



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI GENOVA

Dipartimento di Medicina e Chirurgia

Corso di Laurea Magistrale in Scienze e Tecniche dell'attività motoria preventiva e adattata (LM-67)

TESI DI LAUREA

PERSPECTIVE-MS: STUDIO SULLA PERCEZIONE DELLA PERFORMANCE COGNITIVA E MOTORIA IN PERSONE CON SCLEROSI MULTIPLA

Relatore: Dott. Giampaolo Brichetto

Correlatore: Dott.ssa Valeria Prada

Candidata:

Alice Cane

ANNO ACCADEMICO 2025-2026

SOMMARIO

PREFAZIONE	6
1. INTRODUZIONE.....	7
1.1 GENERALITÀ SULLA SCLEROSI MULTIPLA.....	7
1.1.1 FISIOPATOLOGIA	7
1.1.2 DECORSO	9
1.2 EPIDEMIOLOGIA E FATTORI DI RISCHIO	11
1.2.1 FUMO	12
1.2.2 VIRUS DI EPSTEIN-BARR.....	13
1.2.3 VITAMINA D	14
1.2.4 OBESITÀ ADOLESCENZIALE.....	16
1.3 SINTOMATOLOGIA	17
1.3.1 LA FATICA	17
1.3.2 DEFICIT MOTORI	19
1.3.3 CONSEGUENZE PSICOLOGICHE	21
1.3.4 DEFICIT COGNITIVI.....	22
1.4 IL RUOLO DELL'ATTIVITÀ FISICA.....	23
2. SCOPO DELLO STUDIO	
.....	24
3. MATERIALI E METODI.....	25
3.1 DISEGNO DELLO STUDIO.....	25
3.2 CRITERI DI INCLUSIONE ED ESCLUSIONE	25
3.3 MISURE DI OUTCOME	26
3.3.1 SCALE DI VALUTAZIONE	26

3.4	PROTOCOLLO DI TRATTAMENTO	33
4.	RISULTATI.....	35
4.1	IMPOSTAZIONE DELL'ANALISI E DEFINIZIONE DEGLI OUTCOME	35
4.2	CARATTERISTICHE DEL CAMPIONE	36
4.3	ETÀ, ISTRUZIONE E SESSO IN RELAZIONE A BIAS ED ERRORE ASSOLUTO ...	38
4.4	BIAS GLOBALE: PREVISIONE INIZIALE ED EFFETTO DELLA POST-VISIONE ..	41
4.5	ERRORE ASSOLUTO GLOBALE: VARIAZIONE DELL'ACCURATEZZA	42
4.6	CONFRONTO TRA PERSONE CON SM E CONTROLLI	43
4.7	ANALISI PER DOMINIO: GLOBALE, COGNITIVO E MOTORIO	46
4.8	ANALISI PER SINGOLO TEST	49
4.9	SINTESI DEI RISULTATI PRINCIPALI	53
5.	DISCUSSIONE.....	54
5.1	OBIETTIVO DELLO STUDIO E QUADRO GENERALE	54
5.2	ACCURATEZZA INIZIALE DELLA PREVISIONE: UNA TENDENZA ALLA SOTTOSTIMA.....	55
5.3	EFFETTO DELLA POST-VISIONE: MIGLIORAMENTO DELL'ACCURATEZZA ..	56
5.4	SM E CONTROLLI: SIGNIFICATIVITÀ ENTRO GRUPPO E CONFRONTO DIRETTO.....	57
5.5	SPECIFICITÀ DI DOMINIO: COGNITIVO VERSUS MOTORIO	58
5.6	ANALISI DEI SINGOLI TEST	58
5.7	RUOLO DI ETÀ, ISTRUZIONE E SESSO	60
5.8	SIGNIFICATO CLINICO E RIABILITATIVO	61
5.9	PUNTI DI FORZA DELLO STUDIO.....	61
5.10	LIMITI.....	62
5.11	PROSPETTIVE FUTURE.....	63
5.12	CONCLUSIONI.....	64
	ALLEGATI.....	65
	Scale di valutazione.....	65

BIBLIOGRAFIA	88
Appendice – Nota statistica e formule	97

PREFAZIONE

In questa tesi verrà descritto il progetto studio intitolato PERSPECTIVE-MS svolto presso la sede di Genova dell'Associazione Italiana Sclerosi Multipla (AISM). L'obiettivo sarà quello di comprendere la percezione della performance cognitiva e motoria nelle persone con Sclerosi Multipla (SM), patologia infiammatoria e degenerativa cronica che coinvolge il Sistema Nervoso Centrale (SNC) e che comporta una serie di problematiche nella sfera motoria, cognitiva e psicologica.

Verrà valutato con precisione come i soggetti sani e i pazienti stimano la propria prestazione in compiti cognitivi e motori nel momento che precede l'inizio della prova e nel momento in cui l'hanno portata a termine. Verranno utilizzate delle scale di valutazione valide e affidabili da svolgere in un unico incontro e per ciascuna di esse verrà considerata la previsione iniziale, quella dopo l'esecuzione e la performance effettiva, al fine di misurare quanto la stima di una persona della propria prestazione è diversa da quella che effettivamente realizza e se l'esperienza di svolgimento del compito modifica la consapevolezza.

Sono stata fin da subito colpita da questo progetto che mi ha permesso di partecipare in modo attivo attraverso il reclutamento delle persone e la somministrazione dei test inclusi, interagendo con i pazienti e i soggetti del gruppo di controllo e entrando a contatto con un nuovo ambiente, in quanto non mi si era mai presentata l'occasione di rapportarsi direttamente con pazienti con SM. Inoltre, ho potuto osservare l'inserimento e l'analisi dei dati raccolti incrementando il mio bagaglio informativo nel complesso.

Per il mio percorso di studi è stato particolarmente formativo prendere parte a un progetto AISM, poiché ho potuto apprendere al meglio come una figura specializzata nell'ambito delle attività motorie preventive e adattate possa contribuire alla somministrazione dei test e all'osservazione cognitiva e motoria del paziente.

1. INTRODUZIONE

1.1 GENERALITÀ SULLA SCLEROSI MULTIPLA

La sclerosi multipla (SM) è una patologia neurologica a eziologia multifattoriale, non ancora completamente definita. La malattia può compromettere significativamente la qualità della vita; l'attività fisica rappresenta uno degli interventi non farmacologici utili alla gestione di diversi sintomi e limitazioni funzionali. È una malattia demielinizzante e neurodegenerativa, caratterizzata da una risposta infiammatoria cronica di natura autoimmune.¹

Colpisce il sistema nervoso centrale (SNC) attraverso processi di infiammazione, demielinizzazione, gliosi e perdita neuronale. Il processo patologico interessa la mielina e gli assoni, determinando danni di varia entità che possono manifestarsi con sintomi neurologici. Si definisce ricaduta clinica la comparsa di nuovi sintomi neurologici o la ricomparsa/il peggioramento di sintomi preesistenti, di durata almeno pari a 24 ore, in assenza di febbre, infezioni o altre cause alternative; per convenzione, due ricadute sono considerate distinte se separate da almeno 30 giorni. La SM è diffusa in tutto il mondo ed esordisce più frequentemente tra i 20 e i 50 anni; è inoltre più frequente nelle donne rispetto agli uomini.

1.1.1 FISIOPATOLOGIA

L'insorgenza della malattia non è riconducibile a una singola causa, ma deriva dall'interazione tra fattori genetici, ambientali e alterazioni della risposta immunitaria. Fattori ambientali e infettivi possono favorire un'attivazione anomala del sistema immunitario e una risposta diretta contro componenti del SNC. In particolare, l'attivazione periferica di cellule T autoreattive può essere sostenuta da meccanismi ancora non completamente chiariti, nei quali sono state implicate anche alcune infezioni virali. La malattia può quindi essere interpretata come una perdita di tolleranza nei confronti di antigeni del SNC, in particolare della mielina; si instaura così una risposta autoimmune che dà avvio ai successivi processi infiammatori e neurodegenerativi. Inizialmente, si verifica un'attivazione periferica dei linfociti T CD4+ autoreattivi e delle popolazioni T helper che producono citochine pro-infiammatorie come IL-1,

IL-2, IL-12, IL-17, IL-23 e $\text{TNF-}\alpha$, che partecipano alla risposta autoimmune contribuendo all'alterazione della permeabilità della barriera emato-encefalica.

Cellule immunitarie quali macrofagi e linfociti B, insieme agli anticorpi, dopo il superamento della barriera emato-encefalica, amplificano la risposta infiammatoria attraverso la produzione di mediatori pro-infiammatori e il coinvolgimento di diverse parti del sistema immunitario. Uno dei principali bersagli è la guaina mielinica, che riveste gli assoni e consente una rapida conduzione dell'impulso nervoso. Quando si verifica il processo di demielinizzazione conseguente all'infiammazione, la conduzione dei segnali lungo le fibre nervose risulta alterata. Questo meccanismo può dare origine alle caratteristiche placche o lesioni sclerotiche del SNC, che si associano a danno assonale, perdita neuronale e gliosi, ovvero formazione di tessuto cicatriziale. Il processo patologico, tuttavia, non rimane confinato alla guaina mielinica, ma può coinvolgere direttamente anche assoni e neuroni scatenando così la neurodegenerazione caratterizzata da perdita assonale e neuronale irreversibile. Quest'ultima contribuisce all'accumulo della disabilità neurologica, diventando particolarmente rilevante nelle forme progressive della malattia.²

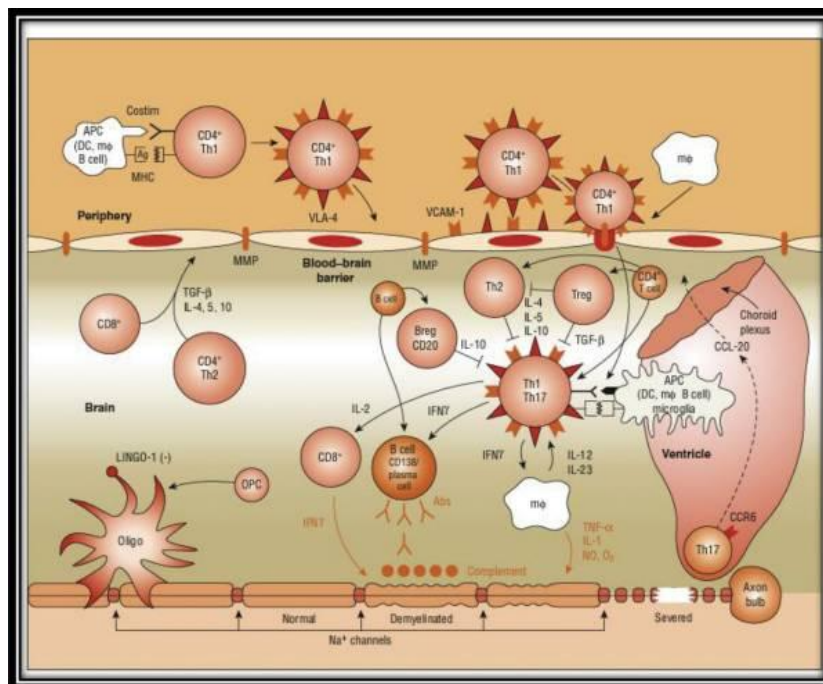


Figura 1. Patogenesi della sclerosi multipla.²

1.1.2 DECORSO

Nel 1996 il Comitato consultivo statunitense della National Multiple Sclerosis Society (NMSS) propose una classificazione dei principali decorsi clinici della malattia, distinguendo quattro forme: recidivante-remittente (RR), secondariamente progressiva (SP), primariamente progressiva (PP) e progressiva recidivante (PR). Nella forma RR si osservano episodi di peggioramento acuto della funzione neurologica, seguiti da un recupero completo o parziale, con relativa stabilità tra le ricadute e senza progressione clinica continua. La forma PP è caratterizzata da progressione fin dall'esordio, con possibili fasi di stabilizzazione e lievi miglioramenti temporanei. È essenzialmente un peggioramento continuo con possibili fluttuazioni che non configurano vere e proprie ricadute. La variante SP segue inizialmente un decorso RR, seguita da progressioni con o senza ricadute occasionali, remissioni di gravità minore e periodi di stabilità. Viene definita come una possibile evoluzione a lungo termine della forma recidivante-remittente che, una volta che il periodo delle ricadute inizia a peggiorare, sfocia nella secondariamente progressiva. L'ultima tipologia presenta una progressione fin dal momento dell'esordio con evidenti ricadute acute seguite da recupero completo, parziale o assente, la PR comprende periodi di ricadute caratterizzate da una progressione continua tra di esse. Successivamente il Comitato ha raccomandato di non utilizzare più quest'ultimo termine per la classificazione della patologia perché ritenuto vago e sovrapponibile ad altre tipologie di decorso della SM, quindi è stato col tempo abbandonato.

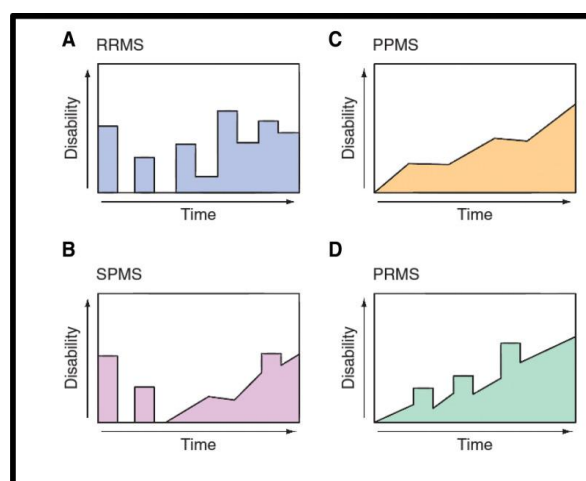


Figura 2. Decorso clinico della SM. (A) recidivante-remittente RRMS, (B) secondariamente progressiva SPMS, (C) primariamente progressiva PPMS, (D) progressiva-recidivante PRMS. ²

Storicamente sono state utilizzate anche ulteriori definizioni descrittive, oggi impiegate con cautela poiché il decorso della patologia è altamente variabile e difficile da prevedere. Vengono definiti due esiti di gravità: benigna, in cui il paziente a quindici anni dall'esordio mantiene una piena funzionalità nel sistema neurologico e maligna, caratterizzata da un decorso rapidamente progressivo che porta ad una disabilità grave o alla morte in un breve intervallo di tempo.³

Attualmente viene utilizzata l'Expanded Disability Status Scale (EDSS) per una valutazione clinica approfondita, per quantificare il grado di disabilità neurologica della patologia dato da un valore numerico che va da 0, corrispondente ad assenza di limitazioni, ad un massimo di 10, indicativo del decesso causato dalla SM. Inizialmente, viene effettuata un'analisi e attribuito un punteggio a otto sistemi funzionali: piramidale, cerebellare, del tronco encefalico, sensitivo, visivo, intestinale e vescicale, cerebrale/cognitivo e ulteriori sistemi neurologici. Successivamente, viene valutata la capacità deambulatoria del soggetto e infine attribuito il punteggio finale.⁴ L'aspettativa di vita, in assenza di disabilità importante, è di circa 30-35 anni dall'insorgenza della patologia e viene condizionata da fattori di rischio come sesso maschile, età avanzata e forma di sclerosi multipla. Uno studio recente del 2022 basato sulla scala EDSS ha riportato che i soggetti con un'età media di 32,9 anni e con un valore che va da 0 a 3,5, l'aspettativa di vita è di ulteriori 30,9 anni; tra 7 e 7,5 è altamente probabile che i soggetti siano costretti all'utilizzo di un ausilio per la mobilità e a partire da un'età media di 57,9 anni l'aspettativa di vita diminuisce a ulteriori 7,6 anni e negli stadi più avanzati la longevità è altamente ridotta a circa 1 anno dato che i pazienti sono impossibilitati al movimento e completamente immobili, non in grado di comunicare e alimentarsi in sicurezza. Nel complesso, un aumento della disabilità misurata con EDSS è associato a una riduzione dell'aspettativa di vita.⁵

Per la diagnosi di SM si fa riferimento ai criteri di McDonald, aggiornati nel 2024, che integrano dati clinici, reperti di risonanza magnetica e biomarcatori. La DIS implica la manifestazione secondo imaging oppure esame neurologico di almeno una lesione demielinizzante in almeno due delle seguenti sedi: periventricolare, iuxtacorticale o corticale, infratentoriale, midollo spinale e nervo ottico. Due lesioni che si presentano nel midollo spinale, indipendentemente dal fatto che siano sintomatica, sono sufficienti per identificare la DIS in pazienti con malattia progressiva. Secondo i criteri del 2017, il soddisfacimento della DIS e della DIT

(disseminazione nel tempo) era sufficiente alla diagnosi della patologia, successivamente, la DIT viene considerata non essenziale dato che non risulta così specifica per la SM. Ad oggi, un esame del liquido cerebrospinale positivo in aggiunta alla DIS è sufficiente alla diagnosi. La presenza di lesioni tipiche in quattro sedi anatomiche del SNC oppure, una sola lesione associata a un segno positivo della vena centrale, ulteriori lesioni del bordo paramagnetico, unito ad un test positivo DIT o al liquido cerebrospinale sono sufficienti a diagnosticare la SM.⁶ La sindrome clinicamente isolata (CIS) rappresenta un primo episodio clinico suggestivo di demielinizzazione del SNC e, in alcuni casi, può precedere una successiva diagnosi di SM.³

1.2 EPIDEMIOLOGIA E FATTORI DI RISCHIO

È stato stimato in una revisione del 2018 che circa 2,3 milioni di soggetti siano affetti da sclerosi multipla a livello globale, con una prevalenza di 50-300 casi ogni 100.000 persone; la prevalenza tende ad aumentare con la distanza dall'equatore, senza tenere conto delle eccezioni. Si osserva che la malattia è più presente nei Paesi del Nord Europa e vari studi sulle migrazioni degli anni '70 suggeriscono che influisca anche il luogo in cui si è trascorsa la prima infanzia, infatti, se un individuo nasce in un contesto con poca incidenza della patologia e successivamente si trasferisce in un ambiente ad alta incidenza, avrà comunque un rischio più basso di sviluppare sclerosi multipla e viceversa.⁷

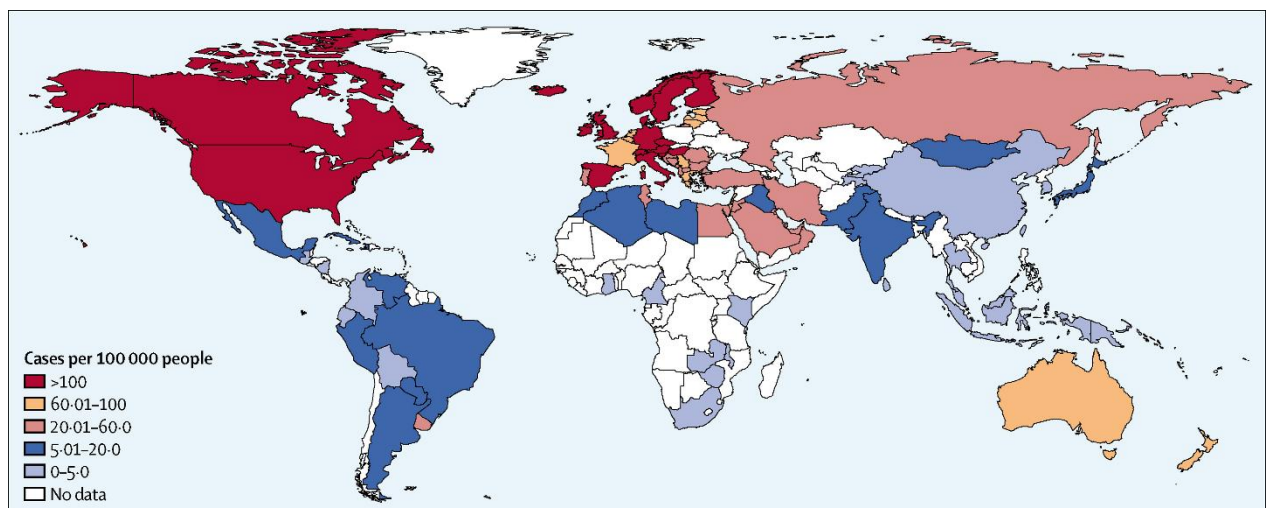


Figura 3. Prevalenza globale della sclerosi multipla.⁸

Il rischio di insorgenza della malattia è influenzato da diversi fattori genetici, ambientali e legati allo stile di vita, alcuni di essi modificabili. I più comuni e accertati sono: sesso femminile, fumo, obesità, bassi livelli di vitamina D, virus di Epstein-Barr (EBV) e predisposizione genetica.⁸

1.2.1 FUMO

Per il fumo di tabacco si intende l'esposizione ai prodotti della combustione del tabacco attraverso sigarette, pipe o narghilè; va inoltre considerata l'esposizione passiva che contiene più di cento tossine che causano danni al SNC, al sistema respiratorio e cardiovascolare e alla barriera emato-encefalica. In passato il ruolo del fumo come fattore di rischio per la SM era meno definito, a causa dell'eterogeneità e della limitatezza dei dati disponibili. Una metanalisi del 2007 ha mostrato che i fumatori presentano un rischio maggiore di sviluppare la sclerosi multipla rispetto ai non fumatori, suggerendo un'associazione tra esposizione al fumo e rischio di SM.⁹ A questo proposito, gli effetti nocivi del fumo non sono specifici per la SM e coinvolgono numerosi sistemi dell'organismo. Inoltre, ad esso si associano anche altri comportamenti a rischio, la dipendenza e le malattie in comorbidità come le infezioni respiratorie, anch'esse associate ad un aumento del rischio di recidiva di SM. A livello biologico, diversi componenti del fumo di sigaretta possono modulare la risposta immunitaria; la nicotina, ad esempio, influenza l'attività delle cellule T, delle cellule B e delle natural killer, modulando la risposta immunitaria. Inoltre, il fumo del tabacco è costituito da ossido nitrico e cianuro, potenzialmente coinvolti nella degenerazione assonale e nella demielinizzazione.¹⁰

I soggetti affetti da sclerosi multipla possono sviluppare nel tempo una disabilità la cui progressione può essere influenzata anche dal fumo dato che è stato rilevato un aumento del valore EDSS nei pazienti fumatori rispetto ai non fumatori. È sicuramente opportuno sensibilizzare le persone su questo argomento per ridurre il rischio di insorgenza della malattia e di progressione della disabilità.¹¹

1.2.2 VIRUS DI EPSTEIN-BARR

Tra i principali fattori associati al rischio di SM rientra il virus di Epstein-Barr (EBV), un herpesvirus che infetta gran parte della popolazione mondiale. Uno studio effettuato nel 2022 ha mostrato che in una coorte di circa 10 milioni di soggetti delle forze armate statunitensi, 955 hanno ricevuto una diagnosi di sclerosi multipla durante il periodo di servizio e il rischio di SM è risultato circa 32 volte superiore dopo la sieroconversione per EBV, un'associazione non osservata con il citomegalovirus. Nello specifico, l'EBV è un herpesvirus umano che infetta i linfociti B per tutta la vita ed è considerato un fattore eziologico di grande rilevanza, sebbene l'infezione da sola non sia sufficiente a determinare la malattia. La relazione tra EBV e SM è stata studiata mediante campioni sierologici longitudinali, mostrando un aumento significativo del rischio dopo la sieroconversione. Inoltre, è rilevante considerare l'aumento dei livelli sierici della neurofilament light chain, un biomarcatore indicativo di danno assonale che è stato evidenziato dopo la sieroconversione per EBV.¹²

Si considera anche il fatto che l'infezione virale può contribuire alla patogenesi interagendo con ulteriori fattori di rischio che possono essere ambientali o di predisposizione genetica. È possibile evidenziare l'interazione tra la risposta immunitaria e i fattori genetici, in particolare modo riguardo all'allele HLA-DRB1*1501, la cui presenza è associata a un aumento del rischio di sviluppare la malattia, così come una precedente storia di mononucleosi infettiva. Anche il fumo di sigaretta associato ad anticorpi anti-EBV è un ulteriore elemento di rilievo, poiché un effetto combinato dei due fattori incrementa il rischio di sclerosi multipla, quindi si può dedurre che lo sviluppo della patologia sia un processo multifattoriale.¹³

Per quanto riguarda la mononucleosi infettiva, un'analisi complessiva di quattordici studi ha mostrato che i soggetti con una storia di mononucleosi infettiva presentano un rischio circa 2,3 volte superiore di sviluppare sclerosi multipla. La mononucleosi infettiva, tipicamente espressione sintomatica dell'infezione da EBV in adolescenza o nella prima età adulta, è quindi associata a un aumento del rischio di SM.¹⁴

Recentemente è stata rafforzata l'associazione tra EBV e SM dato che una sierconversione, ovvero il passaggio da uno stato sieronegativo ad uno positivo per EBV, incrementa la probabilità di insorgenza della malattia. Inoltre, anche in questo caso, l'assenza di una storia di mononucleosi non esclude una precedente infezione da EBV.

Pertanto, sebbene le evidenze scientifiche abbiano progressivamente rafforzato il rapporto tra infezione da EBV e sclerosi multipla, è essenziale specificare che il virus deve essere considerato in un contesto di patogenesi multifattoriale, nella quale sono compresi fattori ambientali, predisposizione genetica e alterazioni della risposta immunitaria. Gli studi più recenti hanno comunque consolidato il ruolo dell'EBV tra i principali fattori implicati nell'eziopatogenesi della sclerosi multipla. Una migliore comprensione dei meccanismi attraverso cui agisce potrebbe favorire lo sviluppo di vaccini o strategie antivirali specifiche e di nuove strategie preventive e terapeutiche.¹⁵

1.2.3 VITAMINA D

Tra i vari fattori che contribuiscono all'eziologia della sclerosi multipla, viene presa in considerazione la vitamina D come elemento coinvolto nella modulazione della patologia. Come precedentemente affermato, all'aumentare della distanza dall'equatore tende ad aumentare la prevalenza della malattia e poiché l'esposizione alle radiazioni solari UVB è considerata una fonte di sintesi endogena della vitamina D, è possibile che esista un'associazione tra esposizione solare, stato vitaminico e rischio di SM. La Norvegia viene descritta come un'eccezione parziale, Paese caratterizzato da latitudini elevate e con scarsa esposizione ai raggi solari ma che comunque riesce a mantenere una prevalenza di SM relativamente più bassa rispetto a quanto atteso per la latitudine ipotizzando anche un'attenzione maggiore che viene posta riguardo allo stile di vita sano e alla dieta ricca di pesce. Gli alimenti di origine marina contengono acidi grassi polinsaturi omega-3 e vitamina D e questo suggerisce che la latitudine può non essere l'unica causa di carenza del nutriente con successiva manifestazione della patologia. La vitamina D potrebbe quindi fungere da mediatore dell'effetto ambientale sulla suscettibilità alla SM dato che possiede la capacità di influenzare la risposta immunitaria e regolare i processi infiammatori.¹⁶ Uno studio del 2007 ha preso in considerazione

l'esposizione alla luce solare tramite l'attività fisica, associata ad alcuni fattori dietetici contenenti vitamina D durante il periodo di infanzia e di adolescenza ed è emerso che questi fattori, considerati insieme, sono associati ad una riduzione del rischio di SM e suggeriscono un possibile ruolo protettivo.¹⁷

È importante controllare la concentrazione vitaminica soprattutto durante il periodo dell'adolescenza, perché i livelli sierici di 25(OH)D, principale indicatore dello stato di vitamina D, sembrano particolarmente rilevanti in questa fase, che potrebbe rappresentare un periodo sensibile per il rischio di sviluppo della malattia. Si evidenzia una relazione inversa tra concentrazione sierica e manifestazione della patologia, poiché livelli più elevati di vitamina D sono associati a un rischio inferiore di SM e viceversa. Un adeguato stato vitaminico nelle fasi precoci della vita potrebbe essere associato a un minore rischio di sviluppare sclerosi multipla, anche se è possibile osservare pazienti che prima dell'insorgenza della malattia possedevano valori stabili e successivamente alla manifestazione dei primi sintomi, gli stessi valori diminuivano.¹⁸

Uno studio del 2016 ha posto particolare attenzione a pazienti con sindrome clinicamente isolata (CIS), un primo episodio neurologico suggestivo di demielinizzazione che può precedere una diagnosi di SM. I soggetti presentavano bassi livelli di vitamina D già nelle fasi iniziali della malattia suggerendo che una bassa concentrazione possa precedere la comparsa della patologia e rappresentare quindi più come un fattore di rischio che come una conseguenza della sclerosi multipla.¹⁹ Di conseguenza, una condizione di carenza vitaminica rappresenta un possibile fattore di rischio modificabile. L'alimentazione svolge un ruolo importante in questo contesto perché, attraverso l'assorbimento intestinale che avviene nell'intestino tenue e il trasporto tramite trasportatori di membrana del colesterolo, la vitamina liposolubile tende ad essere assorbita maggiormente in corrispondenza ad un pasto contenente grassi, anche se non è indispensabile.

Nel complesso, un corretto stile di vita, che comprenda un'alimentazione equilibrata e un'adeguata esposizione solare, può contribuire al mantenimento di uno stato vitaminico appropriato. La carenza di vitamina D è dunque associata a un aumento del rischio di sviluppare la patologia e lo stato vitaminico rappresenta un potenziale fattore modificabile.²⁰⁻²¹

1.2.4 OBESITÀ ADOLESCENZIALE

Il Body Mass Index (BMI) è definito dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) come il rapporto tra peso corporeo e il quadrato dell'altezza di un individuo con le seguenti categorie per l'adulto: sottopeso se $< 18,5 \text{ kg/m}^2$, normopeso tra $18,5$ e $24,9 \text{ kg/m}^2$, sovrappeso tra $25,0$ e $29,9 \text{ kg/m}^2$ e obesità se $\geq 30 \text{ kg/m}^2$.²² Un soggetto in condizione di obesità non si caratterizza soltanto per l'accumulo di tessuto adiposo all'interno dell'organismo, ma sviluppa anche uno stato di infiammazione cronica che potrebbe contribuire ai meccanismi coinvolti nella manifestazione di sclerosi multipla. È rilevante tenere sotto osservazione non solo persone di età adulta, ma anche bambini e adolescenti per stabilire se potrebbe essere un fattore di rischio, poiché si trovano in una fase nella quale il sistema immunitario e metabolico sono in via di sviluppo.

Tra i meccanismi attraverso cui l'obesità può influenzare il rischio di SM rientrano la produzione di molecole proinfiammatorie da parte del tessuto adiposo e uno squilibrio tra infiammazione e regolazione immunitaria, oltre a una possibile associazione con bassi livelli di vitamina D. Fattori legati allo stile di vita, quali sedentarietà e alimentazione non equilibrata, insieme alle condizioni socioeconomiche, possono contribuire all'obesità e al rischio di SM.²³

In condizioni di eccesso adiposo, gli adipociti vanno incontro a cambiamenti funzionali, possono diventare disfunzionali e favorire il reclutamento di cellule immunitarie, tra cui macrofagi e neutrofili. Ne deriva uno stato di infiammazione cronica di basso grado, considerato uno dei principali meccanismi di collegamento tra obesità e diverse patologie. I macrofagi svolgono un ruolo rilevante nel mantenimento di questo stato infiammatorio, con aumento della produzione di mediatori pro-infiammatori. Tra i mediatori coinvolti figurano $\text{TNF-}\alpha$, IL-6, IL1 β , MCP e Inos, che possono alterare la segnalazione insulinica e favorire il rilascio di citochine e acidi grassi liberi, alimentando un circolo vizioso, in cui gli adipociti e le cellule immunitarie si influenzano reciprocamente e vanno a danneggiare fegato, muscoli e altri organi.²⁴

Uno studio prospettico recente ha mostrato che un valore elevato di BMI, misurato prima della diagnosi e nelle fasce di età giovanili, è associato a un maggior rischio di SM. Il rischio complessivo è risultato del 53% superiore nei soggetti obesi rispetto a quelli normopeso nella

fascia di età compresa tra i quattordici e ventiquattro anni.²⁵ Tuttavia, è opportuno considerare anche il periodo infantile, poiché in un'età tra i sette e i tredici anni, in particolar modo nel sesso femminile, un eccesso ponderale è stato associato a un aumento del rischio di SM in età adulta.²⁶ Le fasi precoci della vita rappresentano un periodo particolarmente suscettibile, anche se l'età adolescenziale rimane comunque di maggiore rilevanza perché a livello biologico il corpo affronta diversi cambiamenti immunologici, ormonali e nella composizione corporea. Si presenta una probabilità circa raddoppiata in soggetti adolescenti con venti anni di età obesi rispetto ai bambini di dieci anni, considerando anche altri fattori di rischio in comorbidità. Inoltre, chi presenta un eccesso di peso nei primi anni di vita non necessariamente manterrà un eccesso ponderale negli anni successivi; il rischio è inoltre modulato dalla predisposizione genetica, nello specifico la presenza dell'allele HLA-DRB1*15 e l'assenza di HLA-A02, entrambe condizioni associate a un aumento del rischio di sviluppare sclerosi multipla. In conclusione, è opportuno prestare attenzione a entrambe le fasce d'età, nell'ottica della prevenzione e della promozione di uno stile di vita sano.²⁷

1. 3 SINTOMATOLOGIA

1.3.1 LA FATICA

La fatica (fatigue) è uno dei sintomi più frequenti e invalidanti della SM e può avere ripercussioni significative nella vita quotidiana; in particolare, può limitare le attività quotidiane, associarsi a un maggiore rischio di cadute e a dolore, interferire con le funzioni cognitive e determinare limitazioni funzionali e un peggioramento del benessere psicofisico. Non coincide semplicemente con una sensazione di stanchezza, ma comprende una percezione di ridotta energia e di maggiore difficoltà nel sostenere le attività. Può presentare componenti motorie e cognitive, con difficoltà di concentrazione e attenzione durante compiti mentali, associate a ridotta energia percepita e a una maggiore necessità di recupero. È variabile da un individuo all'altro perché è influenzata da diversi fattori, tra cui l'attività fisica, l'esecuzione di compiti mentali dispendiosi e condizioni ambientali.²⁸ La fatigue è dunque un disturbo multifattoriale

associato alla sclerosi multipla e viene distinta dalla faticabilità o *fatigability*, che indica il declino misurabile della performance durante o dopo un compito motorio o cognitivo. La fatica si distingue come una percezione soggettiva e prolungata di stanchezza, mentre la *fatigability* rappresenta una variazione oggettivabile della performance; questa distinzione consente di separare l'esperienza soggettiva di fatica dalla capacità di mantenere la performance durante un compito.²⁹

La fatigue può coesistere con depressione e sonnolenza; uno studio ha analizzato queste condizioni e ne ha evidenziato una parziale sovrapposizione. I soggetti con sonnolenza e alterazione dell'umore riferivano anche fatica in contemporanea e questo sottolinea come nella SM nessuna di queste manifestazioni debba essere considerata isolatamente, ma inserita in un quadro clinico più ampio.³⁰

È possibile valutarla tramite la *Fatigue Severity Scale* (FSS) per stabilire la severità della fatica e la *Modified Fatigue Impact Scale* (MFIS) per valutarne l'impatto sulle componenti fisiche, cognitive e psicosociali. Una meta-analisi del 2025 ha mostrato che almeno quattro settimane di attività fisica possono ridurre la severità e l'impatto della fatica in misura clinicamente rilevante per una persona con sclerosi multipla. Vengono suggeriti almeno centocinquanta minuti in totale a settimana di attività fisica, o in alternativa due allenamenti di tipo aerobico con intensità moderata della durata di dieci o trenta minuti, uniti a due sessioni di allenamento di resistenza a settimana con regolarità come terapia non farmacologica per il miglioramento e il controllo della fatica.³¹

L'allenamento può comprendere varie tipologie di esercizio, come ad esempio esercizi per l'equilibrio e programmi di tipo combinato. Non è necessario lavorare solamente sulla parte aerobica per ottenere benefici, poiché gli esercizi di equilibrio coinvolgono contemporaneamente diversi aspetti motori che richiedono il coinvolgimento integrato di più componenti. In questo caso, è opportuno avere un approccio multidimensionale, poiché interventi sulla componente cognitivo-comportamentale possono influenzare la percezione e la gestione della fatica.³² Anche gli allenamenti di tipo *mind-body* che comprendono, insieme al movimento, concentrazione mentale e respirazione e l'allenamento intervallato ad alta intensità (HIIT) hanno un effetto favorevole, ma un aspetto rilevante è il rapporto dose-risposta: secondo evi-

denze disponibili, un volume di allenamento pari a 240 MET-min a settimana è stato associato a primi benefici, mentre un volume di circa 650 MET-min a settimana è stato associato a benefici più consistenti. La scelta della modalità dell'allenamento dipende dagli obiettivi che si intendono raggiungere. Nel complesso, intensità, volume e tipologia di esercizio devono essere combinati e individualizzati in funzione degli obiettivi clinici per favorire un miglioramento della fatica nelle persone con SM.³³

1.3.2 DEFICIT MOTORI

La sclerosi multipla non è una patologia che si limita a determinare sintomi neurologici, ma si ripercuote a livello funzionale coinvolgendo le varie strutture corporee. Può determinare limitazioni nelle attività quotidiane, nella partecipazione sociale e nell'interazione tra individuo e ambiente. La disabilità può essere descritta secondo il modello multidimensionale dell'International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF). Strumenti quali l'EDSS e il WHO Disability Assessment Schedule 2.0 (WHODAS 2.0) consentono di quantificare aspetti differenti del funzionamento e della disabilità.³⁴

La compromissione della mobilità rappresenta una delle principali manifestazioni della disabilità e può comparire già nelle fasi precoci della patologia, diventando progressivamente più marcata e rendendo talvolta necessario l'utilizzo di ausili o l'assistenza da parte di familiari o caregiver. La difficoltà nel cammino incide sull'autonomia e sulla partecipazione alla vita quotidiana e può limitare la possibilità di svolgere attività fisica e programmi riabilitativi.³⁵

Le lesioni demielinizzanti e neurodegenerative del sistema nervoso centrale possono compromettere le vie coinvolte nel controllo del movimento, dell'equilibrio e della sensibilità, determinando:

- Debolezza muscolare: le lesioni delle vie motorie possono determinare un'inadeguata attivazione degli arti inferiori che può manifestarsi con paresi o ipostenia e determinare difficoltà, ad esempio, nella flessione dell'anca.
- Spasticità: "disturbo del controllo sensomotorio derivante da una patologia del motoneurone superiore. È caratterizzata da iperattività muscolare involontaria,

intermittente o sostenuta, dipendente dalla velocità e dalla lunghezza, durante lo stretching passivo.”³⁶ Il trattamento è multimodale e può includere fisioterapia, stretching, terapia farmacologica e, nei casi indicati, tossina botulinica.

- Disturbi della sensibilità: compromissione della percezione della posizione del corpo nello spazio dovuta ad alterazioni della propriocezione, che possono ridurre la stabilità.
- Atassia e alterazione della coordinazione: difficoltà nella gestione dell'equilibrio e della coordinazione dovute alla compromissione delle strutture cerebellari.
- Disturbi dell'equilibrio: mancato o ridotto controllo posturale che determina instabilità in posizione eretta e durante la deambulazione e può aumentare il rischio di caduta.
- Disturbi visivi: possono interferire con la deambulazione e con l'orientamento nello spazio.
- Fatigue e fatigability: possono interferire con la qualità del cammino e con il mantenimento della performance nel tempo.
- Dolore: limita e modifica il movimento. Può essere un dolore di tipo neuropatico, che si manifesta in seguito a lesioni cutanee, osteoporosi o usura muscoloscheletrica e legato alle conseguenze cognitive ed emotive del dolore.
- Disfunzioni vescicali e intestinali: possono coesistere e compromettere significativamente la qualità della vita e la partecipazione sociale. La presa in carico riabilitativa può contribuire a mantenere mobilità e autonomia e, quando indicato, includere il rinforzo del pavimento pelvico, la coordinazione respiratoria e interventi specifici di rieducazione.

È dunque importante mantenere la capacità deambulatoria del paziente e massimizzare l'indipendenza attraverso interventi fisioterapici basati su programmi di esercizio individualizzati e, in alcuni casi, l'utilizzo di farmaci come la dalfampridina per migliorare la velocità del cammino in pazienti selezionati. L'intervento deve essere precoce per prevenire complicanze

secondarie e favorire il mantenimento della forza e della funzione muscolare. La riabilitazione vestibolare può essere utile per il controllo posturale e, in alcuni casi, può avere effetti sulla fatica. Inoltre, gli esercizi sull'equilibrio che includono un lavoro di rinforzo del core, lo svolgimento di un doppio compito ed esercizi sensoriali, possono contribuire alla prevenzione delle cadute. La stimolazione elettrica funzionale può inoltre essere impiegata, ad esempio nel trattamento del foot drop, con l'obiettivo di migliorare la qualità e l'efficienza del cammino.³⁷

1.3.3 CONSEGUENZE PSICOLOGICHE

La sclerosi multipla non determina soltanto conseguenze di natura neurologica e funzionale, ma si ripercuote anche sulla sfera psicologica degli individui, influenzandone il benessere emotivo e la qualità della vita. Le caratteristiche della patologia possono rappresentare fattori di stress e modificare le capacità di adattamento della persona; in questo contesto, la depressione e l'ansia sono le manifestazioni psicologiche più frequenti associate alla patologia. La prevalenza complessiva stimata è del 30,5% per la depressione e del 22,1% per l'ansia su un totale di circa ottantottomila pazienti, corrispondenti approssimativamente a una persona su tre per la depressione e a una su cinque per l'ansia. La frequenza di questi sintomi suggerisce la necessità di includere la valutazione psicologica nella presa in carico del paziente con SM indipendentemente dalla forma della malattia e dal livello di EDSS.³⁸

All'interno di uno studio del 2020 sono stati valutati altri aspetti come stress, sensazione di perdita di controllo, impotenza e preoccupazione per il futuro. Considerando la patologia secondo una prospettiva multidimensionale, l'ansia e la depressione sono risultate entrambe rilevanti, con un impatto dell'ansia particolarmente rilevante sul benessere e sulla qualità della vita. Le due condizioni possono coesistere e sovrapporsi e sono state associate a diversi fattori individuali e sociali, tra cui età, forma di malattia, livello di istruzione, uso di sostanze e supporto sociale.

La condizione psicologica del paziente viene collegata anche alla percezione del proprio stato di salute e di benessere; infatti, la sensazione dello sforzo durante un'attività non deve essere

interpretata necessariamente come il risultato di una richiesta fisiologica del corpo ma può essere condizionata dal benessere psicologico, dalla percezione di controllo, dalla sintomatologia, dallo stress e dalle aspettative rispetto alle proprie capacità. Nel complesso, la qualità della vita nelle persone con SM risulta influenzata dall'interazione tra fattori fisici, aspetti cognitivi e componenti psicologiche e sociali. Si sottolinea l'importanza di considerare la complessità della patologia che influenza la modalità con cui un individuo affronta ed interpreta le richieste della vita quotidiana e dell'attività fisica.³⁹

1.3.4 DEFICIT COGNITIVI

Le funzioni esecutive comprendono le capacità cognitive necessarie per il raggiungimento degli obiettivi e per l'adattamento all'ambiente e includono la capacità di pianificare, anticipare i risultati e dirigere le risorse in modo consono agli obiettivi. La memoria riguarda l'apprendimento, l'elaborazione, la conservazione e l'evocazione delle informazioni; nei pazienti con sclerosi multipla, possono risultare compromesse diverse componenti della memoria, tra cui la memoria di lavoro, la memoria a breve termine e la memoria a lungo termine. La memoria può essere descritta, in base alla durata e ai processi coinvolti, distinguendo la memoria a breve termine, la memoria a lungo termine e la memoria di lavoro, che consente di mantenere e manipolare temporaneamente le informazioni.

In passato, i deficit cognitivi associati alla sclerosi multipla venivano descritti come predominanti nella fase avanzata della patologia e di natura eterogenea, mentre oggi studi recenti indicano una variabilità di manifestazione sia nelle fasi precoci sia in quelle più avanzate, in relazione all'evoluzione clinica e alla gravità. Gli aspetti compromessi possono riguardare attenzione, apprendimento, abilità visuospatiali, memoria, velocità di elaborazione delle informazioni e funzioni esecutive, che possono contribuire alla disabilità. Inoltre, la depressione può associarsi a una minore velocità di elaborazione delle informazioni e a difficoltà di memoria, mentre la fatica favorisce un maggiore sforzo nel mantenere le informazioni. È quindi necessario intervenire precocemente anche sui vari aspetti della malattia per ritardare la manifestazione di deficit cognitivi, mediante interventi riabilitativi e strategie compensatorie mirate. Attraverso valutazioni neuropsicologiche e tecniche di neuroimaging è possibile rilevare

compromissioni cognitive associate, tra gli altri fattori, alla perdita assonale e al carico lesionale. Tali difficoltà non sempre vengono riferite spontaneamente dai pazienti, anche per possibili discrepanze tra percezione soggettiva e performance oggettiva o perché vengono attribuite a fatica e disabilità motoria.⁴⁰

La compromissione cognitiva si presenta in tutte le forme di SM, anche se con un'intensità differente. Nel complesso, la frequenza e la severità del deficit cognitivo possono aumentare nelle forme progressive, pur con un'ampia variabilità interindividuale.⁴¹ Tra le caratteristiche individuali, età, sesso, variabili cliniche e livello di istruzione possono incidere sulla performance cognitiva. Un livello di istruzione più elevato è stato associato a una maggiore riserva cognitiva, che può contribuire a compensare gli effetti della malattia sulle funzioni cognitive.⁴²

1.4 IL RUOLO DELL'ATTIVITÀ FISICA

Negli anni passati, veniva sconsigliato praticare attività fisica agli individui con sclerosi multipla perché si riteneva che compiere uno sforzo eccessivo potesse aggravare la malattia e causare un peggioramento neurologico. In realtà è stato constatato che può rappresentare un importante strumento nella gestione della SM, poiché non solo è ben tollerato, ma contribuisce alla gestione dei sintomi, alla prevenzione delle complicanze e al mantenimento delle capacità. La fatica, uno dei sintomi più frequenti, può migliorare attraverso l'allenamento aerobico e contro resistenza, tenendo sempre conto delle caratteristiche del soggetto. Inoltre, l'attività fisica può favorire il mantenimento della capacità cardiorespiratoria, della forza muscolare e della mobilità, con possibili effetti positivi anche sul benessere psicologico, sull'umore e sulla qualità della vita. È inoltre crescente l'interesse per gli effetti dell'esercizio fisico sui processi neurobiologici e sulla plasticità neuronale; l'eventuale effetto neuroprotettivo richiede tuttavia un'interpretazione prudente.

È sempre necessario un approccio individualizzato basato sulle compromissioni funzionali e sulla sensibilità al calore. Un ipotetico piano di allenamento per soggetti con disabilità lieve o moderata potrebbe prevedere tra i dieci e i quaranta minuti di attività aerobica eseguita per

due o tre volte alla settimana, associata a esercizi di forza. In pazienti con condizioni più severe, è bene iniziare con un'attività ridotta incrementandone progressivamente volume e intensità, data la disabilità più marcata e la maggiore debolezza muscolare. Durante la pratica è importante prestare attenzione alla gestione della temperatura corporea tramite strategie di raffreddamento, poiché un aumento della temperatura corporea può determinare peggioramenti temporanei di alcuni sintomi.⁴³

Le evidenze attuali non consentono di concludere con certezza che l'attività fisica rallenti la progressione della malattia; tuttavia, l'esercizio può contrastare le conseguenze dell'inattività e contribuire al mantenimento della funzione. L'attività fisica è pertanto riconosciuta come un intervento sicuro e utile, se adeguatamente individualizzato, per il mantenimento delle capacità e la gestione di diversi sintomi.⁴⁴

2. SCOPO DELLO STUDIO

La sclerosi multipla è una malattia infiammatoria, demielinizzante e neurodegenerativa del sistema nervoso centrale. Il danno alla mielina e agli assoni può determinare un'ampia varietà di manifestazioni neurologiche e funzionali. Tra le manifestazioni più frequenti rientrano deficit motori, come alterazioni della deambulazione e dell'equilibrio, e deficit cognitivi, come la riduzione della velocità di elaborazione delle informazioni; tali componenti possono interferire tra loro durante l'esecuzione simultanea di compiti motori e cognitivi.⁴⁵

Lo scopo dello studio è valutare l'accuratezza con cui le persone con sclerosi multipla e i controlli sani stimano la propria performance in compiti cognitivi e motori, sia prima dell'esecuzione della prova (prediction) sia dopo averla completata (postdiction). Per ciascun test vengono quindi considerate la previsione iniziale, la stima post-esecuzione e la performance effettiva, con l'obiettivo di quantificare l'errore o bias della stima rispetto alla prestazione reale e di verificare se l'esperienza diretta del compito modifica la consapevolezza

della propria performance. In questa analisi intermedia vengono inoltre esplorate le associazioni tra gli indici di prediction/postdiction e variabili demografiche, cliniche e psicologiche raccolte nello studio.

3. MATERIALI E METODI

3.1 DISEGNO DELLO STUDIO

Lo studio, attualmente in corso, è stato svolto presso il Servizio di Riabilitazione AISM Liguria ed è promosso dalla Fondazione Italiana Sclerosi Multipla (FISM). Al momento dell'analisi presentata in questa tesi erano disponibili i dati di 14 controlli sani e 32 persone con sclerosi multipla. I partecipanti sono stati valutati individualmente in un'unica sessione della durata di circa un'ora, comprendente scale e questionari, oltre a test cognitivi e motori. Il reclutamento non è ancora concluso; pertanto, i due gruppi non sono stati appaiati e i dati riportati rappresentano un'analisi intermedia dello studio.

3.2 CRITERI DI INCLUSIONE ED ESCLUSIONE

Per la presente analisi intermedia sono stati considerati 14 controlli sani e 32 persone con sclerosi multipla. I criteri di inclusione attualmente riportati per il gruppo con SM comprendono:

- Età ≥ 18 anni
- Tutte le forme di sclerosi multipla (SM-RR, SM-SP, SM-PP)
- Punteggio ≤ 6.5 sulla scala estesa dello stato di disabilità (EDSS)

I criteri di inclusione attualmente riportati per il gruppo di controlli sani comprendono:

- Et  $\geq$ 18 anni
- Nessuna forma di sclerosi multipla

3.3 MISURE DI OUTCOME

Le valutazioni vengono eseguite in un'unica sessione della durata complessiva di circa un'ora. Per ogni compito di performance viene raccolta una stima prima dell'esecuzione (prediction) e una stima dopo il completamento della prova (postdiction), da confrontare con la performance effettivamente ottenuta.

Le misure di outcome utilizzate nello studio comprendono le scale di valutazione e i test cognitivi e motori.

3.3.1 SCALE DI VALUTAZIONE

Nel presente studio vengono utilizzati strumenti che indagano differenti domini clinici, funzionali e soggettivi:

- Disabilit  e misure funzionali: Expanded Disability Status Scale (EDSS), 2-Minutes Walk Test (2MWT), Borg Scale (RPE), Box and Block Test (BBT).
- Funzioni cognitive: Symbol Digit Modalities Test (SDMT), California Verbal Learning Test-II (CVLT-II), Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT).
- Misure self-report di funzione, sintomi e aspetti psicologici: Manual Ability Measure-36 (MAM-36), Multiple Sclerosis Walking Scale-12 (MSWS-12), Perceived Deficits Questionnaire (PDQ), Modified Fatigue Impact Scale (MFIS), Hospital Anxiety and

Depression Scale (HADS), Multidimensional Assessment of Interoceptive Awareness (MAIA), General Self-Efficacy Scale (GSES), Rosenberg Self-Esteem Scale (RSES), Pittsburgh Fatigability Scale (PFS), Locus of control (I-E), Metacognitions Questionnaire 30 (MCQ-30).

L'*Expanded Disability Status Scale (EDSS)* è uno degli strumenti più utilizzati per la valutazione della disabilità correlata alla sclerosi multipla. Pubblicato nel 1983, assegna un punteggio da 0, corrispondente a un esame neurologico normale, a 10, corrispondente al decesso attribuibile alla SM. Si prendono in considerazione otto Sistemi Funzionali (SF); nei punteggi più elevati la deambulazione assume un peso crescente nella determinazione del punteggio finale. Le funzioni valutate sono: visive, del tronco encefalico, piramidali, cerebellari, sensoriali, intestinali/vescicali e cerebrali, ulteriori funzioni neurologiche e la capacità deambulatoria viene valutata percorrendo la massima distanza a piedi senza riposo. Tra i punteggi finali, risulta una compromissione del solo esame neurologico tra 0 e 4, è presente una difficoltà nella deambulazione da 4,5 a 7,5 e l'assenza della capacità deambulatoria sopra 7,5.⁴⁶

Il *2-Minute Walk Test (2MWT)* valuta la capacità di deambulazione attraverso la distanza percorsa in due minuti. Nelle persone con sclerosi multipla il test ha mostrato buone proprietà di affidabilità e validità per la valutazione della capacità di cammino.⁴⁷ Nel protocollo attuale di PERSPECTIVE-MS, per il dominio del cammino è stato utilizzato il 2MWT. Durante la prova il soggetto può utilizzare gli ausili abituali, ma deve essere in grado di camminare senza assistenza fisica di un'altra persona. Prima dell'esecuzione vengono raccolte le stime previsionali previste dal protocollo; al termine vengono raccolte le corrispondenti stime post-esecuzione, che vengono successivamente confrontate con la performance reale.

La *Scala di Borg di percezione dello sforzo (RPE)* è raccomandata per il monitoraggio dell'intensità dell'esercizio in persone con SM. Viene mediata dal contesto, dai sintomi dello sforzo e da fattori psico-fisiologici e quantifica la percezione dello sforzo su una scala da 6 a 20:⁴⁸

Scala di Borg		% FC max	%VO2 max
6	Fatica nulla (seduto)	20%	30%
7	Estremamente leggero (movimento facile)	30%	
8	//	40%	
9	Molto leggero (camminata rilassata)	50%	
10	//	55%	30 – 49%
11	Leggero (riscaldamento blando)	60%	
12	//	65%	50 – 75%
13	Un po' pesante (intensità più impegnativa)	70%	
14	//	75%	75 – 84 %
15	Pesante (intensità impegnativa)	80%	
16	//	85%	
17	Molto pesante (intensità molto impegnativa)	90%	≥85%
18	//	95%	
19	Estremamente pesante (intensità molto alta, difficile da mantenere)	100%	
20	Massimo sforzo (intensità impossibile da mantenere)	ESAURIMENTO	

Figura 4. Scala di Borg 6-20.⁴⁹

La seguente scala è stata associata al test del cammino, prima della partenza viene chiesto al soggetto lo sforzo percepito al momento e la previsione dello sforzo al termine della camminata, al termine del test viene ridomandato il valore della fatica sul momento.

Il *Box and Block test (BBT)* riguarda la funzione dell'arto superiore ed è una misura standardizzata e di facile applicazione in soggetti con SM e va a valutare la destrezza manuale tramite il passaggio di piccoli blocchi colorati da una parte all'altra di un divisorio utilizzando la stessa mano e senza lanciaarli.⁵⁰ Il test viene eseguito per 60 secondi, durante i quali il soggetto cerca di spostare il maggior numero possibile di blocchi. Prima della prova viene chiesto quanti blocchi prevede di spostare e, al termine, quanti ritiene di averne effettivamente spostati.

Il *Symbol Digit Modalities Test (SDMT)* è riconosciuto per valutare il rallentamento dell'elaborazione delle informazioni, problematica comunemente riscontrata nei pazienti con SM. È stato pubblicato per la prima volta nel 1982 e n'è stata riconosciuta una forte validità per quanto riguarda i test cognitivi. È un compito di associazione stimolo-risposta in cui a ciascun simbolo corrisponde un numero, al soggetto viene presentata una pagina con una legenda che associa dei simboli a dei numeri che vanno da 1 a 9, il compito sarà quello di riferire oralmente il numero corretto facendo riferimento al simbolo disegnato. Dopo i primi 10 elementi di prova, il test ha una durata di 90 secondi in cui il soggetto dovrà riferire più numeri corretti possibili.⁵¹ In questo particolare studio, si domanda se l'individuo ha già visto o svolto questo test in passato, quante risposte corrette pensa di dare nel totale del tempo e quante risposte corrette pensa di aver dato al termine della prova.

Il *California Verbal Learning Test-II (CVLT-II)* viene utilizzato per la valutazione dell'apprendimento e della memoria verbale a breve termine, considerando il numero di parole corrette che il soggetto riesce a ricordare in cinque prove totali.⁵² In questo caso, è stata apportata una modifica nella valutazione e viene eseguita su una sola prova contenente sedici parole non semanticamente correlate. Il soggetto non ha limite di tempo e gli viene domandato se ha già svolto questo test e se lo ricorda, quante parole pensa di ricordare sul totale e quante parole dopo il test ha ricordato secondo la sua percezione.

Il *Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT)* è un test di addizione frequentemente utilizzato per stabilire la velocità di elaborazione e le funzioni esecutive nei pazienti con SM. Il compito dei soggetti è quello di ascoltare delle sequenze di cifre mentre riportano continuamente le somme delle ultime due cifre presentate mediante una registrazione, ad esempio, se vengono presentate le cifre "9", "1" e "3", il soggetto dovrebbe rispondere "10" e "4". Si presenta con 61 cifre che consentono di fornire 60 risposte e viene svolto in due prove.⁵³ In questo studio, viene effettuata una sola prova domandando prima al soggetto se conosce già e ricorda il test, quante somme corrette pensa di poter dire su 60 e quante somme pensa di aver detto correttamente dopo il test.

La *Manual Ability Measure-36 (MAM-36)* è una scala utilizzata per valutare la funzione soggettiva degli arti superiori in malattie con la SM, comprende 36 item che indagano la difficoltà percepita nello svolgimento di comuni attività della vita quotidiana che richiedono l'uso

delle mani come mangiare, vestirsi, abbottonare i vestiti, escludendo l'uso di ausili. Ogni voce comprende una scala da 1 (impossibile da eseguire) a 4 (facile da eseguire), includendo anche come possibile risposta lo 0, che indica che i compiti non vengono mai eseguiti. Infine, i punteggi vengono sommati per creare il totale che non può superare la somma di 144.⁵⁴

La *Multiple Sclerosis Walking Scale-12 (MSWS-12)* è un questionario che valuta la percezione della qualità della deambulazione. La deambulazione viene spesso valutata utilizzando l'EDSS, il test del cammino e l'analisi dell'andatura, ma la scala di deambulazione permette di fornire un risultato riferito interamente dal paziente sull'impatto della SM. È costituito da 12 voci che prendono in considerazione le limitazioni alla capacità deambulatoria nelle ultime due settimane con un punteggio che va da 1 (per niente) a 5 (moltissimo) e con un punteggio grezzo massimo di 60. I pazienti che non sono più in grado di camminare sono impossibilitati a compilare il questionario.⁵⁵

Il *Perceived Deficits Questionnaire (PDQ)* è uno strumento che neuropsicologi e neurologi utilizzano come strumento di screening breve, per stabilire se sia necessaria una valutazione più approfondita. È stato sviluppato nello specifico per la SM con lo scopo di misurare il deterioramento cognitivo auto-riferito. È composto da 20 item che riguardano le ultime quattro settimane dei pazienti, ognuno di essi è valutato su una scala da 0 (mai) a 4 (quasi sempre). Il questionario è costituito da quattro sottoscale che identificano: attenzione, memoria retrospettiva, memoria prospettica, pianificazione e organizzazione, che sono domini comunemente compromessi. La combinazione degli item produce un punteggio totale che va da 0 a 80; un punteggio maggiore indica un deterioramento cognitivo più percepito.⁵⁶

La *Modified Fatigue Impact Scale (MFIS)* è una scala di valutazione che misura l'impatto della fatica sulle funzioni cognitive, fisiche e psicosociali. La valutazione della fatica viene solitamente effettuata tramite questionari. L'MFIS riguarda le ultime 4 settimane del soggetto e comprende 21 item con un punteggio da 0 (mai) a 4 (quasi sempre) e, oltre al punteggio totale da 0 a 84, prevede tre sottoscale: la sottoscala fisica di 9 item (4, 6, 7, 10, 13, 14, 17, 20, 21), la sottoscala cognitiva di 10 item (1, 2, 3, 5, 11, 12, 15, 16, 18, 19) e la sottoscala psicosociale di 2 item (8, 9).⁵⁷

L'*Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)* valuta sintomi legati alla depressione e all'ansia tramite quattordici item che contengono sette domande per l'analisi dell'ansia e sette domande sulla depressione.⁵⁸ Ogni item viene valutato con una scala costituita da quattro opzioni di scelta che variano a seconda della domanda. Vengono prese in considerazione le sensazioni percepite nell'ultima settimana prima del test incluso il giorno stesso. Per la valutazione finale vengono calcolati due punteggi distinti per l'ansia e la depressione seguendo una legenda apposita.

Il *Multidimensional Assessment of Interoceptive Awareness (MAIA)* è uno strumento utilizzato per valutare la consapevolezza interocettiva. Il questionario indaga il modo in cui il soggetto percepisce, presta attenzione, interpreta e utilizza le informazioni provenienti dal proprio corpo. L'interocezione è il processo nel quale il sistema nervoso recepisce e integra i segnali dall'organismo come dolore, tensione, modificazioni dello stato fisiologico; nel MAIA si considera il rapporto tra la persona e queste sensazioni. È composto da 32 item, organizzati in 8 scale dimensionali: notare o percepire sensazioni piacevoli o spiacevoli, non distrarsi dalle sensazioni piacevoli o spiacevoli, non preoccuparsi per le sensazioni di disagio, regolare l'attenzione sulle sensazioni corporee, consapevolezza emotiva e delle sensazioni corporee, autoregolazione a stati emotivi o psicologici, ascolto del corpo per comprendere situazioni e orientare il comportamento e fiducia nel proprio corpo e sensazioni.⁵⁹

La *General Self-Efficacy Scale (GSES)* misura l'autoefficacia attraverso un questionario composto da 10 item, valutati su una scala a 4 punti. L'autoefficacia indica la convinzione di poter affrontare efficacemente situazioni e richieste difficili; punteggi più elevati indicano una maggiore autoefficacia percepita e il punteggio totale è compreso tra 10 e 40.⁶⁰

La *Rosenberg Self-Esteem Scale (RSES)* è una scala validata per stabilire il livello di autostima. È autosomministrativa e composta da 10 item la cui somma totale determina un punteggio variabile da 0 a 30. Il soggetto indica il grado d'accordo con ciascuna affermazione. È riportato che i punteggi da 26 a 30 suggeriscono un'elevata autostima, tra 15 e 25 sono nel range di normalità e inferiori a 15 indicano un basso livello di autostima.⁶¹

La *Pittsburgh Fatigability Scale (PFS)* è un questionario autosomministrato per valutare la fatigability percepita. Cerca di comprendere quanto le persone si sentano affaticate fisicamente

e mentalmente dopo lo svolgimento di specifiche attività attraverso 10 item organizzati in due dimensioni separate: fisica e mentale. Si ottengono due punteggi separati che vanno da 0 a 50, più il punteggio è alto e più il livello di faticabilità è maggiore. Vengono riportate attività di cammino, domestiche, lavori all'aperto, guardare la televisione, stare seduti, allenamento di forza, partecipare e organizzare attività sociali, attività fisica ad alta intensità. Ogni item viene valutato su una scala da 0 (nessuna fatica) a 5 (fatica estrema).⁶²

La *Rotter Internal-External Locus of Control Scale* riguarda le convinzioni dell'individuo riguardo al controllo degli eventi e delle conseguenze delle proprie azioni. Un orientamento interno riflette la convinzione che gli esiti dipendano in maggiore misura dalle proprie azioni, mentre un orientamento esterno attribuisce maggiore peso a circostanze esterne, caso o altre persone. Si presenta con 23 item che vengono presi in considerazione per il punteggio finale e 6 item filler per ridurre la trasparenza dello scopo della scala; il soggetto deve selezionare, tra due affermazioni, quella che ritiene più vicina al proprio pensiero. Il punteggio ottenuto consente di descrivere l'orientamento della persona.⁶³

Il *Metacognitions Questionnaire 30 (MCQ-30)* è uno strumento utilizzato per la valutazione degli aspetti metacognitivi, ovvero il modo in cui un soggetto riflette sulle proprie convinzioni relative alla preoccupazione, al controllo dei pensieri, alla memoria e all'attenzione. È composto da trenta item suddivisi in cinque dimensioni, ciascuna composta da sei item. Le sottoscale considerate riguardano: convinzioni positive riguardo alla preoccupazione, convinzioni negative riguardo all'incontrollabilità della preoccupazione, fiducia nelle proprie capacità cognitive, controllo dei pensieri e autoconsapevolezza cognitiva. Il soggetto deve selezionare il grado d'accordo che va da 1 (non sono d'accordo) a 4 (sono completamente/molto d'accordo) nei confronti dell'affermazione riportata. I punteggi vengono poi sommati per ottenere il totale di ogni sottoscala e il punteggio complessivo.⁶⁴

3.4 PROTOCOLLO DI TRATTAMENTO

I soggetti che hanno partecipato allo studio sono stati divisi in due gruppi: pazienti con SM e controlli sani.

La valutazione è stata svolta in un singolo incontro dalla durata di circa 1 ora per ogni soggetto. Il soggetto viene fatto accomodare e prima di iniziare con le scale di valutazione, è stato chiesto ai soggetti: nome, cognome, data di nascita, livello d'istruzione, forma di SM, valore EDSS, data di esordio e di diagnosi della malattia.

In prima linea, la valutazione prevedeva lo svolgimento dei seguenti questionari: Manual Ability Measure-36 (MAM-36), Multiple Sclerosis Walking Scale-12 (MSWS-12), Perceived Deficits Questionnaire (PDQ), Modified Fatigue Impact Scale (MFIS), Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), Multidimensional Assessment of Interoceptive Awareness (MAIA), General Self-Efficacy Scale (GSES), Rosenberg Self-Esteem Scale (RSES), Pittsburgh Fatigability Scale (PFS), Locus of control (I-E), Metacognitions Questionnaire 30 (MCQ-30).

I test cognitivi sono stati svolti dopo i questionari, il Symbol Digit Modalities Test (SDMT) prevede l'associazione di determinati simboli ai numeri da 1 a 9, seguendo la legenda, il soggetto ha novanta secondi in totale per dire a voce più numeri possibili. All'inizio del test viene svolta una simulazione di dieci cifre e in seguito chiesto all'individuo se ha già visto il test e se lo ricorda, quante risposte corrette prevede di dare in totale e quante risposte pensa di aver dato corrette dopo lo svolgimento.

Il California Verbal Learning Test-II è stato svolto in una singola prova contenenti sedici parole in totale e senza limite di tempo; viene domandato al soggetto se ha già svolto il test e se lo ricorda, quante parole prevede di ricordare e quante parole pensa di aver ricordato dopo il test.

Il Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT) prevede, in questo studio, una singola prova con un totale di sessanta somme da dover esprimere a voce, prima di iniziare il test il soggetto

ha svolto una prova di dieci somme come simulazione. Viene chiesto se ha già svolto in passato il test e se lo ricorda, quante somme corrette prevede di fare in totale e quante somme pensa di aver detto correttamente.

Lo score totale dei test cognitivi è dato dalla somma delle risposte corrette date.

I test motori sono stati svolti per ultimi, il soggetto in studio ha svolto per primo il Box and Block utilizzando la mano dominante. Lo spostamento dei blocchi poteva avvenire in ordine casuale e senza lanci, ogni singolo blocco poteva essere lasciato dal lato opposto dopo che la mano e il polso superavano il divisorio. I blocchi mobilitati non dovevano essere di un colore preciso e viene dato un tempo totale di sessanta secondi, si domanda al soggetto quanti blocchi prevede di spostare in totale e quanti blocchi ha spostato dopo il test. Lo score totale è dato dal numero totale dei blocchi passati dal lato opposto regolarmente.

In conclusione, viene svolto il 2-Minutes Walk Test (2MWT) in cui il soggetto viene condotto in un corridoio lungo 18 metri e avrà due minuti di tempo in totale per precorrere più volte possibili la distanza. Prima di iniziare il test viene chiesto se è stato già svolto in passato, se lo ricorda, quanti corridoi pensa di poter percorrere in due minuti e quanto tempo in secondi prevede di impiegare camminando per diciotto metri. Viene associata la scala di Borg con un valore da 6 a 20, domandano prima di iniziare quante fatica viene percepita in quell'istante e quanta ne prevede dopo aver svolto il test. Al termine della prova si domanda nuovamente il valore della fatica, quante volte pensa di aver percorso il corridoio in due minuti e quanto tempo pensa di aver impiegato a percorrere diciotto metri. Lo score del 2MWT si divide in numero totale dei metri percorsi nei due minuti e secondi totali di cammino nei diciotto metri.

4. RISULTATI

4.1 IMPOSTAZIONE DELL'ANALISI E DEFINIZIONE DEGLI OUTCOME

L'analisi aveva come obiettivo principale quello di quantificare l'accuratezza con cui i partecipanti prevedevano la propria performance prima di svolgere i test e verificare se tale accuratezza si modificasse dopo la visione della propria prestazione. Le analisi sono state condotte nel campione complessivo e separatamente nelle persone con sclerosi multipla (SM) e nei controlli sani. Sono state incluse cinque prove per le quali erano disponibili una previsione iniziale, una valutazione successiva alla visione della prestazione e una misura effettiva: Symbol Digit Modalities Test (SDMT), California Verbal Learning Test-II, Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT), 2-Minute Walk Test (2MWT) e Box and Block Test. Il BORG è stato escluso nell'indice pre/post, poiché non disponeva di una valutazione omologa post- visione.

Per descrivere separatamente la direzione e l'entità dello scostamento tra stima e risultato reale sono stati impiegati due indicatori. Il primo, bias percentuale con segno, è stato calcolato come: $\text{Bias (\%)} = [(stima - performance\ effettiva) / performance\ effettiva] \times 100$. Un valore pari a zero corrisponde a una stima perfetta tra previsione e performance, mentre valori negativi indicano sottostima e valori positivi sovrastima. Il secondo indicatore, l'errore assoluto percentuale, è stato calcolato come: $\text{Errore assoluto (\%)} = [|stima - performance\ effettiva| / performance\ effettiva] \times 100$. In questo caso valori più bassi indicano una maggiore accuratezza, indipendentemente dalla direzione dell'errore.

Per ogni partecipante è stato inoltre ricavato un indice globale, calcolato come mediana individuale dei valori percentuali ottenuti nei cinque test. Sono stati calcolati anche indici di dominio: cognitivo, ottenuto da SDMT, California e PASAT e motorio, ottenuto da 2MWT e Box and Block. L'impiego della mediana individuale ha consentito di ridurre il peso di eventuali valori estremi e di integrare in uno stesso indice prove espresse su scale di misura differenti. Considerata la numerosità campionaria, la distribuzione asimmetrica di diversi indici e

la presenza di outlier, le analisi inferenziali principali sono state non parametriche. Le differenze tra pre/post-visione sono stati effettuati con test di Wilcoxon per dati appaiati; i confronti tra SM e controlli e tra maschi e femmine con test di Mann–Whitney U. Le relazioni con età e anni di istruzione mediante coefficiente di Spearman (ρ). Il bias è stato inoltre confrontato con zero tramite Wilcoxon a un campione, per stabilire se la tendenza alla sottostima o sovrastima fosse sistematica. Per i confronti multipli è stata applicata la correzione False Discovery Rate di Benjamini–Hochberg (q-FDR). Oltre ai livelli di significatività sono stati riportati gli effect size rank-biserial (rbc), così da quantificare l'ampiezza delle differenze osservate.

4.2 CARATTERISTICHE DEL CAMPIONE

Il campione analizzato comprendeva un totale di 46 partecipanti: 32 persone con SM (69,6% del campione) e 14 controlli sani (30,4%). Complessivamente erano presenti 32 donne (69,6%) e 14 uomini (30,4%). Nel gruppo SM erano presenti 22 donne (68,8%) e 10 uomini (31,2%); nei controlli 10 donne (71,4%) e 4 uomini (28,6%). La distribuzione per sesso non differiva tra i gruppi (test esatto di Fisher, $p=1,000$).

Considerando l'intero campione, l'età media dell'intero campione era $53,4 \pm 10,4$ anni, con mediana 55,0 [IQR 46,5–59,8]. Le persone con SM erano mediamente più anziane ($55,4 \pm 10,7$ anni; mediana 57,0 [49,0–61,2]) rispetto ai controlli ($48,9 \pm 8,1$ anni; mediana 49,5 [43,5–54,5]). La differenza era significativa sia nominalmente ($p=0,0247$) sia dopo correzione FDR ($q=0,0445$; $rbc=0,422$). Gli anni d'istruzione non differivano significativamente: $14,3 \pm 4,0$ anni nella SM, mediana 13,0 [13,0–16,5], e $15,6 \pm 3,9$ nei controlli, mediana 13,5 [13,0–18,0] ($p=0,256$; $q=0,288$).

Tabella 4.1. Caratteristiche demografiche e performance effettiva nei test. I dati continui sono riportati come media $\pm$ DS e mediana [IQR].

Variabile	Totale media $\pm$ DS	Totale mediana [IQR]	SM media $\pm$ DS	SM mediana [IQR]	Controlli media $\pm$ DS	Controlli mediana [IQR]	p SM vs CO	rbc	q_FDR
Età (anni)	53.4 $\pm$ 10.4	55.0 [46.5; 59.8]	55.4 $\pm$ 10.7	57.0 [49.0; 61.2]	48.9 $\pm$ 8.1	49.5 [43.5; 54.5]	0.025	0.422	0.044
Istruzione (anni)	14.7 $\pm$ 4.0	13.0 [13.0; 18.0]	14.3 $\pm$ 4.0	13.0 [13.0; 16.5]	15.6 $\pm$ 3.9	13.5 [13.0; 18.0]	0.256	- 0.205	0.288
SDMT effettivo	53.2 $\pm$ 16.1	52.0 [43.5; 62.8]	53.6 $\pm$ 18.4	52.0 [41.8; 64.2]	52.4 $\pm$ 9.2	50.5 [49.0; 56.8]	0.784	0.054	0.784
California effettivo	7.7 $\pm$ 2.3	7.0 [6.0; 9.0]	8.0 $\pm$ 2.2	8.0 [6.0; 10.0]	7.0 $\pm$ 2.3	7.0 [5.2; 8.0]	0.159	0.263	0.204
PASAT effettivo	42.2 $\pm$ 14.1	46.5 [29.5; 54.2]	43.9 $\pm$ 14.7	49.0 [32.0; 56.5]	38.3 $\pm$ 12.0	38.0 [28.0; 47.0]	0.129	0.295	0.193
2MWT effettivo (m)	131.0 $\pm$ 46.8	144.0 [108.0; 166.0]	118.9 $\pm$ 48.8	126.0 [90.0; 150.0]	157.9 $\pm$ 28.0	167.5 [147.2; 174.8]	0.005	- 0.535	0.014
Box & Block effettivo	52.3 $\pm$ 13.6	52.5 [44.0; 61.8]	49.2 $\pm$ 13.0	49.5 [42.5; 60.0]	59.5 $\pm$ 12.6	58.5 [53.5; 67.8]	0.019	- 0.442	0.042

Tabella 4.2. Distribuzione del sesso nel campione complessivo e nei due gruppi.

Gruppo	n	F n (%)	M n (%)
Totale	46	32 (69.6%)	14 (30.4%)
SM	32	22 (68.8%)	10 (31.2%)
Controlli	14	10 (71.4%)	4 (28.6%)

L'esame delle performance effettive non evidenziava, dopo correzione FDR, differenze significative tra i gruppi per SDMT, California e PASAT. La distanza percorsa al 2MWT risultava invece inferiore nel gruppo SM (118,9 $\pm$ 48,8 m; mediana 126,0 [90,0–150,0]) rispetto ai controlli (157,9 $\pm$ 28,0 m; mediana 167,5 [147,2–174,8]; p=0,0046; q=0,0137; rbc=-0,535). Anche la performance al Box and Block era inferiore nella SM (49,2 $\pm$ 13,0; mediana 49,5 [42,5–60,0]) rispetto ai controlli (59,5 $\pm$ 12,6; mediana 58,5 [53,5–67,8]; p=0,0186; q=0,0419; rbc=-0,442). Questi risultati documentano una maggiore compromissione motoria media nel gruppo clinico, ma non consentono, da soli, di dedurre una minore accuratezza metacognitiva.

4.3 ETÀ, ISTRUZIONE E SESSO IN RELAZIONE A BIAS ED ERRORE ASSOLUTO

Poiché le persone con SM erano significativamente più anziane dei controlli, è stato verificato se età e istruzione fossero associate agli outcome metacognitivi. Le correlazioni sono state calcolate separatamente nei due gruppi per bias globale ed errore assoluto globale, sia in previsione sia dopo la visione. Nessuna di queste associazioni raggiungeva la significatività statistica, né considerando i p-value nominali né dopo la correzione FDR.

Tabella 4.3. Correlazioni di Spearman tra età/istruzione e bias o errore assoluto globale, separatamente in SM e controlli.

Variabile	Gruppo	Outcome	n	rho Spearman	p	q_FDR
Età	SM	Bias globale pre	32	-0.120	0.511	0.637
Età	SM	Errore assoluto globale pre	32	0.177	0.332	0.637
Età	SM	Bias globale post	32	-0.013	0.945	0.945
Età	SM	Errore assoluto globale post	32	0.231	0.203	0.637
Età	Controlli	Bias globale pre	14	-0.273	0.345	0.637
Età	Controlli	Errore assoluto globale pre	14	0.407	0.148	0.637
Età	Controlli	Bias globale post	14	0.172	0.557	0.637
Età	Controlli	Errore assoluto globale post	14	-0.189	0.517	0.637
Istruzione	SM	Bias globale pre	32	-0.072	0.694	0.925
Istruzione	SM	Errore assoluto globale pre	32	0.011	0.950	0.950
Istruzione	SM	Bias globale post	32	-0.035	0.851	0.950
Istruzione	SM	Errore assoluto globale post	32	-0.160	0.381	0.925
Istruzione	Controlli	Bias globale pre	14	-0.204	0.484	0.925
Istruzione	Controlli	Errore assoluto globale pre	14	0.313	0.276	0.925
Istruzione	Controlli	Bias globale post	14	-0.202	0.489	0.925
Istruzione	Controlli	Errore assoluto globale post	14	0.125	0.670	0.925

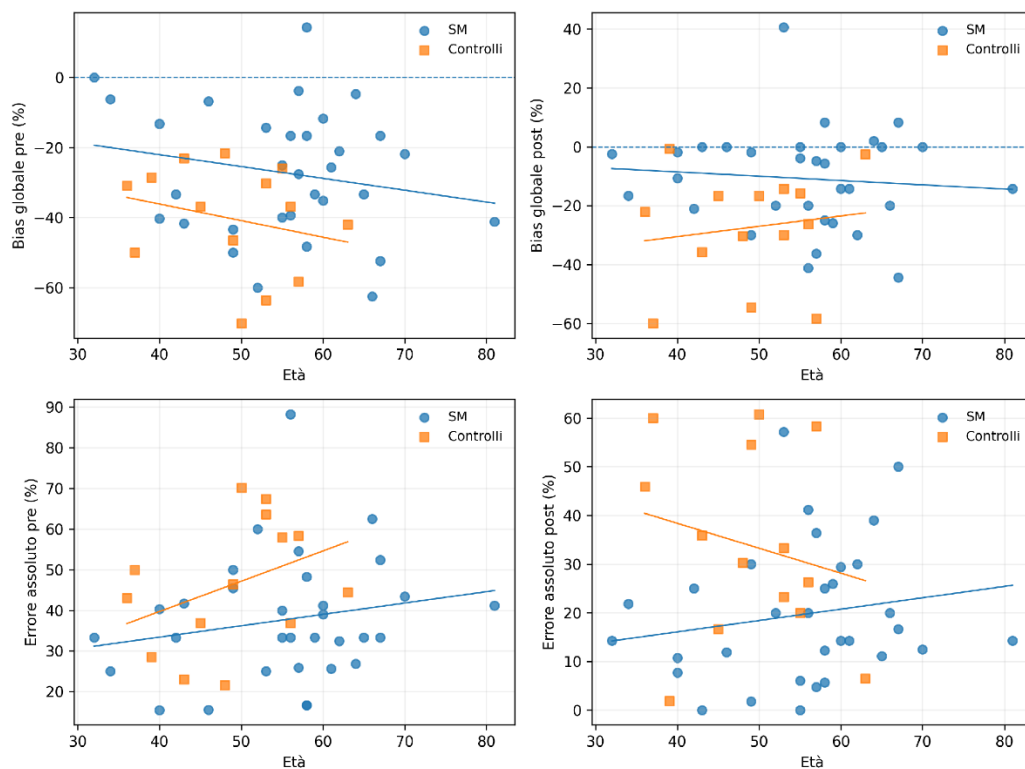


Figura 4.1. Relazione tra età e bias/errore assoluto globale, separatamente per SM e controlli. Le linee sono riportate a scopo descrittivo; l'inferenza è basata su Spearman.

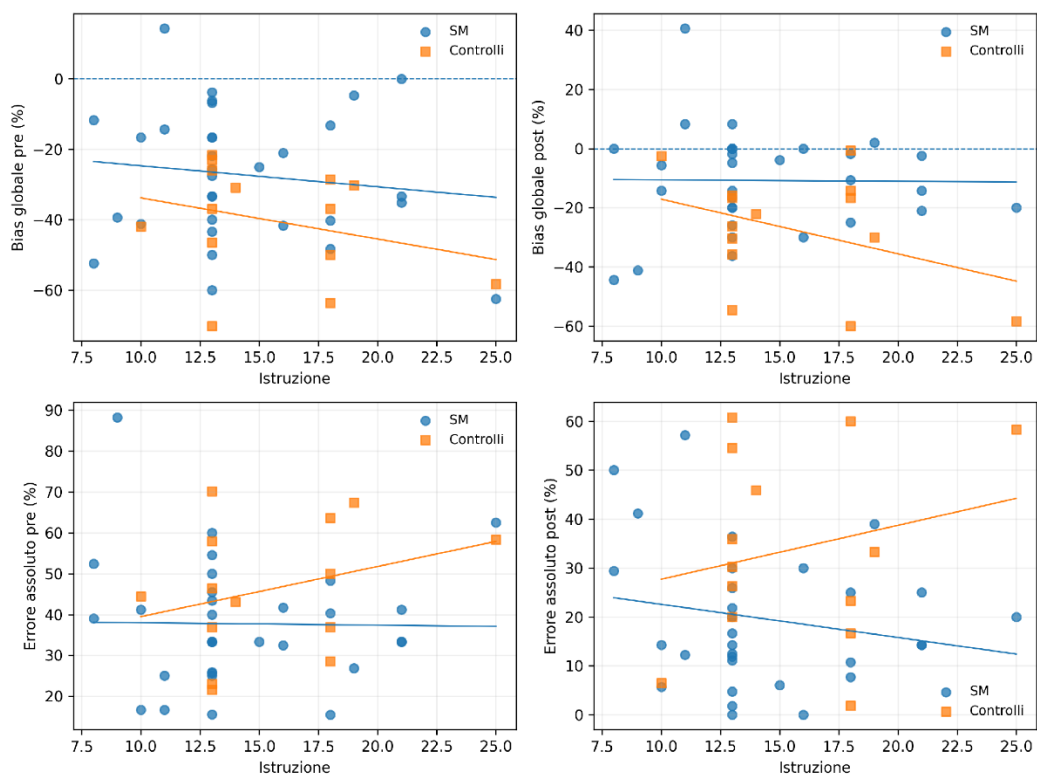


Figura 4.2. Relazione tra anni di istruzione e bias/errore assoluto globale, separatamente per SM e controlli.

Nel gruppo SM, l'età mostrava $\rho=-0,120$ con il bias pre ($p=0,511$), $\rho=0,177$ con l'errore assoluto pre ($p=0,332$), $\rho=-0,013$ con il bias post ($p=0,945$) e $\rho=0,231$ con l'errore assoluto post ($p=0,203$). Nei controlli i coefficienti erano rispettivamente $\rho=-0,273$ ($p=0,345$), $\rho=0,407$ ($p=0,148$), $\rho=0,172$ ($p=0,557$) e $\rho=-0,189$ ($p=0,517$). Anche l'istruzione mostrava correlazioni deboli e non significative in entrambi i gruppi. Questi dati indicano che, all'interno dell'intervallo di età e scolarità del campione, le differenze nell'accuratezza della previsione non risultavano spiegate in modo evidente da tali variabili demografiche.

Sono state inoltre valutate possibili differenze legate al sesso. Nel gruppo SM, le donne mostravano un bias pre-medio di $-29,9 \pm 18,5\%$ (mediana $-33,3$ $[-41,5; -16,7]$) e gli uomini $-21,3 \pm 18,0\%$ (mediana $-17,1$ $[-31,4; -8,0]$), senza differenza significativa ($p=0,138$; $q=0,458$). L'errore assoluto pre era $40,3 \pm 15,9\%$ nelle donne e $32,1 \pm 13,1\%$ negli uomini ($p=0,090$; $q=0,458$). Nel post-visione bias ed errore assoluto risultavano sostanzialmente sovrapponibili. Nei controlli non emergevano differenze significative tra donne e uomini in nessuno degli outcome considerati; tutte le q-FDR erano superiori a 0,45.

Tabella 4.4. Confronto tra donne e uomini per bias ed errore assoluto globale nei due gruppi.

Gruppo	Outcome	n F	F me- dia $\pm$ DS	F mediana [IQR]	n M	M me- dia $\pm$ DS	M mediana [IQR]	U	P	rbc F vs M	q_FDR
SM	Bias globale pre	22	-29.9 ± 18.5	-33.3 $[-41.5; -16.7]$	10	-21.3 ± 18.0	-17.1 $[-31.4; -8.0]$	73.000	0.138	-0.336	0.458
SM	Errore assoluto globale pre	22	40.3 ± 15.9	40.1 $[33.3; 47.6]$	10	32.1 ± 13.1	32.9 $[25.2; 37.6]$	152.000	0.090	0.382	0.458
SM	Bias globale post	22	-10.2 ± 19.4	-5.2 $[-23.8; 0.0]$	10	-12.1 ± 10.5	-14.3 $[-19.2; -2.0]$	119.500	0.713	0.086	0.827
SM	Errore assoluto globale post	22	20.0 ± 16.3	15.5 $[7.2; 29.0]$	10	18.9 ± 7.6	17.1 $[14.3; 24.2]$	100.500	0.714	-0.086	0.827
Controlli	Bias globale pre	10	-41.8 ± 17.1	-36.8 $[-55.4; -30.4]$	4	-36.6 ± 11.3	-35.3 $[-44.0; -27.9]$	17.000	0.723	-0.150	0.827
Controlli	Errore assoluto globale pre	10	46.7 ± 17.6	44.7 $[36.8; 62.3]$	4	45.2 ± 12.4	47.2 $[40.5; 52.0]$	21.000	0.944	0.050	0.944
Controlli	Bias globale post	10	-30.5 ± 15.3	-28.2 $[-34.5; -18.0]$	4	-19.7 ± 27.7	-9.1 $[-26.8; -2.0]$	11.000	0.229	-0.450	0.458
Controlli	Errore assoluto globale post	10	38.5 ± 15.5	34.6 $[27.3; 52.4]$	4	22.1 ± 26.4	13.2 $[5.3; 30.0]$	30.000	0.179	0.500	0.458

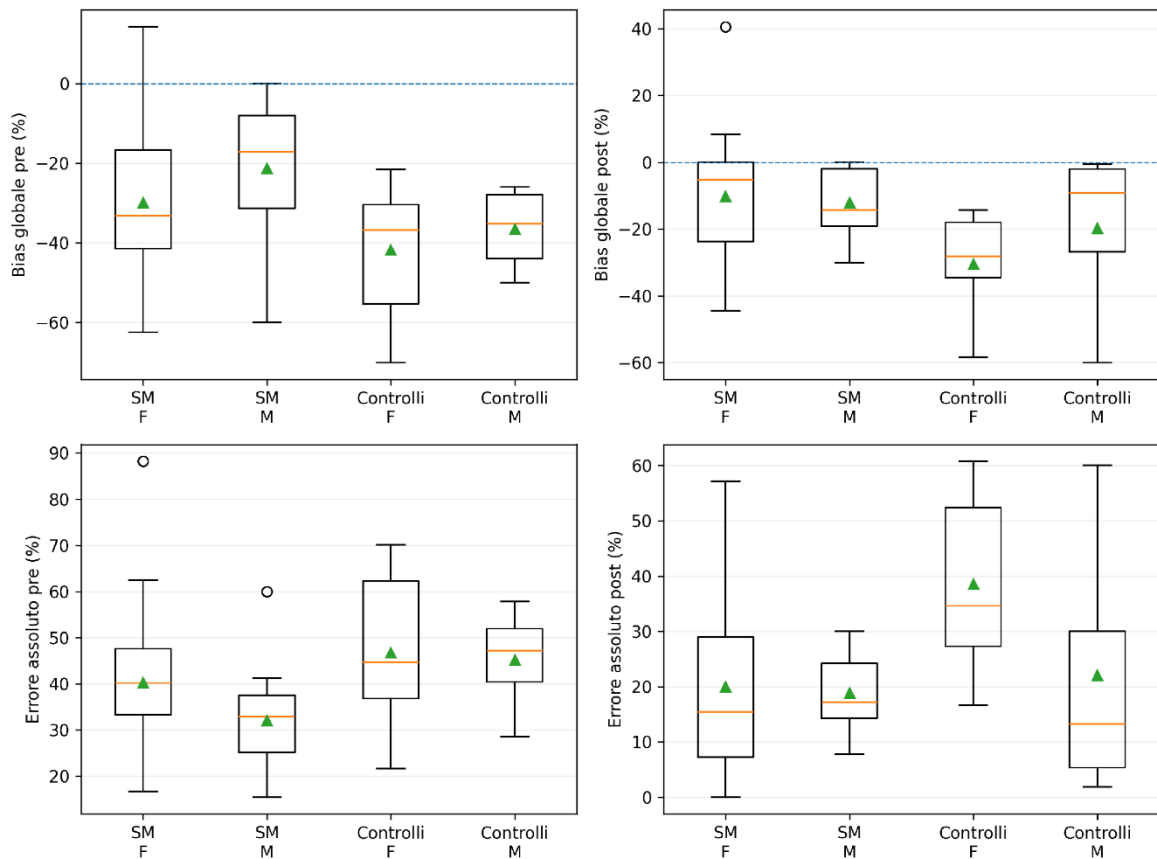


Figura 4. 3. Distribuzione del bias e dell'errore assoluto globale per sesso e gruppo. Il triangolo indica la media; la linea nel box la mediana.

4.4 BIAS GLOBALE: PREVISIONE INIZIALE ED EFFETTO DELLA POST-VISIONE

Prima dell'esecuzione dei test, l'intero campione mostrava una marcata tendenza a sottostimare la propria prestazione. Il bias globale medio pre-visione era $-31,2 \pm 18,5\%$, con mediana $-32,1\%$ [IQR $-41,9$; $-17,8$]. Dopo la visione, il bias medio si riduceva a $-15,9 \pm 19,1\%$, con mediana $-15,0\%$ [$-26,2$; $-1,8$]. Il miglioramento pre/post era significativo al Wilcoxon ($W=131,0$; $p=1,28 \times 10^{-5}$; $q\text{-FDR}=0,000108$), con effect size rank-biserial pari a $0,747$, indicativo di un effetto ampio.

Il confronto del bias rispetto a zero confermava che la sottostima era sistematica sia prima sia dopo la visione nel campione totale: pre-visione $W=7,5$, $p=8,55 \times 10^{-9}$, $q=7,96 \times 10^{-8}$; post-

visione $W=60,0$, $p=2,53 \times 10^{-6}$, $q=7,59 \times 10^{-6}$. Pertanto, la post-visione riduceva marcatamente il bias, ma non lo eliminava completamente a livello globale.

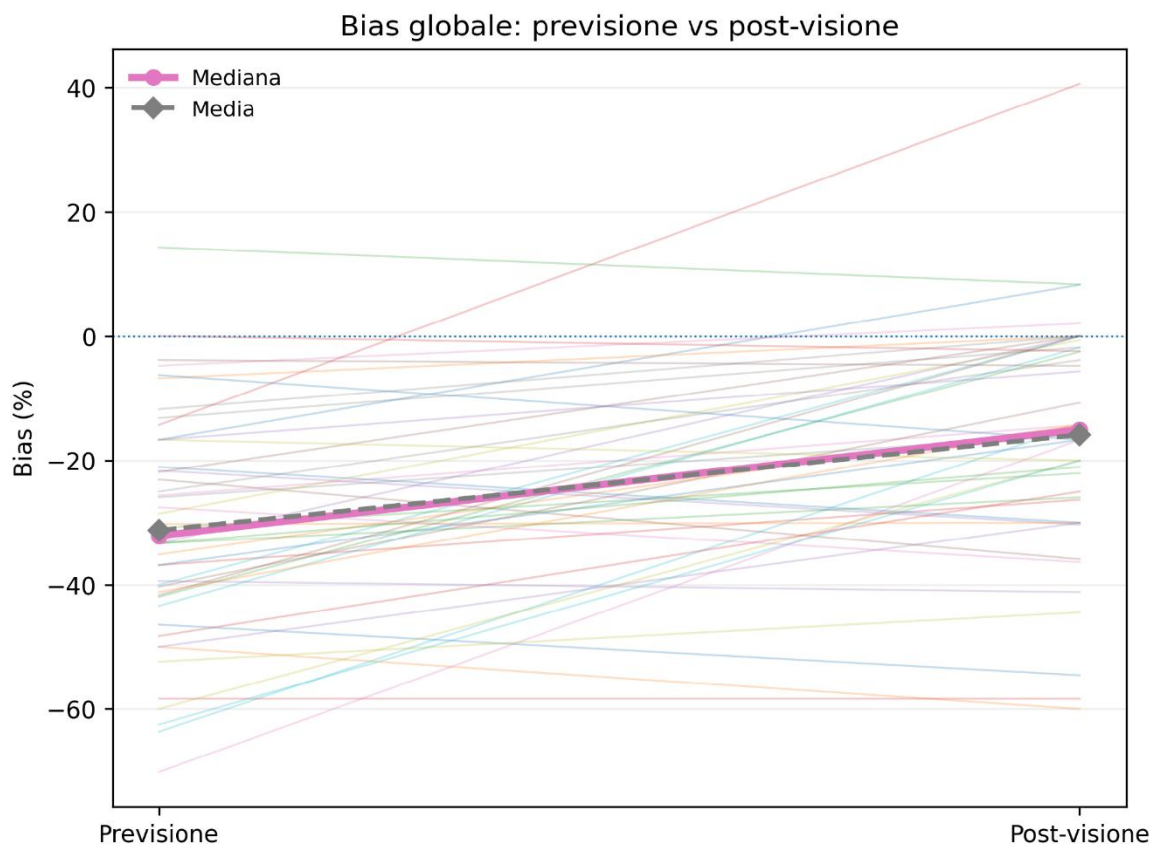


Figura 4. 4. Bias globale individuale pre- e post-visione nel campione complessivo. Le linee sottili rappresentano i singoli partecipanti; sono riportate anche media e mediana di gruppo.

4.5 ERRORE ASSOLUTO GLOBALE: VARIAZIONE DELL'ACCURATEZZA

I risultati relativi all'errore assoluto indicavano che il cambiamento osservato non rifletteva soltanto una variazione nella direzione del bias, ma corrispondeva a un effettivo incremento dell'accuratezza. Nel campione totale l'errore assoluto globale passava da $40,3 \pm 15,9\%$ (mediana $39,5$ [29,6–49,6]) a $24,0 \pm 17,1\%$ (mediana $20,0$ [12,0–32,6]). Il test di Wilcoxon era altamente significativo ($W=109,0$; $p=4,01 \times 10^{-6}$; $q=7,21 \times 10^{-5}$) con $rbc=-0,789$, compatibile con una riduzione di grande ampiezza dell'errore in seguito alla visione.

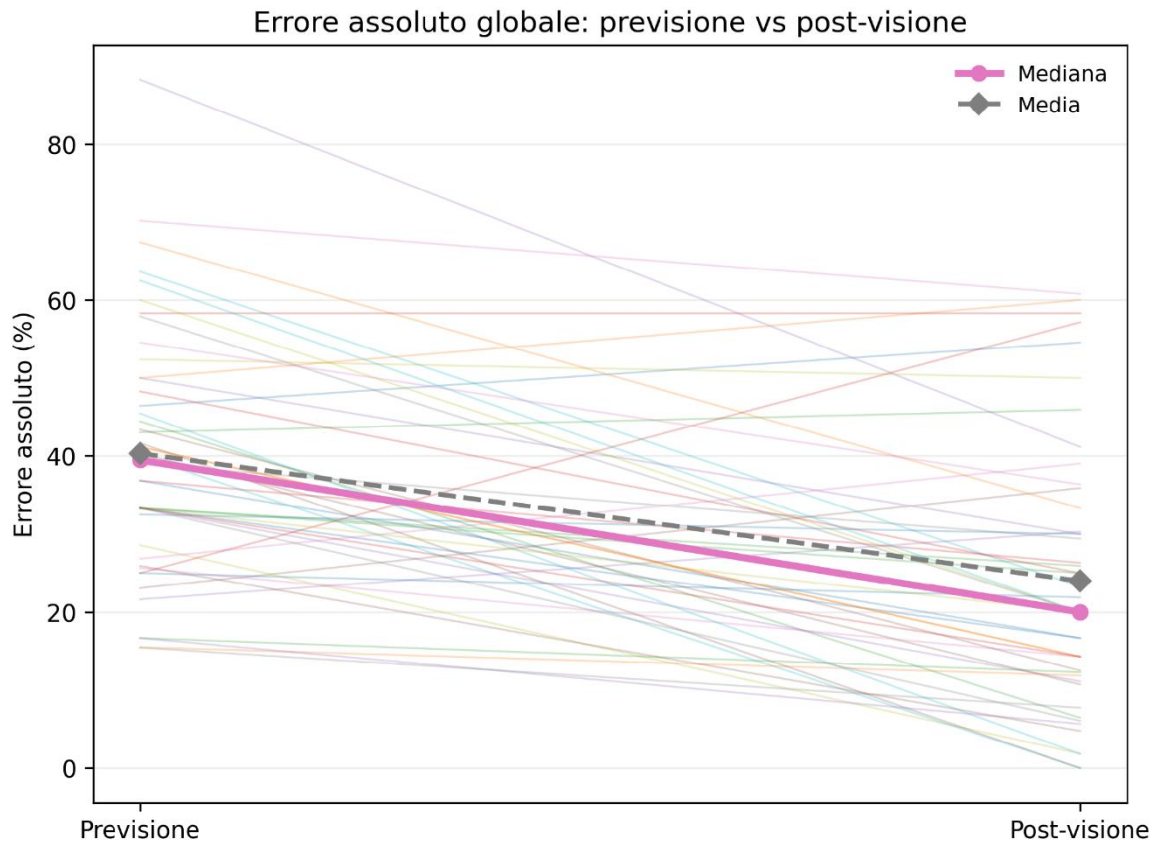


Figura 4. 5. Errore assoluto globale individuale pre- e post-visione nel campione complessivo. Una riduzione indica maggiore accuratezza della stima.

4.6 CONFRONTO TRA PERSONE CON SM E CONTROLLI

Nel gruppo SM il bias globale diminuiva da $-27,2 \pm 18,5\%$ (mediana $-26,6$ $[-40,5; -14,0]$) a $-10,8 \pm 16,9\%$ (mediana $-8,2$ $[-20,3; 0,0]$), con un cambiamento altamente significativo ($W=48,0$; $p=5,37 \times 10^{-5}$; $q=0,000193$; $rbc=0,818$). Nei controlli il bias passava da $-40,3 \pm 15,4\%$ (mediana $-36,8$ $[-49,1; -29,0]$) a $-27,4 \pm 19,1\%$ (mediana $-24,2$ $[-34,5; -16,0]$); il cambiamento mostrava la stessa direzione ma non raggiungeva la significatività convenzionale dopo correzione ($W=18,0$; $p=0,0546$; $q=0,0702$; $rbc=0,604$).

Per l'errore assoluto globale, nel gruppo SM diminuiva da $37,7 \pm 15,4\%$ (mediana $33,3$ $[26,6-43,9]$) a $19,7 \pm 14,1\%$ (mediana $15,5$ $[11,0-26,8]$), con $W=38,0$, $p=2,38 \times 10^{-5}$, $q=0,000108$ e $rbc=-0,856$. Nei controlli l'errore passava da $46,3 \pm 15,8\%$ (mediana $45,4$

[36,8–58,2]) a $33,8 \pm 19,7\%$ (mediana 31,8 [20,8–52,4]); $W=18,0$, $p=0,0546$, $q=0,0702$, $rbc=-0,604$.

Tabella 4.5. Bias ed errore assoluto globale pre/post nel campione totale e nei due gruppi.

Gruppo	Outcome	n	Pre me- dia $\pm$ DS	Pre mediana [IQR]	Post me- dia $\pm$ DS	Post me- diana [IQR]	W	p	rbc pai- red	q_FDR
Tutti	Bias globale	46	-31.2 $\pm$ 18.5	-32.1 [-41.9; -17.8]	-15.9 $\pm$ 19.1	-15.0 [-26.2; - 1.8]	131.000	1.28e- 05	0.747	1.08e- 04
Tutti	Errore asso- luto globale	46	40.3 $\pm$ 15.9	39.5 [29.6; 49.6]	24.0 $\pm$ 17.1	20.0 [12.0; 32.6]	109.000	4.01e- 06	-0.789	7.21e- 05
SM	Bias globale	32	-27.2 $\pm$ 18.5	-26.6 [-40.5; -14.0]	-10.8 $\pm$ 16.9	-8.2 [-20.3; 0.0]	48.000	5.37e- 05	0.818	1.93e- 04
SM	Errore asso- luto globale	32	37.7 $\pm$ 15.4	33.3 [26.6; 43.9]	19.7 $\pm$ 14.1	15.5 [11.0; 26.8]	38.000	2.38e- 05	-0.856	1.08e- 04
Controlli	Bias globale	14	-40.3 $\pm$ 15.4	-36.8 [-49.1; -29.0]	-27.4 $\pm$ 19.1	-24.2 [-34.5; - 16.0]	18.000	0.055	0.604	0.070
Controlli	Errore asso- luto globale	14	46.3 $\pm$ 15.8	45.4 [36.8; 58.2]	33.8 $\pm$ 19.7	31.8 [20.8; 52.4]	18.000	0.055	-0.604	0.070

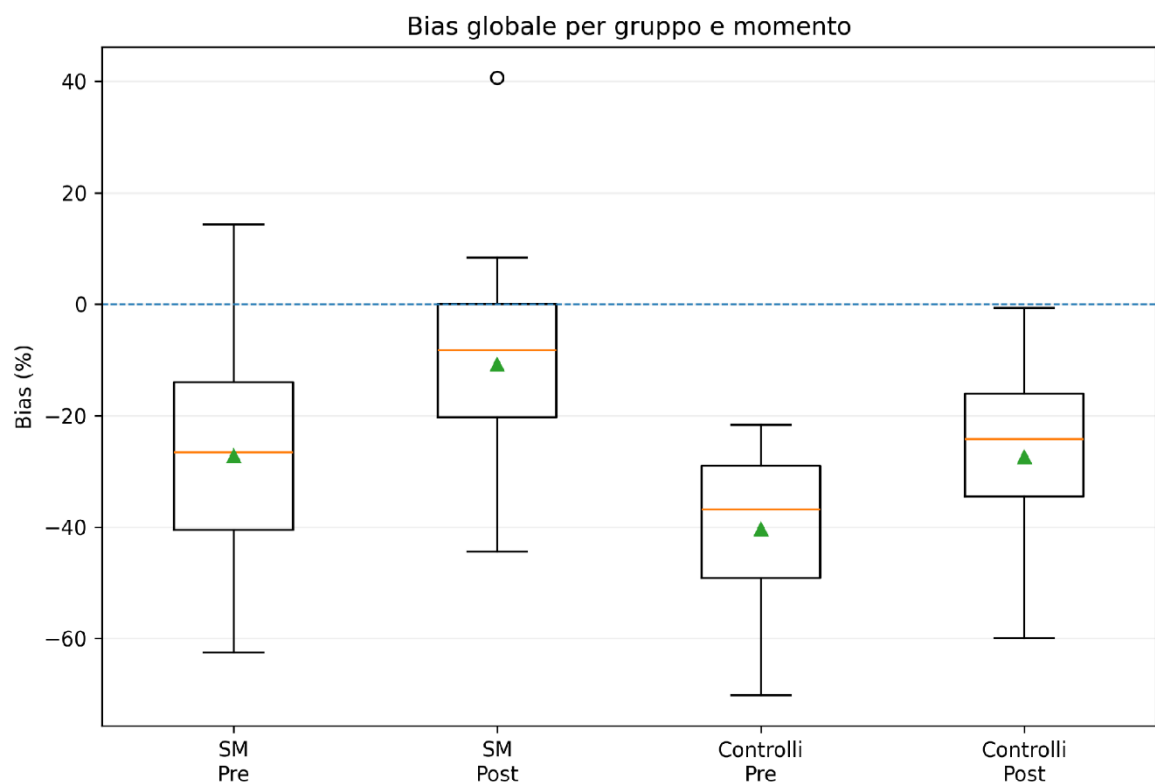


Figura 4. 6. Bias globale per gruppo e momento. Valori negativi indicano sottostima. Nel post-visione il gruppo SM mostra una distribuzione più vicina allo zero rispetto ai controlli.

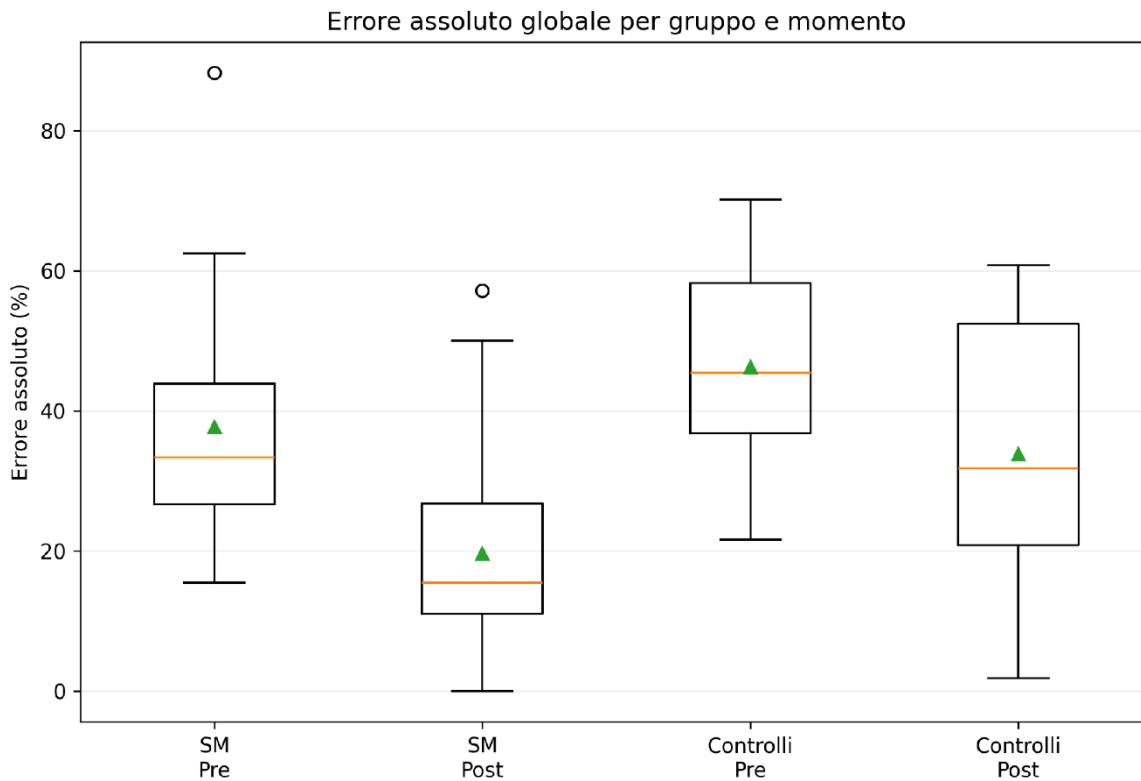


Figura 4. 7. Errore assoluto globale per gruppo e momento. Valori inferiori indicano maggiore accuratezza.

Nel confronto diretto tra gruppi, prima della visione il bias globale risultava meno negativo nella SM rispetto ai controlli ($p=0,0377$), ma questa differenza non sopravviveva alla FDR ($q=0,113$). Dopo la visione, invece, il bias globale risultava significativamente più vicino a zero nella SM ($U=336,5$; $p=0,00740$; $q=0,03698$; $rbc=0,502$). Anche l'errore assoluto globale post era inferiore nella SM ($19,7 \pm 14,1\%$ vs $33,8 \pm 19,7\%$; $p=0,0143$), ma la correzione FDR produceva $q=0,0538$, quindi un risultato al limite della soglia corretta.

Tabella 4.6. Confronto diretto SM vs controlli per bias ed errore assoluto globale.

Outcome	n SM	SM me- dia $\pm$ DS	SM mediana [IQR]	n CO	CO me- dia $\pm$ DS	CO mediana [IQR]	U	p	rbc SM vs CO	q_FDR
Bias globale pre	32	-27.2 $\pm$ 18.5	-26.6 [-40.5; -14.0]	14	-40.3 $\pm$ 15.4	-36.8 [-49.1; -29.0]	311.500	0.038	0.391	0.113
Bias globale post	32	-10.8 $\pm$ 16.9	-8.2 [-20.3; 0.0]	14	-27.4 $\pm$ 19.1	-24.2 [-34.5; -16.0]	336.500	0.007	0.502	0.037

Errore assoluto globale pre	32	37.7 ± 15.4	33.3 [26.6; 43.9]	14	46.3 ± 15.8	45.4 [36.8; 58.2]	147.500	0.069	-0.342	0.148
Errore assoluto globale post	32	19.7 ± 14.1	15.5 [11.0; 26.8]	14	33.8 ± 19.7	31.8 [20.8; 52.4]	121.000	0.014	-0.460	0.054

Per verificare correttamente se i gruppi differissero nell'entità della risposta alla post-visione, senza dedurlo dalla sola significatività dei confronti entro gruppo, è stato analizzato direttamente il change score. Il miglioramento medio dell'errore globale era $18,0 \pm 17,3$ punti percentuali nella SM (mediana 18,6 [7,6–27,9]) e $12,5 \pm 20,0$ nei controlli (mediana 9,9 [-6,8; 32,2]). La differenza tra gruppi non era significativa ($U=271,0$; $p=0,267$; $q=0,334$; $rbc=0,210$). Pertanto, i dati supportano un forte miglioramento nella SM, ma non dimostrano che l'entità del miglioramento sia statisticamente superiore a quella dei controlli.

Tabella 4.7. Confronto del miglioramento pre/post dell'errore assoluto tra SM e controlli.

Miglioramento	SM media±DS	SM mediana [IQR]	CO media±DS	CO mediana [IQR]	U	p	rbc	q_FDR
Errore globale	18.0 ± 17.3	18.6 [7.6; 27.9]	12.5 ± 20.0	9.9 [-6.8; 32.2]	271.000	0.267	0.210	0.334
Errore cognitivo	17.7 ± 18.9	17.4 [4.1; 32.9]	3.7 ± 28.0	6.8 [-8.2; 23.8]	293.000	0.102	0.308	0.160
Errore motorio	17.0 ± 39.1	14.7 [8.6; 40.6]	13.9 ± 22.0	11.3 [0.5; 31.8]	262.500	0.364	0.172	0.397

4.7 ANALISI PER DOMINIO: GLOBALE, COGNITIVO E MOTORIO

L'analisi per dominio ha evidenziato un profilo non uniforme. Nel campione complessivo, il bias cognitivo diminuiva significativamente da $-34,0 \pm 22,5\%$ (mediana -33,3 [-50,0; -15,6]) a $-26,1 \pm 21,4\%$ (mediana -19,2 [-39,8; -12,5]; $p=0,0050$; $q=0,0090$; $rbc=0,503$). Il bias motorio passava da $-11,4 \pm 35,7\%$ a $-0,4 \pm 35,1\%$, ma il cambiamento pre/post non era significativo ($p=0,102$; $q=0,123$). Tuttavia, il confronto con zero mostrava un dato clinicamente informativo: il bias motorio era significativamente negativo prima della prova ($p=0,0173$; $q=0,0222$), ma non differiva più da zero dopo la visione ($p=0,274$; $q=0,308$).

Nel gruppo SM, il bias cognitivo migliorava da $-29,5 \pm 19,8\%$ a $-18,0 \pm 14,5\%$ ($p=0,00238$; $q=0,00476$), mentre il bias motorio passava da $-5,4 \pm 38,5\%$ a $+3,8 \pm 37,4\%$ senza cambiamento significativo ($p=0,399$). In termini di calibrazione rispetto a zero, il bias motorio della

SM non risultava significativamente diverso da zero né pre ($p=0,304$) né post ($p=0,873$), suggerendo una notevole eterogeneità ma assenza di una direzione sistematica. Nei controlli, il bias cognitivo rimaneva pressoché invariato e fortemente negativo ($-44,4 \pm 25,8\%$ pre; $-44,5 \pm 23,6\%$ post; $p=0,638$), mentre il bias motorio mostrava una riduzione numerica da $-25,2 \pm 24,2\%$ a $-10,0 \pm 27,8\%$, con $p=0,0546$ e $q=0,0702$.

L'errore assoluto mostrava un quadro più coerente: nel campione totale diminuivano significativamente sia l'errore cognitivo ($42,3 \pm 22,2\% \rightarrow 28,8 \pm 19,7\%$; $q=0,000197$) sia quello motorio ($42,2 \pm 19,1\% \rightarrow 26,2 \pm 27,9\%$; $q=0,000108$). Nella SM l'errore cognitivo diminuiva da $39,6 \pm 20,7\%$ a $21,9 \pm 13,2\%$ ($q=0,000197$) e quello motorio da $43,1 \pm 21,8\%$ a $26,2 \pm 31,3\%$ ($q=0,000516$). Nei controlli l'errore cognitivo non cambiava significativamente, mentre l'errore motorio diminuiva nominalmente ($p=0,0392$) ma non dopo FDR ($q=0,0642$).

Tabella 4.8. Bias ed errore assoluto globale, cognitivo e motorio: statistiche descrittive e confronto pre/post.

Gruppo	Outcome	n	Pre media±DS	Pre mediana [IQR]	Post media±DS	Post mediana [IQR]	W	p	rbc paired	q_FDR
Tutti	Bias globale	46	-31.2 ± 18.5	-32.1 [-41.9; -17.8]	-15.9 ± 19.1	-15.0 [-26.2; -1.8]	131.000	1.28e-05	0.747	1.08e-04
Tutti	Bias cognitivo	46	-34.0 ± 22.5	-33.3 [-50.0; -15.6]	-26.1 ± 21.4	-19.2 [-39.8; -12.5]	214.000	0.005	0.503	0.009
Tutti	Bias motorio	46	-11.4 ± 35.7	-23.2 [-38.3; 6.0]	-0.4 ± 35.1	-4.3 [-20.4; 10.9]	355.000	0.102	0.283	0.123
Tutti	Errore assoluto globale	46	40.3 ± 15.9	39.5 [29.6; 49.6]	24.0 ± 17.1	20.0 [12.0; 32.6]	109.000	4.01e-06	-0.789	7.21e-05
Tutti	Errore assoluto cognitivo	46	42.3 ± 22.2	41.6 [21.2; 59.9]	28.8 ± 19.7	25.0 [13.5; 41.0]	145.500	7.67e-05	-0.692	1.97e-04
Tutti	Errore assoluto motorio	46	42.2 ± 19.1	39.3 [28.6; 50.2]	26.2 ± 27.9	23.2 [8.7; 31.9]	133.000	2.39e-05	-0.731	1.08e-04
SM	Bias globale	32	-27.2 ± 18.5	-26.6 [-40.5; -14.0]	-10.8 ± 16.9	-8.2 [-20.3; 0.0]	48.000	5.37e-05	0.818	1.93e-04
SM	Bias cognitivo	32	-29.5 ± 19.8	-23.9 [-43.5; -15.2]	-18.0 ± 14.5	-14.3 [-29.6; -11.5]	77.000	0.002	0.646	0.005
SM	Bias motorio	32	-5.4 ± 38.5	-14.2 [-38.2; 18.3]	3.8 ± 37.4	0.0 [-17.7; 15.8]	205.000	0.399	0.173	0.423
SM	Errore assoluto globale	32	37.7 ± 15.4	33.3 [26.6; 43.9]	19.7 ± 14.1	15.5 [11.0; 26.8]	38.000	2.38e-05	-0.856	1.08e-04
SM	Errore assoluto cognitivo	32	39.6 ± 20.7	40.0 [19.8; 50.6]	21.9 ± 13.2	16.7 [12.4; 30.0]	40.000	7.51e-05	-0.828	1.97e-04
SM	Errore assoluto motorio	32	43.1 ± 21.8	40.4 [27.9; 58.8]	26.2 ± 31.3	20.3 [9.5; 28.2]	60.000	2.29e-04	-0.758	5.16e-04
Controlli	Bias globale	14	-40.3 ± 15.4	-36.8 [-49.1; -29.0]	-27.4 ± 19.1	-24.2 [-34.5; -16.0]	18.000	0.055	0.604	0.070
Controlli	Bias cognitivo	14	-44.4 ± 25.8	-48.2 [-63.5; -26.6]	-44.5 ± 23.6	-45.2 [-60.6; -28.1]	33.000	0.638	0.154	0.638
Controlli	Bias motorio	14	-25.2 ± 24.2	-32.6 [-38.4; -21.9]	-10.0 ± 27.8	-13.2 [-30.6; 0.8]	18.000	0.055	0.604	0.070
Controlli	Errore assoluto globale	14	46.3 ± 15.8	45.4 [36.8; 58.2]	33.8 ± 19.7	31.8 [20.8; 52.4]	18.000	0.055	-0.604	0.070
Controlli	Errore assoluto cognitivo	14	48.4 ± 25.1	58.5 [33.0; 63.7]	44.6 ± 23.4	45.2 [28.1; 60.6]	28.000	0.221	-0.385	0.249
Controlli	Errore assoluto motorio	14	40.2 ± 11.4	38.1 [34.0; 46.9]	26.3 ± 19.1	28.9 [8.8; 33.2]	16.000	0.039	-0.648	0.064

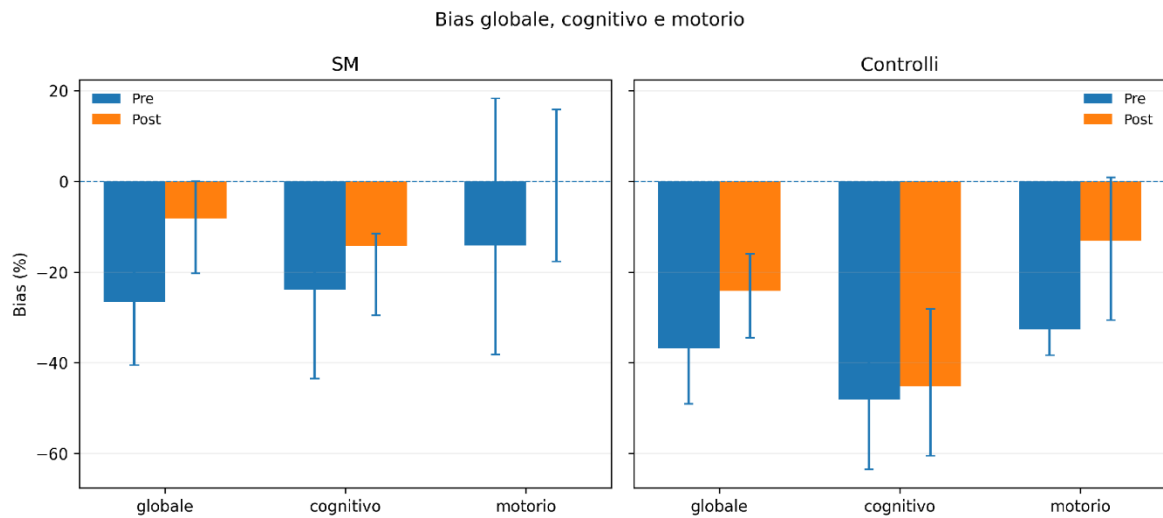


Figura 4. 8. Bias globale, cognitivo e motorio, prima e dopo la visione, separatamente per SM e controlli.

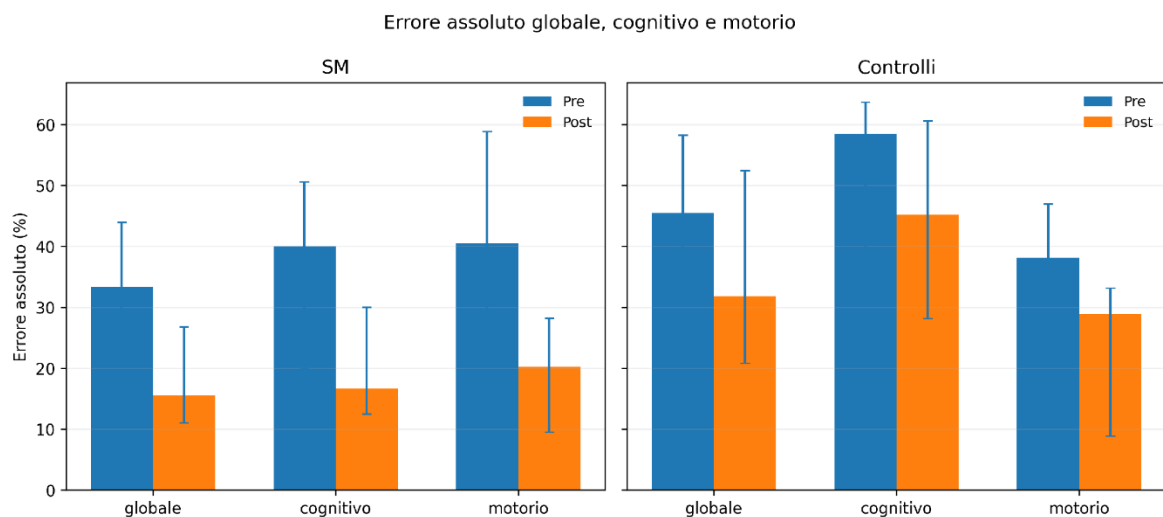


Figura 4. 9. Errore assoluto globale, cognitivo e motorio, prima e dopo la visione, separatamente per SM e controlli.

Il confronto diretto tra SM e controlli mostrava il risultato più consistente nel dominio cognitivo dopo la visione. Il bias cognitivo era $-18,0 \pm 14,5\%$ nella SM contro $-44,5 \pm 23,6\%$ nei controlli ($U=374,5$; $p=0,000341$; $q=0,00511$; $rbc=0,672$) e l'errore assoluto cognitivo post era $21,9 \pm 13,2\%$ nella SM contro $44,6 \pm 23,4\%$ nei controlli ($U=88,5$; $p=0,00127$; $q=0,00950$; $rbc=-0,605$). Nel dominio motorio non emergevano differenze significative tra i gruppi. La principale divergenza osservata dopo la visione riguardava quindi l'autovalutazione delle prestazioni cognitive, più che di quelle motorie.

4.8 ANALISI PER SINGOLO TEST

L'analisi delle singole prove è stata effettuata per comprendere quali test contribuissero maggiormente all'andamento globale. Nel campione totale, l'errore assoluto diminuiva in tutti i test, ma la robustezza statistica cambiava. Per SDMT la riduzione passava da $40,6 \pm 27,0\%$ a $33,1 \pm 23,3\%$ ($p=0,0202$; $q=0,0558$), quindi nominalmente significativa ma non dopo FDR. Per la prova California diminuiva da $37,7 \pm 37,2\%$ a $15,4 \pm 14,0\%$ ($p=9,99 \times 10^{-5}$; $q=0,00359$; $rbc=-0,754$). Per PASAT diminuiva da $51,3 \pm 27,1\%$ a $41,5 \pm 28,8\%$ ($p=0,0305$; $q=0,0780$). Per il 2MWT diminuiva da $43,8 \pm 35,4\%$ a $29,3 \pm 45,8\%$ ($p=0,0121$; $q=0,0491$). Per Box and Block diminuiva da $39,7 \pm 26,9\%$ a $22,8 \pm 22,7\%$ ($p=0,000604$; $q=0,00725$).

Nel gruppo SM le riduzioni dell'errore assoluto dopo la visione risultavano significative dopo correzione in tutte e cinque le prove: SDMT ($35,6 \pm 24,5\% \rightarrow 27,0 \pm 22,4\%$; $q=0,0491$), California ($40,6 \pm 41,8\% \rightarrow 14,2 \pm 12,6\%$; $q=0,00725$), PASAT ($46,3 \pm 25,8\% \rightarrow 31,8 \pm 23,8\%$; $q=0,0491$), 2MWT ($46,8 \pm 39,5\% \rightarrow 28,1 \pm 51,1\%$; $q=0,0491$) e Box and Block ($38,2 \pm 29,3\% \rightarrow 23,7 \pm 23,4\%$; $q=0,0491$). Nei controlli, invece, l'unico test con miglioramento FDR-significativo era Box and Block: errore assoluto pari a $43,2 \pm 20,7\%$ pre e $20,7 \pm 21,6\%$ post ($p=0,0164$; $q=0,0491$).

L'andamento del bias con segno era più eterogeneo. Nel campione totale il Box and Block mostrava una riduzione significativa della sottostima ($-26,0 \pm 40,5\% \rightarrow -8,3 \pm 31,2\%$; $q=0,0160$). Nel gruppo SM, PASAT e Box and Block evidenziavano un miglioramento nominale del bias, ma non mantenevano la significatività FDR. Nei controlli, al contrario, il Box and Block mostrava una riduzione significativa del bias ($-43,2 \pm 20,7\% \rightarrow -20,7 \pm 21,6\%$; $q=0,0491$), mentre PASAT rimaneva fortemente sottostimato anche dopo la visione.

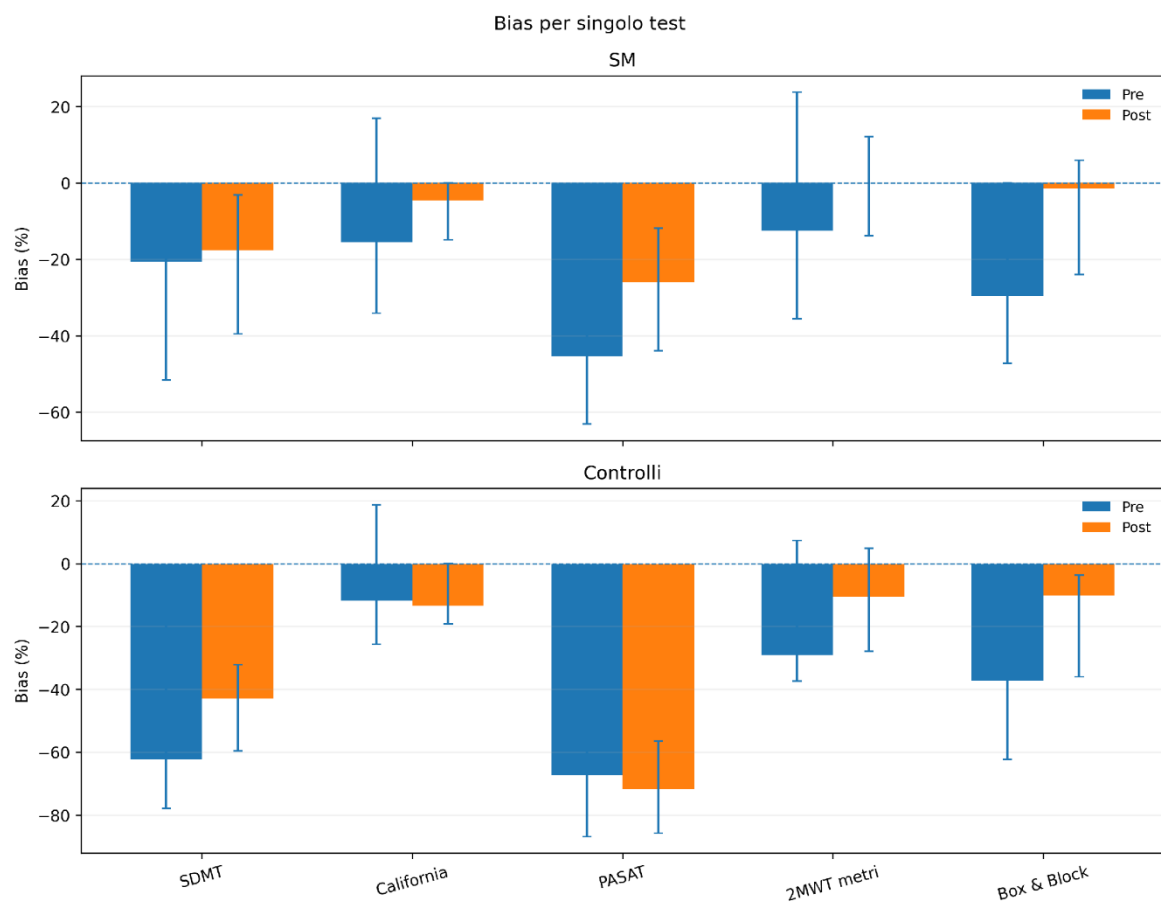


Figura 4. 10. Bias percentuale pre e post per ciascun test, separatamente nella SM e nei controlli. Le barre rappresentano le medie con variabilità; valori negativi indicano sottostima.

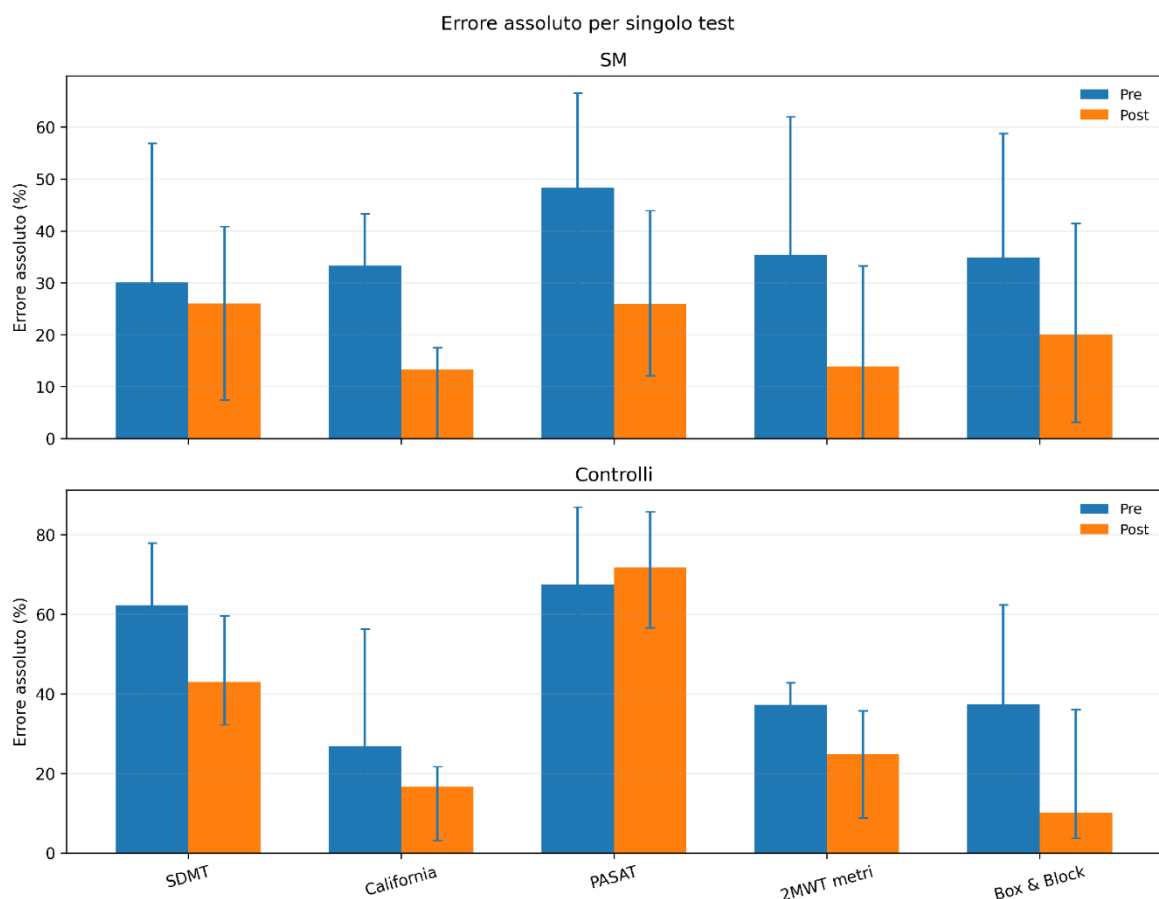


Figura 4. 11. Errore assoluto percentuale pre e post per ciascun test, separatamente nella SM e nei controlli. Valori inferiori indicano maggiore accuratezza.

Tabella 4.9. Analisi test-specifica pre/post nel campione complessivo.

Gruppo	Test	Metrica	n	Pre me- dia±DS	Pre mediana [IQR]	Post me- dia±DS	Post mediana [IQR]	W	p	rbc pai- red	q_FDR
Tutti	SDMT	Bias	46	-32.2 ± 36.7	-30.1 [-62.0; -13.9]	-28.5 ± 28.8	-30.0 [-48.8; -6.9]	265.000	0.192	0.246	0.329
Tutti	SDMT	Errore as- soluta	46	40.6 ± 27.0	40.0 [16.7; 63.8]	33.1 ± 23.3	31.1 [13.0; 48.8]	197.500	0.020	-0.438	0.056
Tutti	California	Bias	46	0.8 ± 53.2	-14.3 [-32.1; 22.3]	-6.7 ± 19.8	-10.8 [-16.7; 0.0]	319.000	0.826	-0.042	0.901
Tutti	California	Errore as- soluta	46	37.7 ± 37.2	28.6 [14.3; 48.6]	15.4 ± 14.0	14.3 [0.0; 20.0]	77.500	9.99e-05	-0.754	0.004
Tutti	PASAT	Bias	44	-46.9 ± 34.2	-52.4 [-69.7; -25.9]	-40.2 ± 30.6	-36.1 [-67.0; -14.2]	257.000	0.063	0.341	0.127
Tutti	PASAT	Errore as- soluta	44	51.3 ± 27.1	53.0 [25.9; 71.7]	41.5 ± 28.8	36.1 [16.2; 67.0]	235.000	0.031	-0.397	0.078
Tutti	2MWT metri	Bias	44	3.1 ± 56.6	-25.0 [-37.0; 21.2]	7.2 ± 54.1	0.0 [-21.2; 9.6]	368.000	0.759	0.056	0.854
Tutti	2MWT metri	Errore as- soluta	44	43.8 ± 35.4	36.8 [25.0; 54.7]	29.3 ± 45.8	19.8 [2.0; 33.3]	197.500	0.012	-0.467	0.049
Tutti	Box & Block	Bias	46	-26.0 ± 40.5	-31.8 [-57.9; -13.4]	-8.3 ± 31.2	-4.8 [-31.6; 0.0]	155.000	0.002	0.582	0.016
Tutti	Box & Block	Errore as- soluta	46	39.7 ± 26.9	35.2 [20.9; 59.6]	22.8 ± 22.7	15.2 [3.0; 40.1]	134.000	6.04e-04	-0.638	0.007

Tabella 4.10. Analisi test-specifica pre/post nelle persone con SM.

Gruppo	Test	Metrica	n	Pre me- dia±DS	Pre mediana [IQR]	Post me- dia±DS	Post mediana [IQR]	W	p	rbc pai- red	q_FDR
SM	SDMT	Bias	32	-25.2 ± 35.4	-20.6 [-51.6; - 10.7]	-22.1 ± 27.4	-17.7 [-39.6; - 3.1]	140.500	0.374	0.199	0.561
SM	SDMT	Errore as- soluta	32	35.6 ± 24.5	30.1 [15.6; 56.8]	27.0 ± 22.4	26.0 [7.4; 40.8]	78.000	0.013	-0.556	0.049
SM	California	Bias	32	1.4 ± 58.7	-15.5 [-34.1; 17.0]	-5.0 ± 18.5	-4.5 [-14.9; 0.0]	159.500	0.684	0.091	0.821
SM	California	Errore as- soluta	32	40.6 ± 41.8	33.3 [16.1; 43.3]	14.2 ± 12.6	13.4 [0.0; 17.5]	31.500	4.23e- 04	-0.806	0.007
SM	PASAT	Bias	31	-40.1 ± 34.9	-45.5 [-63.2; - 20.3]	-30.0 ± 26.0	-25.9 [-43.9; - 11.9]	121.500	0.038	0.441	0.085
SM	PASAT	Errore as- soluta	31	46.3 ± 25.8	48.3 [23.3; 66.5]	31.8 ± 23.8	25.9 [12.1; 43.9]	103.500	0.014	-0.524	0.049
SM	2MWT metri	Bias	30	7.8 ± 61.3	-12.5 [-35.6; 23.8]	10.2 ± 57.7	0.0 [-13.8; 12.2]	199.000	0.927	-0.020	0.945
SM	2MWT metri	Errore as- soluta	30	46.8 ± 39.5	35.4 [25.0; 62.0]	28.1 ± 51.1	13.9 [0.0; 33.2]	78.500	0.008	-0.585	0.049
SM	Box & Block	Bias	32	-18.5 ± 44.9	-29.7 [-47.2; 0.0]	-2.9 ± 33.4	-1.4 [-23.9; 5.9]	100.000	0.032	0.471	0.078
SM	Box & Block	Errore as- soluta	32	38.2 ± 29.3	34.8 [17.0; 58.8]	23.7 ± 23.4	20.0 [3.1; 41.4]	86.000	0.013	-0.545	0.049

Tabella 4.11. Analisi test-specifica pre/post nei controlli.

Gruppo	Test	Metrica	n	Pre me- dia±DS	Pre mediana [IQR]	Post me- dia±DS	Post mediana [IQR]	W	p	rbc pai- red	q_FDR
Con- trolli	SDMT	Bias	14	-48.2 ± 35.8	-62.2 [-77.9; - 18.8]	-43.3 ± 27.2	-43.0 [-59.6; - 32.2]	23.000	0.374	0.303	0.561
Con- trolli	SDMT	Errore as- soluta	14	51.8 ± 29.8	62.2 [19.0; 77.9]	46.9 ± 19.9	43.0 [32.2; 59.6]	26.000	0.534	-0.212	0.686
Con- trolli	California	Bias	14	-0.6 ± 39.8	-11.8 [-25.6; 18.8]	-10.5 ± 22.9	-13.4 [-19.2; 0.0]	17.000	0.284	-0.382	0.465
Con- trolli	California	Errore as- soluta	14	30.8 ± 23.6	26.8 [12.9; 56.2]	18.1 ± 17.0	16.7 [3.1; 21.7]	10.000	0.074	-0.636	0.141
Con- trolli	PASAT	Bias	13	-63.1 ± 27.3	-67.4 [-86.8; - 53.7]	-64.5 ± 27.6	-71.7 [-85.7; - 56.5]	26.500	0.945	0.036	0.945
Con- trolli	PASAT	Errore as- soluta	13	63.1 ± 27.3	67.4 [53.7; 86.8]	64.8 ± 26.9	71.7 [56.5; 85.7]	26.500	0.945	-0.036	0.945
Con- trolli	2MWT metri	Bias	14	-7.1 ± 45.1	-29.1 [-37.3; 7.3]	0.7 ± 46.8	-10.5 [-27.9; 4.8]	26.000	0.534	0.212	0.686
Con- trolli	2MWT metri	Errore as- soluta	14	37.2 ± 24.3	37.2 [28.8; 42.8]	31.9 ± 33.2	24.8 [8.8; 35.6]	27.000	0.594	-0.182	0.737
Con- trolli	Box & Block	Bias	14	-43.2 ± 20.7	-37.3 [-62.3; - 28.6]	-20.7 ± 21.6	-10.1 [-36.0; - 3.6]	6.000	0.016	0.818	0.049
Con- trolli	Box & Block	Errore as- soluta	14	43.2 ± 20.7	37.3 [28.6; 62.3]	20.7 ± 21.6	10.1 [3.6; 36.0]	6.000	0.016	-0.818	0.049

Tabella 4.12. Confronto SM vs controlli per ciascun test, metrica e momento.

Test	Metrica	Mo- mento	n SM	SM me- dia±DS	SM mediana [IQR]	n CO	CO me- dia±DS	CO mediana [IQR]	U	p	rbc SM vs CO	q_FDR
SDMT	Bias	Pre	32	-25.2 ± 35.4	-20.6 [-51.6; - 10.7]	14	-48.2 ± 35.8	-62.2 [-77.9; - 18.8]	311.000	0.039	0.388	0.145
SDMT	Bias	Post	32	-22.1 ± 27.4	-17.7 [-39.6; - 3.1]	14	-43.3 ± 27.2	-43.0 [-59.6; - 32.2]	329.000	0.013	0.469	0.082
SDMT	Errore as- soluta	Pre	32	35.6 ± 24.5	30.1 [15.6; 56.8]	14	51.8 ± 29.8	62.2 [19.0; 77.9]	145.000	0.061	-0.353	0.158
SDMT	Errore as- soluta	Post	32	27.0 ± 22.4	26.0 [7.4; 40.8]	14	46.9 ± 19.9	43.0 [32.2; 59.6]	112.000	0.008	-0.500	0.067
California	Bias	Pre	32	1.4 ± 58.7	-15.5 [-34.1; 17.0]	14	-0.6 ± 39.8	-11.8 [-25.6; 18.8]	200.500	0.583	-0.105	0.664
California	Bias	Post	32	-5.0 ± 18.5	-4.5 [-14.9; 0.0]	14	-10.5 ± 22.9	-13.4 [-19.2; 0.0]	258.500	0.411	0.154	0.649
California	Errore as- soluta	Pre	32	40.6 ± 41.8	33.3 [16.1; 43.3]	14	30.8 ± 23.6	26.8 [12.9; 56.2]	248.500	0.566	0.109	0.664
California	Errore as- soluta	Post	32	14.2 ± 12.6	13.4 [0.0; 17.5]	14	18.1 ± 17.0	16.7 [3.1; 21.7]	187.500	0.384	-0.163	0.649
PASAT	Bias	Pre	31	-40.1 ± 34.9	-45.5 [-63.2; - 20.3]	13	-63.1 ± 27.3	-67.4 [-86.8; - 53.7]	287.500	0.028	0.427	0.137
PASAT	Bias	Post	31	-30.0 ± 26.0	-25.9 [-43.9; - 11.9]	13	-64.5 ± 27.6	-71.7 [-85.7; - 56.5]	329.500	0.001	0.635	0.013
PASAT	Errore as- soluta	Pre	31	46.3 ± 25.8	48.3 [23.3; 66.5]	13	63.1 ± 27.3	67.4 [53.7; 86.8]	125.500	0.052	-0.377	0.152

PASAT	Errore assoluto	Post	31	31.8 ± 23.8	25.9 [12.1; 43.9]	13	64.8 ± 26.9	71.7 [56.5; 85.7]	70.500	7.85e-04	-0.650	0.013
2MWT metri	Bias	Pre	30	7.8 ± 61.3	-12.5 [-35.6; 23.8]	14	-7.1 ± 45.1	-29.1 [-37.3; 7.3]	240.500	0.449	0.145	0.649
2MWT metri	Bias	Post	30	10.2 ± 57.7	0.0 [-13.8; 12.2]	14	0.7 ± 46.8	-10.5 [-27.9; 4.8]	252.500	0.287	0.202	0.574
2MWT metri	Errore assoluto	Pre	30	46.8 ± 39.5	35.4 [25.0; 62.0]	14	37.2 ± 24.3	37.2 [28.8; 42.8]	218.500	0.840	0.040	0.867
2MWT metri	Errore assoluto	Post	30	28.1 ± 51.1	13.9 [0.0; 33.2]	14	31.9 ± 33.2	24.8 [8.8; 35.6]	165.500	0.265	-0.212	0.574
Box & Block	Bias	Pre	32	-18.5 ± 44.9	-29.7 [-47.2; 0.0]	14	-43.2 ± 20.7	-37.3 [-62.3; -28.6]	299.500	0.073	0.337	0.173
Box & Block	Bias	Post	32	-2.9 ± 33.4	-1.4 [-23.9; 5.9]	14	-20.7 ± 21.6	-10.1 [-36.0; -3.6]	305.500	0.053	0.364	0.152
Box & Block	Errore assoluto	Pre	32	38.2 ± 29.3	34.8 [17.0; 58.8]	14	43.2 ± 20.7	37.3 [28.6; 62.3]	185.500	0.364	-0.172	0.649
Box & Block	Errore assoluto	Post	32	23.7 ± 23.4	20.0 [3.1; 41.4]	14	20.7 ± 21.6	10.1 [3.6; 36.0]	231.500	0.867	0.033	0.867

Nei confronti diretti tra SM e controlli, le differenze più solide emergevano nel PASAT dopo la visione. Il bias era $-30,0 \pm 26,0\%$ nella SM contro $-64,5 \pm 27,6\%$ nei controlli ($p=0,00104$; $q=0,0135$; $rbc=0,635$) ed errore assoluto $31,8 \pm 23,8\%$ contro $64,8 \pm 26,9\%$ ($p=0,000785$; $q=0,0135$; $rbc=-0,650$). Le differenze post-visione allo SDMT erano significative solo a livello nominale e non dopo FDR. Non emergevano differenze corrette per California, 2MWT o Box and Block.

4.9 SINTESI DEI RISULTATI PRINCIPALI

Nel complesso, i risultati mostrano quattro punti principali. In primo luogo, sia persone con SM sia controlli tendono inizialmente a sottostimare la propria performance, come indicato dal bias globale negativo nel campione complessivo. In secondo luogo, la visione della propria prestazione riduce significativamente sia il bias sia l'errore assoluto, indicando un reale incremento dell'accuratezza. In terzo luogo, l'effetto è particolarmente evidente nella SM, dove l'errore assoluto globale si riduce di circa 18 punti percentuali medi; tuttavia, il confronto diretto dei change score non dimostra un miglioramento significativamente maggiore rispetto ai controlli. Infine, l'effetto varia in funzione del dominio: dopo la visione la calibrazione motoria si avvicina allo zero, mentre permane una sottostima cognitiva, soprattutto nei controlli. Il PASAT rappresenta il test con la maggiore differenza post-visione tra gruppi.

5. DISCUSSIONE

5.1 OBIETTIVO DELLO STUDIO E QUADRO GENERALE

Questo studio ha approfondito una componente della consapevolezza di sé che, pur avendo una potenziale rilevanza clinica, è stato molto meno studiato rispetto alla performance neuropsicologica o motoria tradizionale: la capacità di formulare una previsione quantitativa della propria prestazione e di aggiornare tale previsione dopo aver osservato il risultato. La domanda non era quindi semplicemente se le persone con SM eseguissero peggio o meglio dei controlli, ma quanto fossero calibrate rispetto alla propria prestazione reale e quanto la disponibilità di un feedback immediato modificasse tale corrispondenza.

Nel complesso, la previsione iniziale mostrava una tendenza generale alla sottostima. Nell'intero campione il bias globale medio era pari a circa -31%, e l'errore assoluto medio superava il 40%. Dopo la visione della prestazione entrambi gli indicatori miglioravano in modo marcato: il bias medio si riduceva a circa -16% e l'errore assoluto al 24%. Questa dissociazione tra bias ed errore assoluto è importante perché il bias descrive la direzione dello scostamento, mentre l'errore assoluto misura la distanza dalla performance reale. La riduzione simultanea dei due indici dimostra che la post-visione non produce semplicemente uno spostamento delle stime verso valori più elevati, ma si associa a una maggiore accuratezza complessiva.

Sul piano teorico, il paradigma può essere ricondotto all'ambito dei concetti di consapevolezza anticipatoria e online. I modelli di self-awareness distinguono infatti tra la conoscenza generale delle proprie capacità dalla capacità e il monitoraggio della prestazione durante o immediatamente dopo un compito. La letteratura sulla metacognizione sottolinea che l'accuratezza metacognitiva non coincide con la performance di primo ordine, ma riguarda la corrispondenza tra il giudizio soggettivo e il risultato effettivo.⁶⁵⁻⁶⁶ Nella SM tale distinzione è particolarmente rilevante perché gli studi hanno mostrato una relazione non sempre costante tra difficoltà soggettive e performance oggettiva.⁶⁷⁻⁷¹

5.2 ACCURATEZZA INIZIALE DELLA PREVISIONE: UNA TENDENZA ALLA SOTTOSTIMA

Il primo dato da discutere è il segno del bias iniziale. Nel campione esaminato, la previsione formulata prima dell'esecuzione era prevalentemente prudentiale, in contrasto con una lettura semplificata dell'anosognosia come tendenza necessariamente orientata alla sovrastima delle proprie capacità. Il bias globale era significativamente inferiore a zero sia nella SM sia nei controlli. Questo risultato suggerisce che, nel contesto sperimentale utilizzato, l'incertezza rispetto alla richiesta del compito, la scarsa familiarità con la scala di prestazione o una strategia prudentiale possano avere favorito la sottostima.

Le evidenze disponibili sulla consapevolezza nella SM sono eterogenee. Goverover e colleghi hanno rilevato deficit di awareness in una parte di pazienti, ma con differenze rilevanti tra awareness intellettuale e awareness online.⁶⁸⁻⁶⁹ La revisione di Mazancieux et al. ha sottolineato come la consapevolezza nella SM sia di natura dominio-specifica e modulata da durata di malattia, alterazioni cognitive e variabili affettive.⁶⁷ Altri studi hanno evidenziato che, i pazienti possono sovrastimare, sottostimare oppure valutare correttamente le proprie capacità a seconda del dominio e del metodo di misura.⁷⁰⁻⁷¹ I risultati del presente studio si collocano quindi in un quadro in cui non è appropriato parlare di una singola "consapevolezza della malattia", ma di processi metacognitivi che variano in funzione del compito e delle informazioni disponibili.

È interessante osservare che il bias nella fase iniziale era numericamente meno negativo nella SM rispetto ai controlli. La differenza globale pre risultava significativa ma non sopravviveva alla FDR e ciò non consente conclusioni forti sul confronto tra gruppi. Tuttavia, il dato è comunque poco compatibile con l'ipotesi che la SM determini necessariamente una peggiore capacità di predire la propria performance. Piuttosto, in questo campione entrambi i gruppi mostravano una calibrazione imperfetta e con una tendenza alla sottostima più marcata nei controlli.

5.3 EFFETTO DELLA POST-VISIONE: MIGLIORAMENTO DELL'ACCURATEZZA

Il risultato più solido dello studio è l'effetto della post-visione. Nel campione complessivo l'errore assoluto globale si riduceva di oltre 16 punti percentuali medi, con un effect size elevato. Nel gruppo SM la riduzione era ancora più marcata, da 37,7% a 19,7%. Questo andamento supporta l'ipotesi che l'osservazione della prestazione fornisca un'informazione utile per ricalibrare il giudizio soggettivo.

Il dato è coerente con la distinzione tra consapevolezza “intellettuale” e consapevolezza “online”. In uno studio su persone con SM, Goverover et al. hanno mostrato che l'awareness intellettuale poteva risultare compromessa, mentre l'awareness online dopo l'esecuzione di un compito era relativamente preservata; gli autori concludevano che l'esperienza diretta della prestazione poteva aiutare i pazienti a formulare una stima più accurata delle proprie capacità [69]. In un lavoro precedente, la stessa linea di ricerca aveva utilizzato la discrepanza tra previsione e valutazione post-task come misura di online awareness, mostrando che la fase di esecuzione fornisce informazioni metacognitive aggiuntive.⁶⁸ I risultati attuali ampliano concettualmente questa osservazione, applicandola a compiti cognitivi e motori diversi e a una misura quantitativa percentuale dell'errore.

Il fatto che l'errore assoluto migliori è particolarmente importante. Se fosse diminuito soltanto il bias con segno, non si potrebbe escludere un semplice spostamento delle risposte da valori troppo bassi verso valori più alti, con eventuale comparsa di sovrastime in alcuni soggetti. La riduzione dell'errore assoluto dimostra invece che mediamente le stime post-visione sono più prossime al valore effettivo. Questo risultato può essere letto come una forma di aggiornamento metacognitivo fornito dal feedback.

Dal punto di vista clinico, l'osservazione suggerisce che la valutazione della consapevolezza potrebbe beneficiare di procedure dinamiche e non soltanto mediante questionari globali. Domandare a una persona di stimare come eseguirà un compito, farle eseguire il compito e richiederle poi una nuova stima consente di distinguere almeno due componenti: la rappresen-

tazione anticipatoria e la capacità di aggiornamento sulla base dell'esperienza. Questa distinzione può essere rilevante per la riabilitazione, poiché il riconoscimento dei propri limiti e l'utilizzo di feedback esterni possono condizionare l'impiego di strategie compensative.

5.4 SM E CONTROLLI: SIGNIFICATIVITÀ ENTRO GRUPPO E CONFRONTO DIRETTO

Un aspetto metodologico cruciale riguarda l'interpretazione delle differenze tra gruppi. Nella SM il miglioramento pre/post era altamente significativo, mentre nei controlli il p-value era vicino ma superiore a 0,05. Tuttavia, la presenza di una significatività in un gruppo e non nell'altro non dimostra automaticamente che i gruppi differiscano nella quantità di cambiamento. Per questa ragione è stato analizzato direttamente il change score dell'errore assoluto. La differenza del miglioramento tra SM e controlli non risultava significativa ($p=0,267$).

Questo risultato impone una formulazione prudente: si può affermare che le persone con SM mostrano un miglioramento robusto dopo la visione e che i controlli mostrano una riduzione numerica meno stabile, ma non che la SM determini una risposta al feedback significativamente maggiore. La diversa numerosità dei gruppi, 32 rispetto a 14, contribuisce inoltre a una differente potenza statistica dei test entro gruppo. Un campione di controllo più ampio sarebbe necessario per stabilire se la diversa configurazione osservata rifletta una vera differenza o semplicemente una minore precisione delle stime.

D'altra parte, il confronto post-visione tra gruppi mostra segnali rilevanti. Dopo correzione FDR, il bias globale era significativamente più vicino a zero nella SM e nel dominio cognitivo le differenze erano ancora più nette. Ciò indica che, una volta resa disponibile l'informazione sulla propria prestazione, i pazienti con SM non risultano meno accurati dei controlli e nel presente campione, mostrano addirittura una migliore calibrazione su alcuni outcome. Questo andamento è compatibile con studi in cui l'awareness online è risultata relativamente preservata nella SM.⁶⁹

5.5 SPECIFICITÀ DI DOMINIO: COGNITIVO VERSUS MOTORIO

La distinzione tra dominio cognitivo e motorio rappresenta uno degli aspetti più informativi dei risultati. Il dominio motorio mostrava una tendenza alla normalizzazione del bias: nel campione totale il bias motorio post-visione non differiva più da zero. Anche nella SM il bias motorio era sostanzialmente centrato sullo zero dopo la visione. Il dominio cognitivo, invece, mostrava una persistenza della sottostima, particolarmente evidente nei controlli.

Questo pattern può avere diverse spiegazioni. Le prestazioni motorie, come distanza percorsa o numero di blocchi spostati, producono un feedback sensoriale e visivo relativamente concreto: il soggetto percepisce lo spazio percorso, la velocità, la fatica, il numero di azioni compiute e può osservare direttamente il risultato. Nei compiti cognitivi, al contrario, la qualità della prestazione è meno direttamente accessibile. Un soggetto può avere una sensazione di difficoltà o fluidità, ma non necessariamente conoscere il numero effettivo di risposte corrette. La post-visione potrebbe quindi essere più informativa per alcuni test motori che per compiti cognitivi complessi.

La letteratura metacognitiva considera la consapevolezza in parte dominio-specifica.⁶⁵⁻⁶⁷⁻⁷²

La capacità di monitorare memoria, percezione o decisione può dipendere da segnali interni differenti e non è garantito che un individuo accurato in un dominio lo sia in un altro. Nella SM, Mazancieux et al. hanno proposto che l'alterazione metacognitiva possa essere legata alle specifiche difficoltà cognitive e alla disponibilità di segnali informativi durante il compito.⁶⁷ I dati presenti sono coerenti con questa visione e indicano che un indice globale di awareness potrebbe nascondere differenze sostanziali tra componenti cognitive e motorie.

5.6 ANALISI DEI SINGOLI TEST

L'analisi test-specifica mostra che l'effetto della post-visione non è omogeneo. La prova California e il Box and Block presentano le riduzioni più robuste dell'errore assoluto nel campione complessivo. Nel gruppo SM, invece, l'errore assoluto migliora significativamente,

dopo FDR, in tutti e cinque i test considerati, sebbene con ampiezza variabile. Tra i controlli, l'unico miglioramento FDR-significativo riguarda Box and Block.

Per lo SDMT, la riduzione dell'errore nella SM raggiunge la soglia corretta ma l'effetto sul bias è meno evidente. Lo SDMT è una misura sensibile della velocità di elaborazione ed è raccomandato come componente centrale delle batterie cognitive brevi nella SM.⁷³⁻⁷⁵ La natura temporizzata del test potrebbe rendere difficile convertire una sensazione soggettiva di rapidità in una previsione numerica esatta; il feedback può migliorare l'accuratezza senza eliminare completamente la sottostima.

Il PASAT è la prova con un contrasto post-visione più marcato tra gruppi. Nei controlli permane una sottostima molto elevata, mentre nella SM il bias e l'errore post sono significativamente inferiori. Il PASAT richiede elaborazione sostenuta, memoria di lavoro e calcolo seriale, ed è noto per essere un compito cognitivamente impegnativo e potenzialmente stressante. La difficoltà percepita può quindi essere un indicatore poco preciso del numero effettivo di risposte corrette. Nel campione studiato, dopo la visione i controlli mantenevano una stima particolarmente pessimistica della propria performance al PASAT, mentre le persone con SM modificavano maggiormente la propria valutazione.

La prova California mostra invece una forte riduzione dell'errore assoluto in entrambi i gruppi, soprattutto nella SM, senza una corrispondente variazione significativa del bias con segno. Ciò evidenzia nuovamente il valore dell'errore assoluto: sovrastime e sottostime individuali possono compensarsi nella media del bias, mentre la distanza dalla performance reale si riduce in modo netto. Per le misure di memoria verbale, comprese quelle appartenenti alla famiglia CVLT, la letteratura BICAMS sottolinea l'importanza di una valutazione standardizzata delle capacità di apprendimento e memoria nella SM.⁷³⁻⁷⁴

Nel 2MWT la post-visione riduce l'errore assoluto nella SM e nel campione complessivo, mentre il bias medio è vicino allo zero e molto variabile. Il 2MWT è una misura clinicamente fattibile della capacità di cammino e ha mostrato buona affidabilità nella SM.⁷⁶ La notevole deviazione standard dell'errore post nel gruppo SM indica tuttavia la presenza di partecipanti con discrepanze particolarmente ampie; in questo contesto, la mediana descrive la tendenza centrale in modo più rappresentativo rispetto alla media.

Infine, Box and Block presenta uno degli andamenti più coerenti tra le misure: migliorano sia il bias sia l'errore assoluto nel campione totale, e nei controlli è l'unico test che conserva significatività corretta per il miglioramento pre/post. Il test misura destrezza manuale grossolana ed è caratterizzato da elevata affidabilità inter-rater e test-retest in popolazioni neurologiche, inclusa la SM.⁷⁷ La possibilità di osservare direttamente il risultato e la concretezza del numero di blocchi trasferiti potrebbero rendere più semplice la ricalibrazione della stima.

5.7 RUOLO DI ETÀ, ISTRUZIONE E SESSO

La differenza di età tra gruppi rappresenta un potenziale confondente e merita attenzione. Il gruppo SM era mediamente più anziano dei controlli di circa 6,5 anni. Tuttavia, nessuna delle correlazioni tra età e bias/errore globale risultava significativa nei due gruppi. Questo risultato non esclude in assoluto un effetto dell'età, ma indica che, nel campione disponibile, non emerge una relazione monotona sufficientemente evidente da spiegare l'andamento principale. Anche nella letteratura generale alcuni aspetti della metacognizione variano con l'età, ma tali variazioni non sono necessariamente lineari né uniformi nei diversi domini.⁷⁸

Anche gli anni di istruzione non risultavano associati agli outcome di accuratezza. Questo dato è utile perché la scolarità può influenzare familiarità con test cognitivi, strategie e aspettative di performance. Tuttavia, la distribuzione dell'istruzione nel campione era relativamente concentrata e il campione di controllo piccolo, riducendo la sensibilità nell'identificare effetti modesti.

Non venivano riscontrate differenze significative tra uomini e donne, né nella SM né nei controlli. Le analisi per sesso sono comunque limitate dallo sbilanciamento numerico, con una prevalenza femminile coerente con l'epidemiologia della SM. In particolare, il sottogruppo dei controlli maschi comprendeva soltanto quattro partecipanti; pertanto, la mancata significatività non può essere considerata una dimostrazione di equivalenza tra i sessi.

5.8 SIGNIFICATO CLINICO E RIABILITATIVO

La capacità di stimare la propria performance ha conseguenze pratiche. Una sottostima può favorire evitamento di attività, riduzione dell'autonomia percepita o eccessiva dipendenza da aiuti; una sovrastima può esporre a errori, rischi e scarsa aderenza a strategie compensative. La presenza di un bias non deve quindi essere interpretata soltanto come un fenomeno psicometrica, ma come un possibile determinante del comportamento nella vita quotidiana.

Il miglioramento rilevato dopo la visione suggerisce una possibile leva riabilitativa. Se una persona aggiorna la propria stima quando riceve informazioni concrete sulla performance, programmi di riabilitazione potrebbero utilizzare sistematicamente previsione, esecuzione, feedback e rivalutazione. Questo ciclo è coerente con approcci metacognitivi che mirano a rendere esplicita la discrepanza tra aspettativa e risultato e ad allenare l'automonitoraggio. Non è possibile, sulla base di questo studio osservazionale, concludere che un training di questo tipo produca benefici funzionali a lungo termine, ma i risultati ne forniscono un razionale sperimentale.

La specificità di dominio rappresenta un ulteriore elemento di interesse clinico. Una stessa persona può essere adeguatamente calibrata rispetto alle prestazioni motorie e continuare a sottostimare quelle cognitive, oppure presentare il pattern opposto. Ne consegue che una singola valutazione globale della consapevolezza potrebbe non cogliere adeguatamente queste differenze. Una misurazione più informativa dovrebbe quindi essere riferita a compiti concreti e ripetuta in domini differenti.

5.9 PUNTI DI FORZA DELLO STUDIO

Tra i principali punti di forza si considera l'uso di una misura quantitativa continua della discrepanza tra stima e prestazione, che evita una classificazione dicotomica e arbitraria in soggetti "consapevoli" o "non consapevoli". Inoltre, l'impiego congiunto del bias con segno e dell'errore assoluto permette di distinguere la direzione dello scostamento dalla sua ampiezza. Il disegno pre/post consente inoltre di quantificare l'aggiornamento della stima

dopo un feedback immediato. La presenza di compiti sia cognitivi sia motori permette di esplorare la specificità di dominio, mentre il gruppo di controllo offre un riferimento utile per distinguere gli aspetti potenzialmente associati alla SM da quelli più generali dei processi di autovalutazione.

Un ulteriore elemento metodologico favorevole è l'impiego di test non parametrici insieme alla correzione FDR. Gli errori percentuali possono infatti presentare distribuzioni asimmetriche e valori estremi, soprattutto quando la performance effettiva assume valori relativamente bassi. La scelta di riportare sia media e deviazione standard sia mediana e IQR consente una descrizione più completa dei dati e limita il rischio di affidarsi a un solo indice di tendenza centrale.

5.10 LIMITI

Il limite principale è la dimensione campionaria, soprattutto per i controlli. Con 14 controlli, la potenza per rilevare effetti moderati è limitata e le stime dell'effect size sono relativamente instabili. Questo aspetto è particolarmente importante quando si confrontano i cambiamenti entro gruppo: il mancato raggiungimento della significatività nei controlli può riflettere la numerosità ridotta anziché l'assenza di un effetto.

Un secondo limite è lo sbilanciamento dell'età tra gruppi. Sebbene l'età non risulti correlata agli outcome metacognitivi, un disegno futuro dovrebbe prevedere controlli appaiati o un campione più ampio che consenta modelli multivariati. Analogamente, la distribuzione del sesso è sbilanciata verso le donne e limita analisi affidabili delle differenze di genere.

Un terzo limite riguarda la costruzione dell'indice globale. La mediana di errori percentuali rende comparabili test con scale diverse, ma assume implicitamente che i test contribuiscano in modo equivalente al costrutto complessivo. Inoltre, l'errore percentuale può diventare instabile quando il denominatore è piccolo. In questo campione non sono stati inclusi valori effettivi pari a zero negli indici principali, ma future analisi potrebbero affiancare misure log-ratio simmetriche o modelli gerarchici che trattino il test come fattore.

Un quarto limite è la natura della “post-visione”. Il paradigma dimostra che la valutazione cambia dopo che il soggetto osserva la propria performance, ma non consente di isolare perfettamente quale informazione determini il miglioramento: osservazione visiva, esperienza del compito, memoria della propria esecuzione, comprensione della scala o feedback implicito. Un disegno sperimentale con condizioni di feedback differenti potrebbe distinguere questi meccanismi.

Infine, l’analisi attuale è volutamente focalizzata sull’accuratezza della previsione e non integra le scale psicologiche e cliniche raccolte. Questa scelta rende il capitolo più coerente con l’outcome principale, ma lascia aperta la questione di quali fattori individuali spieghino la variabilità nell’accuratezza e nella risposta al feedback.

5.11 PROSPETTIVE FUTURE

Gli sviluppi futuri possono essere organizzati lungo quattro linee principali. La prima riguarda l’ampliamento del campione, con particolare attenzione al reclutamento di controlli appaiati per età, sesso e istruzione. Una maggiore numerosità permetterebbe di stimare con maggiore precisione l’interazione gruppo-momento e di verificare se il cambiamento osservato nella SM sia superiore, equivalente o inferiore a quello dei controlli.

Una seconda linea di approfondimento riguarda l’integrazione delle variabili cliniche e psicologiche già presenti nel database, tra cui disabilità percepita, fatica, ansia, depressione, self-efficacy, locus of control, autostima, consapevolezza interocettiva e metacognizione. Studi successivi potrebbero verificare, sulla base di ipotesi definite a priori e con adeguata correzione per confronti multipli, se tali costrutti siano associati al bias iniziale, all’errore assoluto o alla capacità di aggiornamento post-visione. Questo approccio consentirebbe di separare meglio la componente legata alla performance oggettiva da quella affettiva o propriamente metacognitiva.

La terza direzione è di tipo longitudinale e riabilitativo. Il paradigma previsione–esecuzione–post-valutazione potrebbe essere applicato ripetutamente, verificando se la calibrazione

migliori nel tempo e se un eventuale apprendimento si generalizzi alle attività della vita quotidiana. Sarebbe inoltre importante studiare la stabilità test-retest degli indici di bias e accuratezza.

La quarta direzione riguarda gli aspetti metodologici. L'impiego di modelli misti, con soggetto e test trattati come effetti casuali, consentirebbe di utilizzare l'insieme delle osservazioni senza ridurle necessariamente a un singolo indice, stimando contemporaneamente gli effetti di gruppo, momento e dominio. Con campioni più ampi sarebbe inoltre possibile includere covariate cliniche e valutare interazioni specifiche. Come analisi di sensibilità potrebbe essere considerata anche una misura logaritmica della discrepanza, ad esempio $|\log(\text{stima}/\text{effettivo})|$, che tratta in modo simmetrico sovrastime e sottostime proporzionali.

5.12 CONCLUSIONI

I risultati mostrano che la capacità di prevedere la propria performance è inizialmente imperfetta sia nelle persone con SM sia nei controlli e tende in generale verso la sottostima. L'osservazione della propria prestazione produce un aumento sostanziale dell'accuratezza, documentato dalla riduzione sia del bias sia dell'errore assoluto. Nella SM tale miglioramento è robusto e coinvolge sia il dominio cognitivo sia quello motorio, anche se il confronto diretto del change score non consente di concludere che la risposta al feedback sia maggiore rispetto ai controlli.

La persistenza di una sottostima cognitiva, a fronte di una calibrazione motoria più vicina allo zero, suggerisce che la consapevolezza della performance sia dominio-specifica. I risultati supportano pertanto un modello dinamico della self-awareness, nel quale la stima di sé non è una caratteristica fissa ma viene aggiornata in funzione dell'esperienza e del feedback disponibile. Dal punto di vista clinico, ciò apre alla possibilità di utilizzare compiti con previsione e feedback come strumenti di valutazione e, in prospettiva, come componenti di interventi metacognitivi personalizzati.

ALLEGATI

Scale di valutazione

MAM-36

Quanto è facile o difficile per Lei eseguire questi compiti indipendentemente dalla mano utilizzata e senza l'aiuto di ausili?

4 = Facile	Posso eseguire l'attività senza nessun problema
3 = Lievemente difficile	Eseguo il compito da solo, anche se mi richiede più tempo o più sforzo di prima (ad esempio prima dell'attuale diagnosi/condizione/disabilità). A volte provo dolore o disagio quando eseguo il compito
2 = Molto difficile	È molto difficile per me svolgere il compito e di solito chiedo agli altri di farlo per me a meno che non sia da solo
1 = Impossibile	Non riesco ad eseguire il compito in autonomia
0 = Non eseguo quasi mai il compito	Non ho quasi mai eseguito e non eseguirò quasi mai l'attività, anche se ritengo di poterlo fare

Attività	Quanto è facile o difficile per Lei eseguire i seguenti compiti?	
1	Mangiare un panino	
2	Bere un bicchiere d'acqua	
3	Sollevarre una brocca d'acqua piena per metà	
4	Usare un cucchiaio o una forchetta	
5	Spalmare sul pane (mettere burro o marmellata sul pane)	
6	Tagliare la carne in un piatto con il coltello	
7	Spremere un tubetto di dentifricio	
8	Lavarsi i denti	
9	Pettinarsi o spazzolarsi i capelli	
10	Lavarsi le mani	
11	Strizzare un asciugamano	
12	Chiudere la cerniera dei pantaloni	
13	Chiudere la cerniera di una giacca	
14	Abbottonarsi i vestiti	
15	Chiudere il bottone automatico o il gancio di un vestito	
16	Tagliarsi le unghie con un tagliaunghie	
17	Allacciarsi le scarpe	
18	Usare un telecomando	
19	Digitare i numeri di telefono	
20	Girare la maniglia per aprire la porta	
21	Girare una chiave per aprire una serratura	
22	Portare una borsa della spesa con i manici	
23	Aprire un barattolo grande precedentemente aperto (marmellata, sottaceti)	
24	Aprire un contenitore di cartone mai aperto (latte o cereali)	
25	Versare un liquido da una bottiglia in un bicchiere	
26	Aprire una bottiglia medicinale con chiusura a prova di bambino	
27	Aprire una busta senza il tagliacarte	
28	Pelare le verdure o la frutta	
29	Contare i soldi (banconote o monete)	
30	Prendere cose dal portafogli (banconote, documenti, carte di credito)	
31	Scrivere 3 o 4 frasi leggibili	
32	Girare le pagine di un libro	
33	Mescolare e distribuire le carte	
34	Usare un martello o un cacciavite	
35	Piegare i vestiti dopo il lavaggio	
36	Prendere un CD/DVD dalla sua custodia e inserirlo nel lettore	

SCALA DI DEAMBULAZIONE PER LA SCLEROSI MULTIPLA (MSWS-12)

- Le seguenti domande riguardano le **limitazioni alla sua capacità di camminare** causate dalla sclerosi multipla **nelle ultime due settimane**.
- Per ciascuna domanda, la preghiamo di **cerchiare il** numero che descrive meglio il suo grado di limitazione.
- La preghiamo di rispondere a **tutte** le domande, anche se alcune le sembrano simili ad altre oppure non pertinenti.
- Se non è assolutamente in grado di camminare**, faccia una crocetta su questa casella. ☐

Nelle ultime due settimane, in che misura la sclerosi multipla	Per niente	Un po'	Moderata- mente	Molto	Moltis- simo
1. ha limitato la sua capacità di camminare?	1	2	3	4	5
2. ha limitato la sua capacità di correre?	1	2	3	4	5
3. ha limitato la sua capacità di salire e scendere le scale?	1	2	3	4	5
4. ha reso più difficile stare in piedi quando fa le cose?	1	2	3	4	5
5. ha limitato il suo equilibrio quando sta in piedi o cammina?	1	2	3	4	5
6. ha limitato la distanza che è in grado di percorrere a piedi?	1	2	3	4	5
7. ha aumentato lo sforzo necessario per camminare?	1	2	3	4	5
8. ha reso necessario l'uso di un sostegno quando cammina in casa (ad es. appoggiarsi ai mobili, usare un bastone, ecc.)?	1	2	3	4	5
9. ha reso necessario l'uso di un sostegno quando cammina fuori casa (ad es. usare un bastone, un girello/deambulatore, ecc.)?	1	2	3	4	5
10. ha rallentato la sua camminata?	1	2	3	4	5
11. ha influito sulla fluidità della sua camminata?	1	2	3	4	5
12. l'ha portata a concentrarsi sul camminare?	1	2	3	4	5

La preghiamo di controllare di aver cerchiato UN solo numero per CIASCUNA domanda.

© 2006 University of Plymouth, University College London and Plymouth Hospitals NHS Trust. All Rights Reserved

Nome _____ Data _____
 Numero paziente _____ Test 1 2 3 4

Perceived Deficits Questionnaire (PDQ)

ISTRUZIONI

Tutti a un certo punto sperimentano problemi di memoria, attenzione o concentrazione, ma questi problemi possono verificarsi più frequentemente per le persone con malattie neurologiche come la sclerosi multipla. Le seguenti domande descrivono diverse situazioni in cui una persona può incontrare problemi con la memoria, l'attenzione o la concentrazione. Per favore circonda il numero corrispondente alla sua risposta (0, 1, 2, ...) riferendosi alle sue funzioni cognitive durante le ultime 4 settimane. Se ha bisogno di aiuto per marcare le risposte, lo dica all'intervistatore. Per favore risponda a ogni domanda. Se non è sicuro della risposta da selezionare, si prega di scegliere la risposta che più si avvicina a descriverla. L'intervistatore può spiegarle qualsiasi parola o frase che non capisce.

Durante le ultime 4 settimane quanto spesso...

	MAI	RARAMENTE	QUALCHE VOLTA	SPESSO	QUASI SEMPRE
1. ha perso il filo mentre stava parlando	0	1	2	3	4
2. ha avuto difficoltà a ricordare i nomi delle persone, anche se le ha incontrate molte volte	0	1	2	3	4
3. ha dimenticato il motivo per il quale era entrato nella stanza	0	1	2	3	4
4. ha avuto problemi a organizzare le cose da fare	0	1	2	3	4
5. ha avuto problemi a concentrarsi su cosa le persone stessero dicendo durante una conversazione	0	1	2	3	4
6. ha dimenticato se avesse già fatto qualcosa	0	1	2	3	4
7. ha dimenticato appuntamenti che aveva in programma	0	1	2	3	4
8. ha avuto difficoltà nel programmare cosa fare durante il giorno	0	1	2	3	4
9. ha avuto problemi nel concentrarsi sulle cose come guardare la televisione o leggere un libro	0	1	2	3	4

10. ha dimenticato cosa ha fatto la sera prima	0	1	2	3	4
11. ha dimenticato una data salvo averla controllata prima	0	1	2	3	4
12. ha avuto problemi nell'iniziare qualcosa, a meno che non la controllasse	0	1	2	3	4
13. si è trovato a vagabondare con la mente	0	1	2	3	4
14. ha dimenticato di cosa aveva parlato dopo una conversazione telefonica	0	1	2	3	4
15. ha dimenticato di fare cose tipo spengere i fornelli o azionare la sveglia	0	1	2	3	4
16. ha sentito la sua mente vuota	0	1	2	3	4
17. ha avuto problemi nel tenere a mente numeri di telefono, anche solo per pochi secondi	0	1	2	3	4
18. ha dimenticato cosa ha fatto lo scorso fine settimana	0	1	2	3	4
19. ha dimenticato di prendere le sue medicine	0	1	2	3	4
20. ha avuto problemi nel prendere decisioni	0	1	2	3	4

Codice soggetto ----

Data:

T:

MFIS Modified Fatigue Impact Scale

<i>La mia fatica nelle ultime 4 settimane...</i>	MAI	RARAMENTE	QUALCHE VOLTA	SPESSO	QUASI SEMPRE
1) Sono stato meno vigile/attento	0	1	2	3	4
2) Ho avuto difficoltà a prestare attenzione per lungo tempo	0	1	2	3	4
3) Non sono stato capace di pensare chiaramente	0	1	2	3	4
4) Sono stato impacciato e scoordinato	0	1	2	3	4
5) Ho avuto poca memoria	0	1	2	3	4
6) Ho avuto bisogno di regolare le mie attività fisiche	0	1	2	3	4
7) Sono stato meno motivato a svolgere qualsiasi attività che richiedesse sforzo fisico	0	1	2	3	4
8) Ho avuto poca voglia di partecipare ad attività sociali	0	1	2	3	4
9) Mi sono sentito limitato nelle mie abilità a fare cose lontano da casa	0	1	2	3	4
10) Ho problemi a sostenere uno sforzo fisico per lungo tempo	0	1	2	3	4
11) Ho avuto difficoltà a prendere una decisione	0	1	2	3	4
12) Non ho avuto voglia di fare niente che richiedesse il pensare	0	1	2	3	4
13) Ho sentito debolezza muscolare	0	1	2	3	4
14) Mi sono sentito fisicamente inadeguato	0	1	2	3	4
15) Ho avuto problemi ad eseguire un compito che richiedesse il pensare	0	1	2	3	4
16) Ho avuto problemi ad organizzare il mio pensiero nelle attività a casa o al lavoro	0	1	2	3	4
17) Sono stato meno abile nel completare compiti che richiedessero sforzo fisico	0	1	2	3	4
18) I miei pensieri sono rallentati	0	1	2	3	4
19) Ho avuto problemi a concentrarmi	0	1	2	3	4
20) Ho limitato le mie attività fisiche	0	1	2	3	4
21) Ho avuto bisogno di riposarmi più spesso o per periodi più lunghi	0	1	2	3	4
Subtest fisico: ____/36	Subtest cognitivo: ____/40	Subtest psicosociale: ____/8	PUNTEGGIO TOTALE: ____/84		

Copyright Original Version: National MS Society: New York, USA



HADS

Nome e Cognome _____ Data _____

ISTRUZIONI: siamo consapevoli dell'importanza degli aspetti psicologici, oltre che fisici, legati ad una malattia. Se possiamo conoscere con precisione ciò che Lei ha provato nell'ultima settimana, saremo in grado di aiutarla in misura maggiore. Perciò è molto utile che Lei legga il presente questionario, rispondendo a tutte le domande senza pensarci troppo: dovrà apporre una crocetta sul quadratino corrispondente alla sensazione che maggiormente si avvicina a come lei si sente nell'ultima settimana, incluso oggi.

1. Mi sento agitato e teso:

- Quasi sempre ☐
Spesso ☐
Qualche volta ☐
Mai ☐

2. Le cose che un tempo mi piacevano, ora mi piacciono:

- Nello stesso modo ☐
Meno di prima ☐
Molto poco ☐
Quasi per niente ☐

3. Provo un sentimento di apprensione, come se dovesse succedere qualcosa di terribile:

- Sicuramente e in modo intenso ☐
Sì, ma in modo non troppo intenso ☐
Un po', ma non da preoccuparmene ☐
Per niente ☐

4. Riesco a ridere e vedere il lato divertente delle cose:

- Come ho sempre fatto ☐
Un po' meno di un tempo ☐
Molto meno di un tempo ☐
Non vi riesco affatto ☐

5. Mi passano per la mente pensieri preoccupanti:

- Molto spesso ☐
Spesso ☐
A volte, non troppo spesso ☐
Solo ogni tanto ☐

6. Mi sento di buon umore:

- Mai ☐
Raramente ☐
Qualche volta ☐
Quasi sempre ☐



7. Riesco a sedermi e a rilassarmi:

- Sempre ☐
Spesso ☐
Qualche volta ☐
Mai ☐

8. Mi sento rallentato:

- Quasi sempre ☐
Molto spesso ☐
Qualche volta ☐
Mai ☐

9. Provo un sentimento simile alla paura, come con un senso di tensione allo stomaco:

- Mai ☐
Qualche volta ☐
Abbastanza spesso ☐
Molto spesso ☐

10. Non curo più il mio aspetto fisico:

- Completamente ☐
Non me ne curo abbastanza ☐
Forse me ne curo di meno ☐
Me ne curo come al solito ☐

11. Mi sento irrequieto e incapace di stare fermo:

- Moltissimo ☐
Abbastanza ☐
Poco ☐
Per niente ☐

12. Pregusto con piacere le cose:

- Come ho sempre fatto ☐
Un po' meno di un tempo ☐
Molto meno di un tempo ☐
Quasi per niente ☐

13. Provo delle sensazioni improvvise di panico:

- Molto spesso ☐
Abbastanza spesso ☐
Non molto spesso ☐
Mai ☐

14. Provo piacere leggendo un libro, oppure seguendo una trasmissione alla radio o alla TV:

- Spesso ☐
Qualche volta ☐
Non spesso ☐
Molto raramente ☐

Per favore, controlla di aver risposto a tutte le domande.
Grazie.

Di seguito troverai una lista di affermazioni. Per favore indica quanto spesso ciascuna affermazione si riferisce a te generalmente nella vita quotidiana.

	Sbarra un numero su ciascuna riga					
	Mai					Sempre
1. Quando sono teso noto in che punti del mio corpo è localizzata la tensione.	0	1	2	3	4	5
2. Noto quando sono a disagio nel mio corpo.	0	1	2	3	4	5
3. Noto i punti del mio corpo in cui mi sento a mio agio.	0	1	2	3	4	5
4. Noto i cambiamenti nel mio respiro, per esempio se rallenta o accelera.	0	1	2	3	4	5
5. Non noto la tensione fisica o il disagio fino a quando questi non diventano più seri.	0	1	2	3	4	5
6. Mi distolgo dalle sensazioni di disagio.	0	1	2	3	4	5
7. Quando provo dolore o disagio, cerco comunque di andare avanti con quello che stavo facendo nonostante ciò.	0	1	2	3	4	5
8. Quando sento un dolore fisico, mi agito.	0	1	2	3	4	5
9. Inizio a preoccuparmi che ci sia qualcosa che non va, se percepisco un disagio.	0	1	2	3	4	5
10. Posso notare una sensazione corporea spiacevole senza preoccuparmene.	0	1	2	3	4	5
11. Posso prestare attenzione sul mio respiro senza farmi distrarre dalle cose che succedono attorno a me.	0	1	2	3	4	5
12. Posso mantenere la consapevolezza delle mie sensazioni fisiche interiori anche se attorno a me avvengono molte cose.	0	1	2	3	4	5
13. Quando sto conversando con qualcuno, riesco a prestare attenzione alla mia postura.	0	1	2	3	4	5
14. Posso ritrovare la consapevolezza del mio corpo se sono distratto..	0	1	2	3	4	5
15. Riesco a ridirezionare l'attenzione dall'atto di pensare all'atto di percepire il mio corpo.	0	1	2	3	4	5
16. Riesco a mantenere la consapevolezza del mio corpo nella sua interezza anche quando una parte di me è dolorante o a disagio.	0	1	2	3	4	5

	Sbarra un numero su ciascuna riga					
	Mai			Sempre		
17. Sono capace di focalizzarmi intenzionalmente sul mio corpo nella sua interezza.	0	1	2	3	4	5
18. Noto in che modo il mio corpo cambia quando sono arrabbiato.	0	1	2	3	4	5
19. Quando qualcosa va storto nella mia vita, riesco a percepirlo nel mio corpo.	0	1	2	3	4	5
20. Noto di sentire il mio corpo diverso dopo un'esperienza serena.	0	1	2	3	4	5
21. Noto che il mio respiro diventa libero e agevole quando mi sento a mio agio.	0	1	2	3	4	5
22. Noto come il mio corpo cambia quando mi sento felice/gioioso.	0	1	2	3	4	5
23. Quando mi sento sopraffatto, riesco a trovare dentro di me un posto tranquillo..	0	1	2	3	4	5
24. Quando rivolgo la consapevolezza sul mio corpo, provo un senso di calma.	0	1	2	3	4	5
25. Riesco ad utilizzare il mio respiro per ridurre la tensione.	0	1	2	3	4	5
26. Quando mi assalgono i pensieri, posso calmare la mente concentrandomi sul mio corpo/respiro.	0	1	2	3	4	5
27. Ascolto le informazioni provenienti dal mio corpo riguardanti i miei stati emotivi.	0	1	2	3	4	5
28. Quando sono agitato, prendo il tempo necessario per indagare come sta il mio corpo.	0	1	2	3	4	5
29. Ascolto il mio corpo per sapere cosa fare.	0	1	2	3	4	5
30. Nel mio corpo mi sento a casa.	0	1	2	3	4	5
31. Sento che il mio corpo è un posto sicuro.	0	1	2	3	4	5
32. Mi fido delle sensazioni del mio corpo.	0	1	2	3	4	5

General Self Efficacy Scale (Sibilia, Schwarzer & Jerusalem, 1995)

Pensando a se stesso, indichi quanto è d'accordo con le affermazioni che seguono indicando da 1 a 5 il suo grado di accordo.

Sono fortemente in disaccordo 1	Sono parzialmente in disaccordo 2	Non sono né d'accordo né in disaccordo 3	Sono parzialmente d'accordo 4	Sono fortemente d'accordo 5
---	--	---	--	---------------------------------------

1. Riesco sempre a risolvere i problemi difficili se ci provo abbastanza seriamente	1	2	3	4	5
2. Se qualcuno mi contrasta, riesco comunque a trovare il modo o il sistema per ottenere ciò che voglio	1	2	3	4	5
3. Per me è facile attenermi alle mie intenzioni per raggiungere i miei obiettivi	1	2	3	4	5
4. Sono sicuro che potrei affrontare efficacemente eventi inattesi	1	2	3	4	5
5. Grazie alle mie risorse so come gestire situazioni impreviste	1	2	3	4	5
6. Posso risolvere la maggior parte dei problemi se ci metto l'impegno necessario	1	2	3	4	5
7. Rimango calmo nell'affrontare le difficoltà perché posso far conto sulle mie capacità di affrontarle	1	2	3	4	5
8. Quando mi trovo di fronte ad un problema, di solito riesco a trovare parecchie soluzioni	1	2	3	4	5
9. Quando mi piomba addosso qualcosa di nuovo, generalmente sono capace di affrontarlo	1	2	3	4	5
10. Non importa quello che mi può capitare, di solito sono in grado di gestirlo	1	2	3	4	5

EXHIBIT A

Versione italiana - Pittsburgh Fatigability Scale

- Le seguenti domande le chiedono di indicare il livello di affaticamento fisico e mentale (cioè stanchezza, sfinimento) che si aspetterebbe di sentire subito dopo aver completato ciascuna delle dieci attività elencate.
- Per ogni attività (a-j), le chiediamo di cerchiare la risposta adeguata per la fatica fisica e mentale tra 0 e 5, dove "0" equivale a nessuna fatica, e "5" a fatica massima.
- Nell'ultima colonna di destra indichi se ha svolto l'attività nell'ultimo mese. Se risponde "No", provi ad indicare il suo ipotetico livello di fatica (vedere l'esempio "Attività 2" di seguito).
- Compili tutte e tre le colonne per ogni attività, comprese quelle che non ha svolto.** Presti inoltre attenzione alla durata (ad esempio, 30 minuti) e all'intensità (ad esempio, moderata, a ritmo sostenuto) di ciascuna attività elencata.

Esempi:	Fatica Fisica		Fatica Mentale		Ha svolto questa attività <u>nell'</u> ultimo mese?	
	Nessuna Fatica	Massima Fatica	Nessuna Fatica	Massima Fatica		
	0	← → 5	0	← → 5		
Attività 1	0	1 2 ③ 4 5	0 1 2 3 4 5	①	Si	No
Attività 2	0	1 2 3 ④ 5	0 ① 2 3 4 5	Si	No	

	Fatica Fisica		Fatica Mentale		Ha svolto questa attività <u>nell'</u> ultimo mese?	
	Nessuna Fatica	Massima Fatica	Nessuna Fatica	Massima Fatica		
	0	← → 5	0	← → 5		
a. Passeggiata tranquilla per 30 minuti	0	1 2 3 4 5	0 1 2 3 4 5		Si	No
b. Camminata veloce o a passo svelto per 1 ora	0	1 2 3 4 5	0 1 2 3 4 5		Si	No
c. Attività domestiche leggere per 1 ora (spazzare il pavimento, cucinare, spolverare, riordinare, preparare dolci, rifare i letti, lavare i piatti, annaffiare le piante)	0	1 2 3 4 5	0 1 2 3 4 5		Si	No
d. Lavori pesanti all'interno o all'aperto per 1 ora (lucidare/pulire il pavimento, spostare mobilio/scatole, tagliare il prato, rastrellare, togliere erbacce)	0	1 2 3 4 5	0 1 2 3 4 5		Si	No
e. Guardare la TV per 2 ore	0	1 2 3 4 5	0 1 2 3 4 5		Si	No
f. Seduto in tranquillità per 1 ora	0	1 2 3 4 5	0 1 2 3 4 5		Si	No
g. Esercizi di forza di intensità media o alta per 30 minuti (manubri o macchine con carico di almeno 2.5 kg, piegamenti sulle braccia)	0	1 2 3 4 5	0 1 2 3 4 5		Si	No
h. Partecipare ad un'attività sociale per 1 ora (festa, cena, centro anziani, incontro con familiari/amici, giocare a carte, bridge)	0	1 2 3 4 5	0 1 2 3 4 5		Si	No
i. Ospitare un evento sociale per 1 ora (escluso il tempo di preparazione)	0	1 2 3 4 5	0 1 2 3 4 5		Si	No
j. Attività ad alta intensità per 30 minuti (jogging, escursione, andare in bicicletta, nuoto, sport di racchetta, macchine aerobiche, ballo, Zumba)	0	1 2 3 4 5	0 1 2 3 4 5		Si	No

Questo modulo può essere usato solo per scopi educativi e di ricerca non commerciali. Per utilizzo a scopo commerciale o per ricerche sponsorizzate commercialmente, si prega di contattare l'Office of Technology Management presso l'Università di Pittsburgh al numero +1 412-648-2206, per ottenere informazioni sulla licenza.

Copyright 2014, Università di Pittsburgh (USA). Tutti i diritti riservati. Sviluppato da Glynn, N.W., Santanasto, A.J., Simonsick, E.M., Boudreau, R. M., Beach, S.R., Schulz, R. e Newman, A.B. dell'Università di Pittsburgh (USA) finanziato dal National Institute of Health Funding.

Glynn, N.W., Santanasto, A.J., Simonsick, E.M., Boudreau, R. M., Beach, S.R., Schulz, R. and Newman, A.B.: *J Am Geriatr Soc.* 2015. Jan;63(1): 130-5.

SCALA DI CONTROLLO INTERNO-ESTERNO (I-E)

Il presente questionario si propone di scoprire il modo in cui certi eventi importanti nella nostra società influenzano differentemente gli individui. Ogni volta le viene presentata una coppia di alternative, classificate rispettivamente a e b. Scelga un'affermazione per ogni coppia (solamente una), quella che credete più fermamente rispecchi il vostro caso. Sia sicuro di scegliere quella che al momento ritiene essere la più vera, piuttosto che quella che crede di dover scegliere o quella che vorrebbe fosse vera.

Questa è una misura di credenze personali: naturalmente non vi sono risposte giuste o sbagliate.

Risponda accuratamente a queste domande ma non impieghi troppo tempo per ogni coppia di affermazioni. In alcuni casi può rilevare di credere a entrambe le affermazioni o nessuna delle due. In casi del genere sia sicuro di scegliere quella che crede più fermamente corrisponda al vostro caso. Inoltre tenti di rispondere ad ogni coppia indipendentemente dalle altre quando fa la sua scelta; non si lasci influenzare dalle scelte precedenti.

- 1) [a] I bambini si cacciano nei guai perché i loro genitori li puniscono troppo.
[b] I problemi con la maggior parte dei bambini di oggi sono dovuti all'eccessiva permissività dei loro genitori
- 2) [a] Molti degli eventi infelici nella vita delle persone sono dovuti in parte alla sfortuna
[b] Le disgrazie delle persone derivano dagli errori che esse commettono
- 3) [a] Una delle principali ragioni per cui abbiamo guerre è dovuta al fatto che le persone non si interessano sufficientemente alla politica
[b] Ci saranno sempre guerre non importa quanto le persone si sforzino di prevenirle
- 4) [a] Con l'andare del tempo, in questo mondo, le persone riescono a farsi rispettare come meritano
[b] Purtroppo il valore di una persona spesso non viene riconosciuto quali che siano gli sforzi che essa compie per ottenere tale risultato
- 5) [a] L'idea che gli insegnanti siano ingiusti nei confronti degli studenti non ha senso
[b] La maggior parte degli studenti non si rende conto di quanto i loro voti siano influenzati da tutta una serie di eventi accidentali
- 6) [a] Se mancano le giuste occasioni non è possibile essere un capo efficiente
[b] Individui capaci che non riescono ad affermarsi come capi non hanno saputo sfruttare le occasioni che si sono presentate

- 7) [a] Malgrado i tuoi sforzi a molte persone non riesci proprio a piacere
- [b] Le persone che non riescono a farsi accettare dagli altri non capiscono come andare d'accordo con gli altri
- 8) [a] L'ereditarietà gioca il ruolo maggiore nel determinare la personalità di un individuo
- [b] Sono le esperienze nella vita degli individui a determinare quello che essi sono
- 9) [a] Mi sono accorto che spesso ciò che è destinato ad accadere accadrà
- [b] Affidarmi al caso non mi ha mai dato gli stessi risultati positivi come decidere in prima persona di scegliere una precisa linea d'azione
- 10) [a] E' molto improbabile che ad uno studente ben preparato vada male un esame
- [b] Molte volte le domande agli esami vanno tanto al di là del programma che studiare risulta del tutto inutile
- 11) [a] Il successo è soltanto frutto di duro lavoro: la fortuna c'entra poco o niente in questo
- [b] Per ottenere un buon posto di lavoro bisogna soprattutto essere al posto giusto al momento giusto
- 12) [a] Il cittadino medio può avere un'influenza sulle decisioni del governo
- [b] Questo mondo è retto dal potere di pochi, e non c'è molto che il piccolo individuo possa fare realmente
- 13) [a] Quando faccio dei progetti sono quasi sicuro di poterli portare a compimento
- [b] Non è sempre stato saggio fare delle previsioni a lungo termine perché molte cose sono il risultato della buona o della cattiva sorte
- 14) [a] Vi sono alcuni individui che non valgono niente
- [b] C'è sempre qualcosa di buono in ognuno

- 15) [a] Nel mio caso ottenere quello che desidero ha poco o niente a che fare con la fortuna
- [b] Molte volte potremmo decidere cosa fare lanciando in aria una moneta
- 16) [a] Spesso riesce a diventare il capo colui che ha avuto sufficiente fortuna a trovarsi per primo al posto giusto
- [b] Far fare alla gente la cosa giusta dipende dall'abilità: la fortuna c'entra poco o niente
- 17) [a] Per quel che riguarda le cose del mondo molti di noi sono vittime di forze che non si possono né comprendere né controllare
- [b] Prendendo attivamente parte agli affari politici e sociali, le persone possono controllare gli eventi del mondo
- 18) [a] La maggior parte delle persone non si rende conto fino a che punto la propria vita sia controllata da eventi accidentali
- [b] In realtà non esiste una cosa come la "fortuna"
- 19) [a] Un individuo dovrebbe essere sempre disposto a riconoscere i propri errori
- [b] Generalmente è meglio nascondere i propri errori
- 20) [a] E' difficile sapere se si piace o meno ad una persona
- [b] Il numero degli amici che ci si trova dipende da quanto si è simpatici
- 21) [a] A lungo andare le cose cattive che ci succedono sono bilanciate da quelle buone
- [b] La maggior parte degli eventi sfortunati sono il risultato di mancanza di abilità, ignoranza, pigrizia o di tutte e tre le cose insieme
- 22) [a] Se ci sforziamo sufficientemente possiamo eliminare del tutto la corruzione politica
- [b] E' difficile per le persone avere un reale controllo su quello che fanno i politici in carriera
- 23) [a] Talvolta non riesco a capire come gli insegnanti giungano ad attribuire i voti che danno
- [b] Esiste una diretta connessione tra l'impegno con cui studio e i voti che ottengo

- 24) [a] Un buon capo si aspetta che la gente decida da sola quello che vuole fare
[b] Un buon capo spiega a ciascuno il proprio compito
- 25) [a] Molte volte ho la sensazione di avere poca influenza su ciò che mi accade
[b] E' impossibile per me credere che il caso o la fortuna giochino un ruolo importante nella mia vita
- 26) [a] Le persone sono sole perché non cercano di essere amici degli altri
[b] E' inutile cercare di piacere alla gente, se vi ha in simpatia vi ha in simpatia
- 27) [a] I ragazzi di oggi danno troppa importanza agli sport
[b] Gli sport di squadra sono un eccellente modo per formare il carattere
- 28) [a] Tutto quello che mi accade dipende da me
[b] Talvolta mi accorgo di non avere sufficiente controllo sulla direzione che la mia vita sta prendendo
- 29) [a] Il più delle volte non riesco a capire perché i politici si comportano a quel modo
[b] A lungo andare sono sempre gli individui ad essere responsabili del malgoverno sia a livello nazionale sia a livello locale

Rosenberg Self-Esteem Scale

Scala dell'autostima di Rosenberg

(Copyright: Rosenberg, 1965)

(Versione Italiana: Prezza, Trombaccia, Armento, 1994)

1) Penso di valere almeno quanto gli altri

Fortemente d'accordo	D'accordo	In disaccordo	Fortemente in disaccordo
3	2	1	0

2) Penso di avere un certo numero di qualità

Fortemente d'accordo	D'accordo	In disaccordo	Fortemente in disaccordo
3	2	1	0

3) Sono portato a pensare di essere un vero fallimento

Fortemente d'accordo	D'accordo	In disaccordo	Fortemente in disaccordo
0	1	2	3

4) Sono in grado di fare le cose bene almeno come la maggior parte delle persone

Fortemente d'accordo	D'accordo	In disaccordo	Fortemente in disaccordo
3	2	1	0

5) Penso di non avere molto di cui essere fiero

Fortemente d'accordo	D'accordo	In disaccordo	Fortemente in disaccordo
0	1	2	3

6) Ho un atteggiamento positivo verso me stesso

Fortemente d'accordo	D'accordo	In disaccordo	Fortemente in disaccordo
3	2	1	0

7) Complessivamente sono soddisfatto di me stesso

Fortemente d'accordo	D'accordo	In disaccordo	Fortemente in disaccordo
3	2	1	0

8) Desidererei aver maggior rispetto di me stesso

Fortemente d'accordo	D'accordo	In disaccordo	Fortemente in disaccordo
0	1	2	3

9) Senza dubbio a volte mi sento inutile

Fortemente d'accordo	D'accordo	In disaccordo	Fortemente in disaccordo
0	1	2	3

10) A volte penso di essere un buono a nulla

Fortemente d'accordo	D'accordo	In disaccordo	Fortemente in disaccordo
0	1	2	3

Scala dell'autostima di Rosenberg - Risultati

Nome _____	Cognome _____	Età _____
------------	---------------	-----------

Rater _____	Data esame _____	N: ____ / ____
-------------	------------------	----------------

Punteggio Totale _____

La scala va da 0 a 30. I punteggi tra 15 e 25 sono nel range di normalità; punteggi inferiori a 15 indicano una bassa autostima.

METACOGNITIONS QUESTIONNAIRE 30 (MCQ-30)

Adrian Wells and Samantha Cartwright-Hatton

Traduzione e adattamento italiano a cura di M.C. Quattropani, V. Lenzo, M. Mucciardi e M.E. Toffler

Questo questionario riguarda le credenze che le persone hanno circa i loro pensieri. Qui di seguito sono elencate alcune di tali credenze. Per favore, legga ogni affermazione ed esprima quanto, in genere, è d'accordo segnando con una X il numero corrispondente

	Per nulla d'accordo	Un poco d'accordo	Abbastanza d'accordo	Completamente d'accordo
1. Preoccuparmi mi aiuta ad evitare problemi futuri	1	2	3	4
2. È dannoso per me preoccuparmi	1	2	3	4
3. Rifletto molto sui miei pensieri	1	2	3	4
4. Rischio di ammalarmi a causa delle mie costanti preoccupazioni	1	2	3	4
5. Sono consapevole di come funziona la mia mente quando rifletto su un problema	1	2	3	4
6. Se non riesco a controllare un pensiero minaccioso che poi si avvera, potrebbe essere colpa mia	1	2	3	4
7. Ho bisogno di preoccuparmi per potermi organizzare	1	2	3	4
8. Ho poca fiducia nella mia capacità di ricordare parole e nomi	1	2	3	4
9. I miei pensieri minacciosi persistono indipendentemente da quello che faccio per fermarli	1	2	3	4
10. Preoccuparmi mi aiuta a fare ordine nella mia mente	1	2	3	4
11. Non riesco ad ignorare i miei pensieri minacciosi	1	2	3	4
12. Controllo i miei pensieri	1	2	3	4

	Per nulla d'accordo	Un poco d'accordo	Abbastanza d'accordo	Completamente d'accordo
13. Dovrei avere sempre il controllo sui miei pensieri	1	2	3	4
14. La mia memoria talvolta m'inganna	1	2	3	4
15. Le mie preoccupazioni potrebbero farmi impazzire	1	2	3	4
16. Sono costantemente consapevole dei miei pensieri	1	2	3	4
17. Ho una scarsa memoria	1	2	3	4
18. Presto molta attenzione al modo in cui funziona la mia mente	1	2	3	4
19. Preoccuparmi mi aiuta a fronteggiare le difficoltà	1	2	3	4
20. Non essere in grado di controllare i propri pensieri è segno di debolezza	1	2	3	4
21. Quando comincio a preoccuparmi per qualcosa non riesco più a smettere	1	2	3	4
22. Sarò punito se non controllo certi pensieri	1	2	3	4
23. Preoccuparmi mi aiuta a risolvere i problemi	1	2	3	4
24. Ho poca fiducia nella mia capacità di ricordare i luoghi	1	2	3	4
25. È sbagliato avere certi pensieri	1	2	3	4
26. Non ho fiducia nella mia memoria	1	2	3	4
27. Se non riuscissi a controllare i miei pensieri non sarei in grado di funzionare	1	2	3	4
28. Ho bisogno di preoccuparmi per lavorare bene	1	2	3	4
29. Ho poca fiducia nella mia capacità di ricordare le mie azioni	1	2	3	4
30. Esamino costantemente i miei pensieri	1	2	3	4

PZ

HC

Nome e Cognome _____ Sesso _____

Scolarità in anni _____ Data di nascita _____ Data test _____

┌	>	┐	⋮	+	┐	)	⋮	(
1	2	3	4	5	6	7	8	9

(	┐	⋮	(	┌	>	⋮	┐	(	>	⋮	(	>	(	⋮

┐	>	(	⋮	┐	>	┌	(	⋮	>	⋮	┐	┌	)

┐	┐	+	)	(	┌	+	┐	)	┐	⋮	⋮	┌	┐	+

⋮	┐	┐	(	>	┐	(	┐	>	+	⋮	)	┌	>	┐

⋮	┐	)	┌	>	+	┐	┐	⋮	┌	+	⋮	⋮	)	(

>	⋮	+	⋮	┌	>	┐	⋮	(	+	⋮	┐	>	)	┐

⋮	)	+	⋮	┌	+	)	┐	(	⋮	⋮	(	┐	┌	>

┐	⋮	(	>	┐	⋮	(	>	⋮	+	┌	┐	┐	)	⋮

CALIFORNIA VERBAL LEARNING TEST-II (CVLT-II)

Somministrazione: leggere la lista di 16 parole al sogg per 5 volte; ogni volta il sogg deve ricordarsi quante più parole possibili in qualsiasi ordine. Ogni volta si deve ripetere al sogg tutte le parole della lista.

Scoring: essendo stata considerata una versione abbreviata del test (sono somministrati solo i primi 5 trials), come punteggio viene calcolato soltanto l'abilità di codifica del materiale ovvero somma delle parole ricordate in ogni trials / numero di trials (5).

LISTA A	1	2	3	4	5	
Camion						
Spinaci						
Giraffa						
Libreria						
Cipolla						
Motocicletta						
Armadietto						
Zebra						
Metropolitana						
Lampada						
Sedano						
Mucca						
Scrivania						
Barca						
Scoiattolo						
Cavolo						
						TOT
Tot. ripetizioni						

PASAT - Form A

Name _____

Date _____

PRACTICE

9+1	3	5	2	6	4	9	7	1	4
10__	4__	8__	7__	8__	10__	13__	16__	8__	5__

RATE #1

(3")

1+4	8	1	5	1	3	7	2	6	9
5__	12__	9__	6__	6__	4__	10__	9__	8__	15__
4	7	3	5	3	6	8	2	5	1
13__	11__	10__	8__	8__	9__	14__	10__	7__	6__
5	4	6	3	8	1	7	4	9	3
6__	9__	10__	9__	11__	9__	8__	11__	13__	12__
7	2	6	9	5	2	4	8	3	1
10__	9__	8__	15__	14__	7__	6__	12__	11__	4__
8	5	7	1	8	2	4	9	7	9
9__	13__	12__	8__	9__	10__	6__	13__	16__	16__
3	1	5	7	4	8	1	3	8	2
12__	4__	6__	12__	11__	12__	9__	4__	11__	10__

Total Correct (raw) = _____ Percent Correct = _____

PRACTICE

3+8	2	7	9	1	8	5	2	6	4
11__	10__	9__	16__	10__	9__	13__	7__	8__	10__

RATE #2

(2")

4+3	7	2	5	1	8	6	9	1	7
7__	10__	9__	7__	6__	9__	14__	15__	10__	8__
9	4	6	3	5	8	1	6	2	7
16__	13__	10__	9__	8__	13__	9__	7__	8__	9__
5	9	4	5	2	6	4	8	3	5
12__	14__	13__	9__	7__	8__	10__	12__	11__	8__
9	7	4	2	8	5	2	1	6	4
14__	16__	11__	6__	10__	13__	7__	3__	7__	10__
7	3	5	9	6	4	5	3	9	4
11__	10__	8__	14__	15__	10__	9__	8__	12__	13__
1	8	3	1	6	8	5	4	2	6
5__	9__	11__	4__	7__	14__	13__	9__	6__	8__

Total Correct (raw) = _____ Percent Correct = _____

patientcode:

BOX and BLOCK TEST

Instruction: "I want you to see how quickly you can pick up one block at a time with your right (or left) hand (point the hand). Carry it to the other side of the box and drop it. Make sure your fingertips cross the partition. Watch me while I show you how". "If you pick up two blocks at a time, they will count as one. If you drop one on the floor or table after you have carried it across, it will still be counted, so do not waste time picking it up. If you toss the blocks without your fingertips crossing the partition, they will not be counted. Before we start, you will have a chance to practice for 15 seconds. Do you have questions?" "Place your hands on the sides of the box (or one on the thigh). When it is time to start, I will say ready and then go." Trial period: start the stopwatch at the word go. When 15 seconds has passed, say "stop". If mistakes are made during the practice period, correct them before the actual testing begins (and transport the cubes to the original compartment). "This will be the actual test. The instructions are the same. Work as quickly as you can. Ready (wait 3 sec). Go. Stop (after 1 minute)". "Now you are to do the same thing with your left (or right) hand. First you can practice. Put your hands on the sides of the box as before. Pick up one block at a time with your hand, and drop it on the other side of the box."

RIGHT HAND

Number of blocks carried from one compartment to the other in one minute.

Count only 1 block if 2 blocks were picked up at a time.

Do not count blocks if fingertips did not cross the partition.

LEFT HAND

Number of blocks carried from one compartment to the other in one minute.

Count only 1 block if 2 blocks were picked up at a time.

Do not count blocks if fingertips did not cross the partition.

MCS-III-UL

BIBLIOGRAFIA

1. Amato A, Proia P, Alioto A, Rossi C, Pagliaro A, Ragonese P, Schirò G, Salemi G, Caldarella R, Vasto S, Nowak R, Kostrzewa-Nowak D, Musumeci G, Baldassano S. High-intensity interval training improves bone remodeling, lipid profile, and physical function in multiple sclerosis patients. *Sci Rep*. 2024 Jul 13;14(1):16195. doi: 10.1038/s41598-024-66448-5. PMID: 39003295; PMCID: PMC11246443.
2. Haki M, Al-Biati HA, Al-Tameemi ZS, Ali IS, Al-Hussaniy HA. Review of multiple sclerosis: Epidemiology, etiology, pathophysiology, and treatment. *Medicine (Baltimore)*. 2024 Feb 23;103(8):e37297. doi: 10.1097/MD.00000000000037297. PMID: 38394496; PMCID: PMC10883637.
3. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Sørensen PS, Thompson AJ, Wolinsky JS, Balcer LJ, Banwell B, Barkhof F, Bebo B Jr, Calabresi PA, Clanet M, Comi G, Fox RJ, Freedman MS, Goodman AD, Inglese M, Kappos L, Kieseier BC, Lincoln JA, Lubetzki C, Miller AE, Montalban X, O'Connor PW, Petkau J, Pozzilli C, Rudick RA, Sormani MP, Stüve O, Waubant E, Polman CH. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology*. 2014 Jul 15;83(3):278-86. doi: 10.1212/WNL.0000000000000560. Epub 2014 May 28. PMID: 24871874; PMCID: PMC4117366.
4. Cohen M, Bresch S, Thommel Rocchi O, Morain E, Benoit J, Levraut M, Fakir S, Landes C, Lebrun-Frénay C. Should we still only rely on EDSS to evaluate disability in multiple sclerosis patients? A study of inter and intra rater reliability. *Mult Scler Relat Disord*. 2021 Sep;54:103144. doi: 10.1016/j.msard.2021.103144. Epub 2021 Jul 9. PMID: 34274736.
5. Walz L, Brooks JC, Shavelle RM, Robertson N, Harding KE. Life expectancy in multiple sclerosis by EDSS score. *Mult Scler Relat Disord*. 2022 Dec;68:104219. doi: 10.1016/j.msard.2022.104219. Epub 2022 Oct 5. PMID: 36244189.
6. Montalban X, Lebrun-Frénay C, Oh J et al. Diagnosi di sclerosi multipla: revisioni del 2024 dei criteri di McDonald *Lancet Neurology*, 24, 850-865
7. Thompson A, Baranzini S, Geurts J et al. Sclerosi multipla, *The Lancet*, 2018; 391, 1622-1636

8. Olsson T, Barcellos LF, Alfredsson L. Interactions between genetic, lifestyle and environmental risk factors for multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol*. 2017 Jan;13(1):25-36. doi: 10.1038/nrneurol.2016.187. Epub 2016 Dec 9. PMID: 27934854.
9. Hawkes CH. Smoking is a risk factor for multiple sclerosis: a metanalysis. *Mult Scler*. 2007 Jun;13(5):610-5. doi: 10.1177/1352458506073501. Epub 2007 Feb 16. PMID: 17548439.
10. Wingerchuk DM. Smoking: effects on multiple sclerosis susceptibility and disease progression. *Ther Adv Neurol Disord*. 2012 Jan;5(1):13-22. doi: 10.1177/1756285611425694. PMID: 22276073; PMCID: PMC3251901.
11. Keller AM, Wills O, Karahalios A, Marck CH. The effects of smoking and vaping on multiple sclerosis onset and disease progression: An umbrella review. *Mult Scler Relat Disord*. 2026 Aug;112:107328. doi: 10.1016/j.msard.2026.107328. Epub 2026 Jun 17. PMID: 42349068.
12. Bjornevik K, Cortese M, Healy BC, Kuhle J, Mina MJ, Leng Y, Elledge SJ, Niebuhr DW, Scher AI, Munger KL, Ascherio A. Longitudinal analysis reveals high prevalence of Epstein-Barr virus associated with multiple sclerosis. *Science*. 2022 Jan 21;375(6578):296-301. doi: 10.1126/science.abj8222. Epub 2022 Jan 13. PMID: 35025605.
13. Jacobs BM, Giovannoni G, Cuzick J, Dobson R. Systematic review and meta-analysis of the association between Epstein-Barr virus, multiple sclerosis and other risk factors. *Mult Scler*. 2020 Oct;26(11):1281-1297. doi: 10.1177/1352458520907901. Epub 2020 Mar 23. PMID: 32202208; PMCID: PMC7543008.
14. Thacker EL, Mirzaei F, Ascherio A. Infectious mononucleosis and risk for multiple sclerosis: a meta-analysis. *Ann Neurol*. 2006 Mar;59(3):499-503. doi: 10.1002/ana.20820. PMID: 16502434.
15. Bjornevik K, Münz C, Cohen JI, Ascherio A. Epstein-Barr virus as a leading cause of multiple sclerosis: mechanisms and implications. *Nat Rev Neurol*. 2023 Mar;19(3):160-171. doi: 10.1038/s41582-023-00775-5. Epub 2023 Feb 9. PMID: 36759741.
16. Kampman MT, Brustad M. Vitamin D: a candidate for the environmental effect in multiple sclerosis - observations from Norway. *Neuroepidemiology*. 2008;30(3):140-6. doi: 10.1159/000122330. Epub 2008 Apr 2. PMID: 18382112.

17. Kampman MT, Wilsgaard T, Mellgren SI. Outdoor activities and diet in childhood and adolescence relate to MS risk above the Arctic Circle. *J Neurol*. 2007 Apr;254(4):471-7. doi: 10.1007/s00415-006-0395-5. Epub 2007 Mar 21. PMID: 17377831.
18. Munger KL, Levin LI, Hollis BW, Howard NS, Ascherio A. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis. *JAMA*. 2006 Dec 20;296(23):2832-8. doi: 10.1001/jama.296.23.2832. PMID: 17179460.
19. Behrens JR, Rasche L, Gieß RM, Pfuhl C, Wakonig K, Freitag E, Deuschle K, Bellmann-Strobl J, Paul F, Ruprecht K, Dörr J. Low 25-hydroxyvitamin D, but not the bioavailable fraction of 25-hydroxyvitamin D, is a risk factor for multiple sclerosis. *Eur J Neurol*. 2016 Jan;23(1):62-7. doi: 10.1111/ene.12788. Epub 2015 Jul 28. PMID: 26220765.
20. Balasooriya NN, Elliott TM, Neale RE, Vasquez P, Comans T, Gordon LG. The association between vitamin D deficiency and multiple sclerosis: an updated systematic review and meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord*. 2024 Oct;90:105804. doi: 10.1016/j.msard.2024.105804. Epub 2024 Aug 8. PMID: 39180838.
21. Silva MC, Furlanetto TW. Intestinal absorption of vitamin D: a systematic review. *Nutr Rev*. 2018 Jan 1;76(1):60-76. doi: 10.1093/nutrit/nux034. PMID: 29025082.
22. <https://www.salute.gov.it/new/it/tema/stili-di-vita-guadagnare-salute/obesita/>
23. Mohammadi M, Mohammadi A, Habibzadeh A, Korkorian R, Mohamadi M, Shaygannejad V, Zabeti A, Mirmosayyeb O. Abnormal body mass index is associated with risk of multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Obes Res Clin Pract*. 2024 Sep-Oct;18(5):311-321. doi: 10.1016/j.orcp.2024.11.005. Epub 2024 Nov 29. PMID: 39613552.
24. Kawai T, Autieri MV, Scalia R. Adipose tissue inflammation and metabolic dysfunction in obesity. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2021 Mar 1;320(3):C375-C391. doi: 10.1152/ajpcell.00379.2020. Epub 2020 Dec 23. PMID: 33356944; PMCID: PMC8294624.
25. Høglund RAA, Meyer HE, Stigum H, Torkildsen Ø, Grytten N, Holmøy T, Nakken O. Association of Body Mass Index in Adolescence and Young Adulthood and Long-term Risk of Multiple Sclerosis: A Population-Based Study. *Neurology*. 2021 Dec 7;97(23):e2253-e2261. doi: 10.1212/WNL.0000000000012957. Epub 2021 Oct 25. PMID: 34697245.
26. Munger KL, Bentzen J, Laursen B, Stenager E, Koch-Henriksen N, Sørensen TI, Baker JL. Childhood body mass index and multiple sclerosis risk: a long-term cohort study.

- Mult Scler. 2013 Sep;19(10):1323-9. doi: 10.1177/1352458513483889. Epub 2013 Apr 2. PMID: 23549432; PMCID: PMC4418015.
27. Hedström AK, Olsson T, Alfredsson L. Body mass index during adolescence, rather than childhood, is critical in determining MS risk. *Mult Scler*. 2016 Jun;22(7):878-83. doi: 10.1177/1352458515603798. Epub 2015 Sep 11. PMID: 26362895.
 28. Mills RJ, Young CA. A medical definition of fatigue in multiple sclerosis. *QJM*. 2008 Jan;101(1):49-60. doi: 10.1093/qjmed/hcm122. Epub 2008 Jan 14. PMID: 18194977.
 29. Boërio D, Lefaucheur JP, Hogrel JY, Créange A. Physiopathologie et traitement de la fatigue dans la sclérose en plaques [Pathophysiology and treatment of fatigue in multiple sclerosis]. *Rev Neurol (Paris)*. 2006 Mar;162(3):311-20. French. doi: 10.1016/s0035-3787(06)75017-2. PMID: 16585886.
 30. Sparasci D, Gobbi C, Castelnovo A, Riccitelli GC, Disanto G, Zecca C, Manconi M. Fatigue, sleepiness and depression in multiple sclerosis: defining the overlaps for a better phenotyping. *J Neurol*. 2022 Sep;269(9):4961-4971. doi: 10.1007/s00415-022-11143-6. Epub 2022 May 4. PMID: 35507053; PMCID: PMC9363283.
 31. Abou L, Murphy T, Truong E, Peters J. Meeting Physical Activity Guidelines for Persons With Multiple Sclerosis Reduces Fatigue Severity and Impact: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Phys Ther*. 2025 Jun 2;105(6):pzaf046. doi: 10.1093/ptj/pzaf046. PMID: 40167216; PMCID: PMC12166980.
 32. Harrison AM, Safari R, Mercer T, Picariello F, van der Linden ML, White C, Moss-Morris R, Norton S. Which exercise and behavioural interventions show most promise for treating fatigue in multiple sclerosis? A network meta-analysis. *Mult Scler*. 2021 Oct;27(11):1657-1678. doi: 10.1177/1352458521996002. Epub 2021 Apr 20. Erratum in: *Mult Scler*. 2021 Jul 23;13524585211034450. doi: 10.1177/13524585211034450. PMID: 33876986; PMCID: PMC8474304.
 33. Zhang XN, Liang ZD, Li MD. Comparison of different exercise modalities on fatigue and muscular fitness in patients with multiple sclerosis: a systematic review with network, and dose-response meta-analyses. *Front Neurol*. 2024 Nov 26;15:1494368. doi: 10.3389/fneur.2024.1494368. PMID: 39659961; PMCID: PMC11628374.
 34. Svestkova O, Angerova Y, Sladkova P, Keclikova B, Bickenbach JE, Raggi A. Functioning and disability in multiple sclerosis. *Disabil Rehabil*. 2010;32 Suppl 1:S59-67. doi: 10.3109/09638288.2010.511689. Epub 2010 Oct 7. PMID: 20929340.

35. Sutliff MH. Contribution of impaired mobility to patient burden in multiple sclerosis. *Curr Med Res Opin.* 2010 Jan;26(1):109-19. doi: 10.1185/03007990903433528. PMID: 19916707.
36. Francisco G, Pandyan A, Li S, Esquenazi A, Deltombe T, Baude M, Picelli A, Baguley I, Carda S, Baricich A, Bang MS, Biering-Sørensen B, Dressler D, Genet F, Jacinto J, Kaji R, Khan P, Knowlton T, Munin MC, Raghavan P, Reebye R, Rosales R, Santamato A, Simpson DM, Suputtitada A, Turner-Stokes L, Wissel J. Redefining Spasticity: The Spasticity X Working Group Consensus Statement. *Am J Phys Med Rehabil.* 2026 Jul 2. doi: 10.1097/PHM.0000000000003082. Epub ahead of print. PMID: 42424539.
37. Newsome SD, Aliotta PJ, Bainbridge J, Bennett SE, Cutter G, Fenton K, Lublin F, Northrop D, Rintell D, Walker BD, Weigel M, Zackowski K, Jones DE. A Framework of Care in Multiple Sclerosis, Part 2: Symptomatic Care and Beyond. *Int J MS Care.* 2017 Jan-Feb;19(1):42-56. doi: 10.7224/1537-2073.2016-062. PMID: 28243186; PMCID: PMC5315323.
38. Boeschoten RE, Braamse AMJ, Beekman ATF, Cuijpers P, van Oppen P, Dekker J, Uitdehaag BMJ. Prevalence of depression and anxiety in Multiple Sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *J Neurol Sci.* 2017 Jan 15;372:331-341. doi: 10.1016/j.jns.2016.11.067. Epub 2016 Nov 30. PMID: 28017241.
39. Hanna M, Strober LB. Anxiety and depression in Multiple Sclerosis (MS): Antecedents, consequences, and differential impact on well-being and quality of life. *Mult Scler Relat Disord.* 2020 Sep;44:102261. doi: 10.1016/j.msard.2020.102261. Epub 2020 Jun 6. PMID: 32585615; PMCID: PMC7719086.
40. Ferreira ML. Cognitive deficits in multiple sclerosis: a systematic review. *Arq Neuropsiquiatr.* 2010 Aug;68(4):632-41. doi: 10.1590/s0004-282x2010000400029. PMID: 20730323.
41. Lugosi K, Engh MA, Huszár Z, Hegyi P, Mátrai P, Csukly G, Molnár Z, Horváth K, Mátis D, Mezei Z. Domain-specific cognitive impairment in multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Ann Clin Transl Neurol.* 2024 Mar;11(3):564-576. doi: 10.1002/acn3.51976. Epub 2024 Jan 11. PMID: 38212940; PMCID: PMC10963281.
42. Lugosi K, Engh MA, Kóti T, Molnár Z, Csukly G, Horváth K, Hargitai E, Hegyi P, Mezei Z. Cognitive Impairment in Multiple Sclerosis: The Role of Clinical and Sociodemographic Factors - A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Clin Transl*

- Neurol. 2026 Jan;13(1):58-70. doi: 10.1002/acn3.70172. Epub 2025 Sep 24. PMID: 40990412; PMCID: PMC12790164.
43. Giesser BS. Exercise in the management of persons with multiple sclerosis. *Ther Adv Neurol Disord*. 2015 May;8(3):123-30. doi: 10.1177/1756285615576663. PMID: 25941539; PMCID: PMC4409551.
44. Proschinger S, Kuhwand P, Rademacher A, Walzik D, Warnke C, Zimmer P, Joisten N. Fitness, physical activity, and exercise in multiple sclerosis: a systematic review on current evidence for interactions with disease activity and progression. *J Neurol*. 2022 Jun;269(6):2922-2940. doi: 10.1007/s00415-021-10935-6. Epub 2022 Jan 27. PMID: 35084560; PMCID: PMC9119898.
45. Wajda DA, Sosnoff JJ. Cognitive-motor interference in multiple sclerosis: a systematic review of evidence, correlates, and consequences. *Biomed Res Int*. 2015;2015:720856. doi: 10.1155/2015/720856. Epub 2015 Mar 9. PMID: 25839039; PMCID: PMC4369906.
46. Inojosa H, Schrieffer D, Ziemssen T. Clinical outcome measures in multiple sclerosis: A review. *Autoimmun Rev*. 2020 May;19(5):102512. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102512. Epub 2020 Mar 12. PMID: 32173519.
47. Scalzitti DA, Harwood KJ, Maring JR, Leach SJ, Ruckert EA, Costello E. Validation of the 2-Minute Walk Test with the 6-Minute Walk Test and Other Functional Measures in Persons with Multiple Sclerosis. *Int J MS Care*. 2018 Jul-Aug;20(4):158-163. doi: 10.7224/1537-2073.2017-046. PMID: 30150899; PMCID: PMC6107337.
48. Cleland BT, Ingraham BA, Pitluck MC, Woo D, Ng AV. Reliability and Validity of Ratings of Perceived Exertion in Persons With Multiple Sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil*. 2016 Jun;97(6):974-82. doi: 10.1016/j.apmr.2016.01.013. Epub 2016 Feb 1. PMID: 26836954.
49. <https://www.fisioscience.it/blog/scala-di-borg/>
50. Bertoni R, Cattaneo D, Grosso C, Baglio F, Jonsdottir J. Distribution and relation of two arm function tests, Box and Blocks test and Nine Hole Peg test, across disease severity levels and types of multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. 2022 Mar;59:103683. doi: 10.1016/j.msard.2022.103683. Epub 2022 Feb 9. PMID: 35168094.
51. Benedict RH, DeLuca J, Phillips G, LaRocca N, Hudson LD, Rudick R; Multiple Sclerosis Outcome Assessments Consortium. Validity of the Symbol Digit Modalities Test as

- a cognition performance outcome measure for multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2017 Apr;23(5):721-733. doi: 10.1177/1352458517690821. Epub 2017 Feb 16. PMID: 28206827; PMCID: PMC5405816.
52. Darwish MH, El-Tamawy MS, Ismail ME, Moustafa EBS, Khalifa HA. Effect of vestibular training on cognitive functions in people with multiple sclerosis: A randomized controlled trial. *Mult Scler Relat Disord*. 2025 Jan;93:106239. doi: 10.1016/j.msard.2024.106239. Epub 2024 Dec 18. PMID: 39709700.
 53. Woods DL, Wyma JM, Herron TJ, Yund EW, Reed B. The Dyad-Adaptive Paced Auditory Serial Addition Test (DA-PASAT): Normative data and the effects of repeated testing, simulated malingering, and traumatic brain injury. *PLoS One*. 2018 Apr 20;13(4):e0178148. doi: 10.1371/journal.pone.0178148. PMID: 29677192; PMCID: PMC5909896.
 54. Solaro C, Di Giovanni R, Grange E, Brichetto G, Mueller M, Tacchino A, Bertoni R, Patti F, Pappalardo A, Prosperini L, Castelli L, Rosato R, Cattaneo D, Marengo D. Italian translation and psychometric validation of the Manual Ability Measure-36 (MAM-36) and its correlation with an objective measure of upper limb function in patients with multiple sclerosis. *Neurol Sci*. 2020 Jun;41(6):1539-1546. doi: 10.1007/s10072-020-04263-2. Epub 2020 Jan 23. PMID: 31974795.
 55. Solaro C, Trabucco E, Signori A, Cella M, Messmer Uccelli M, Brichetto G, Cavalla P, Gironi M, Patti F, Prosperini L. Italian validation of the 12-item multiple sclerosis walking scale. *Mult Scler Int*. 2015;2015:540828. doi: 10.1155/2015/540828. Epub 2015 Mar 26. PMID: 25883806; PMCID: PMC4391321.
 56. Strober LB, Binder A, Nikelshpur OM, Chiaravalloti N, DeLuca J. The Perceived Deficits Questionnaire: Perception, Deficit, or Distress? *Int J MS Care*. 2016 Jul-Aug;18(4):183-90. doi: 10.7224/1537-2073.2015-028. PMID: 27551243; PMCID: PMC4984790.
 57. Meca-Lallana V, Brañas-Pampillón M, Higuera Y, Candelieri-Merlicco A, Aladro-Benito Y, Rodríguez-De la Fuente O, Salas-Alonso E, Maurino J, Ballesteros J. Assessing fatigue in multiple sclerosis: Psychometric properties of the five-item Modified Fatigue Impact Scale (MFIS-5). *Mult Scler J Exp Transl Clin*. 2019 Nov 9;5(4):2055217319887987. doi: 10.1177/2055217319887987. PMID: 31741743; PMCID: PMC6843745.

58. Honarmand K, Feinstein A. Validation of the Hospital Anxiety and Depression Scale for use with multiple sclerosis patients. *Mult Scler*. 2009 Dec;15(12):1518-24. doi: 10.1177/1352458509347150. Epub 2009 Nov 13. PMID: 19965520.
59. Mehling WE, Price C, Daubenmier JJ, Acree M, Bartmess E, Stewart A. The Multidimensional Assessment of Interoceptive Awareness (MAIA). *PLoS One*. 2012;7(11):e48230. doi: 10.1371/journal.pone.0048230. Epub 2012 Nov 1. PMID: 23133619; PMCID: PMC3486814.
60. Luszczynska A, Scholz U, Schwarzer R. The general self-efficacy scale: multicultural validation studies. *J Psychol*. 2005 Sep;139(5):439-57. doi: 10.3200/JRLP.139.5.439-457. PMID: 16285214.
61. Sinclair SJ, Blais MA, Gansler DA, Sandberg E, Bistis K, LoCicero A. Psychometric properties of the Rosenberg Self-Esteem Scale: overall and across demographic groups living within the United States. *Eval Health Prof*. 2010 Mar;33(1):56-80. doi: 10.1177/0163278709356187. PMID: 20164106.
62. Carlozzi NE, Boileau NR, Murphy SL, Braley TJ, Kratz AL. Validation of the Pittsburgh Fatigability Scale in a mixed sample of adults with and without chronic conditions. *J Health Psychol*. 2021 Aug;26(9):1455-1467. doi: 10.1177/1359105319877448. Epub 2019 Sep 18. PMID: 31530191; PMCID: PMC7078014.
63. Lange RV, Tigglemann M. Dimensionality and reliability of the Rotter I-E locus of control scale. *J Pers Assess*. 1981 Aug;45(4):398-406. doi: 10.1207/s15327752jpa4504_9. PMID: 16370694.
64. Totuk O, Turkkol M, Gudek HC, Dogan IG, Tezer DC, Sahin S, Demir S. Differential Metacognitive Profiles in Relapsing-Remitting and Progressive Multiple Sclerosis: Associations with Fatigue, Cognition, and Perceived Disability. *Arch Clin Neuropsychol*. 2026 Feb 27;41(3):acaf119. doi: 10.1093/arclin/acaf119. PMID: 41467506.
65. Fleming SM, Lau HC. How to measure metacognition. *Front Hum Neurosci*. 2014;8:443. doi:10.3389/fnhum.2014.00443.
66. Toglia J, Kirk U. Understanding awareness deficits following brain injury. *NeuroRehabilitation*. 2000;15(1):57-70. PMID:11455082.
67. Mazancieux A, Souchay C, Casez O, Moulin CJA. Metacognition and self-awareness in Multiple Sclerosis. *Cortex*. 2019;111:238-255. doi:10.1016/j.cortex.2018.11.012.

68. Goverover Y, Genova HM, Griswold H, Chiaravalloti ND, DeLuca J. Metacognitive knowledge and online awareness in persons with multiple sclerosis. *NeuroRehabilitation*. 2014. PMID:24990022.
69. Goverover Y, et al. Self-awareness in multiple sclerosis: Relationships with executive functions and affect. *Eur J Neurol*. 2021. PMID:33527564.
70. Goverover Y, Chiaravalloti N, DeLuca J. Awareness of deficit in multiple sclerosis. *J Int Neuropsychol Soc*. 2007. PMID:17852617.
71. Goverover Y, Chiaravalloti N, DeLuca J. The relationship between self-awareness of neurobehavioral symptoms, cognitive functioning, and emotional symptoms in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2005;11(2):203-212. doi:10.1191/1352458505ms1153oa.
72. Fleming SM, Ryu J, Golfinos JG, Blackmon KE. Domain-specific impairment in metacognitive accuracy following anterior prefrontal lesions. *Brain*. 2014;137(Pt 10):2811-2822. doi:10.1093/brain/awu221.
73. Langdon DW, Amato MP, Boringa J, et al. Recommendations for a Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS). *Mult Scler*. 2012;18(6):891-898. doi:10.1177/1352458511431076.
74. Benedict RHB, Amato MP, Boringa J, et al. Brief International Cognitive Assessment for MS (BICAMS): international standards for validation. *BMC Neurol*. 2012;12:55. doi:10.1186/1471-2377-12-55.
75. Chiaravalloti ND, DeLuca J. Cognitive impairment in multiple sclerosis. *Lancet Neurol*. 2008;7(12):1139-1151. doi:10.1016/S1474-4422(08)70259-X.
76. Valet M, et al. Timed Up-and-Go and 2-Minute Walk Test in patients with multiple sclerosis with mild disability: reliability, responsiveness and link with perceived fatigue. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2019. PMID:30311490.
77. Platz T, Pinkowski C, van Wijck F, Kim IH, di Bella P, Johnson G. Reliability and validity of arm function assessment with standardized guidelines for the Fugl-Meyer Test, Action Research Arm Test and Box and Block Test: a multicentre study. *Clin Rehabil*. 2005;19(4):404-411. doi:10.1191/0269215505cr832oa.
78. Palmer EC, David AS, Fleming SM. Effects of age on metacognitive efficiency. *Conscious Cogn*. 2014;28:151-160. doi:10.1016/j.concog.2014.06.007.

Appendice – Nota statistica e formule

Bias percentuale = $[(\text{stima} - \text{valore effettivo}) / \text{valore effettivo}] \times 100$. Un valore negativo indica sottostima; un valore positivo sovrastima. Errore assoluto percentuale = $[|\text{stima} - \text{valore effettivo}| / \text{valore effettivo}] \times 100$. Il miglioramento dell'accuratezza è stato definito come errore assoluto pre – errore assoluto post, per cui valori positivi indicano una riduzione dell'errore dopo la visione.

Gli indici globale, cognitivo e motorio sono stati ottenuti come mediana individuale dei test disponibili nel relativo insieme. Questa strategia riduce l'influenza di valori estremi e consente di combinare test espressi in scale differenti dopo normalizzazione percentuale. Per i confronti appaiati è stato utilizzato il test di Wilcoxon signed-rank; per gruppi indipendenti Mann–Whitney U; per variabili categoriche il test esatto di Fisher; per associazioni monotone Spearman ρ . La correzione Benjamini–Hochberg FDR è stata applicata per famiglie di confronti. Nel testo si riportano sia p nominali sia q -FDR quando disponibili.

Le statistiche descrittive comprendono media $\pm$ deviazione standard e mediana [IQR]. La mediana e l'IQR sono considerati particolarmente informativi in presenza di asimmetria e outlier. Gli effect size rank-biserial sono riportati con segno coerente con il confronto definito nelle tabelle; la loro ampiezza deve essere interpretata insieme alla direzione delle differenze e non soltanto al valore assoluto.