *MDB.* 1996; 2-3.
82. Muriel Deutsch Lezak. *Valutazione Neuropsicologica. Compendio dei test e delle tecniche di valutazione* 2004; 2: 365-367.
83. Adams KM, et al. Statement concernig the NIMH neuropsychological battery 1990; 12: 960-2.
84. Muriel Deutsch Lezak. *Valutazione Neuropsicologica. Compendio dei test e delle tecniche di valutazione* 2004; 2: 591-593.
85. Università degli Studi di Ferrara. *Tempi di Reazione: Procedura sperimentale applicata* 2005.
86. S.R. Hathaway, J.C. McKinley. *MMPI-2. Manuale* 1997; OS.
87. Butcher, J. N. *MMPI-2 e trattamento psicologico* 1996; Firenze, OS.
88. Butcher, J.N. Williams, C.L.. *Fondamenti per l'interpretazione del MMPI-2 e del MMPI-A* 1996; Firenze, OS.
89. Donà, G. P. Micheluzzi, F.; Moro, V. Normalità e patologia psichiatrica: quale differenza? Un'analisi statistica sulle scale Fondamentali e di Contenuto del test MMPI-2 2004; *Giornale Italiano di Psicopatologia*, 10: 11-23.

90. Janis L. Cutler, Eric R. Marcus. *Psichiatria* 1999; Napoli, Edises; 160-161.
91. Granieri, A. *Teoria e pratica del MMPI-2* 2007; Genova, Frilli.
92. Pancheri, P. Sirigatti, S. *MMPI-2. Manuale di istruzione* 2002; Firenze, OS.
93. Ware JJ, et al. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). Conceptual framework and item selection. *Medical Care* 1992; 30: 473-83.
94. Brazier JE, et al. Validating the SF-36 health survey questionnaire : new outcome measure for primary care. *BMJ* 1992; 305: 160-4.
95. Apolone G, Mosconi P., John E. Ware Jr. *Questionario sullo stato di salute SF-36 Manuale d'uso* 2000; Guerini e associati.
96. Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri, Milano. www.marionegri.it