

Deficit neuropsicologici nella sclerosi multipla: l'impatto della riabilitazione cognitiva

Federica Pinardi

Centro UOSI Riabilitazione Sclerosi Multipla IRCCS
"Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna" (ISNB), Ospedale Bellaria

La Sclerosi Multipla (SM) è una malattia demielinizzante cronica, infiammatoria e degenerativa, del sistema nervoso centrale. È la patologia neurologica non traumatica più comune dell'età giovane-adulta.

Nel 40-70% dei pazienti sono presenti deficit cognitivi che possono coinvolgere la velocità di elaborazione delle informazioni, la concentrazione, la memoria verbale e visuo-spaziale a breve e lungo termine, l'attenzione, le funzioni esecutive, la fluenza verbale semantica e fonemica, le capacità di *problem solving*, con grado di severità e profilo variabili, e conseguenti ripercussioni sulla vita privata e sui rapporti sociali. Entro il primo anno dall'esordio, il 20-30% dei pazienti presenta già *deficit* neuropsicologici. Lo sviluppo di una demenza severa è meno frequente. Sebbene già osservati nel XIX Secolo da Charcot, le caratteristiche epidemiologiche, cliniche e la rilevanza sociale dei *deficit* cognitivi non sono state adeguatamente valutate dalla comunità neurologica per più di un secolo.

Lo studio multicentrico realizzato da Weinstock-Guttman *et al.* 2011 ⁽¹⁾ ha evidenziato prestazioni cognitive significativamente inferiori ai test della Batteria Neuropsicologica Ripetibile Breve (BRB-N, *Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Test*), rispetto ai controlli, nelle sindromi radiologicamente isolate (RIS), nelle sindromi clinicamente isolate (CIS) e in tutti i decorsi di SM clinicamente definita, inclusi i quadri clinici ad esordio pediatrico, in cui l'evoluzione appare relativamente rapida. Più frequente è l'associazione con una malattia ad alto grado di attività.

La BRB-N permette una valutazione accurata del deficit neuropsicologico, con una sensibilità del 71% e una specificità del 94% ⁽²⁾.

Lo studio TuSCIMS ha dimostrato la presenza di deficit cognitivi nel 30,6% dei pazienti con SM-RR all'esordio ed un aggravamento nel 29,3% dopo 3 anni, rispetto alla progressione della disabilità motoria osservata nel 6%, risultando un fattore prognostico sfavorevole ⁽³⁾.

Entro 7 anni dall'esordio, si è osservato un decadimento della memoria nel 50% dei pazienti e della velocità di elaborazione delle informazioni nel 22,7%. Entro 10 anni, il 46% dei pazienti cognitivamente integri all'esordio diviene deficitario.

Il *Symbol Digit Modalities Test* (SDMT) è risultato il test neuropsicologico più sensibile nella rilevazione del deterioramento nel tempo ⁽³⁾.

Nella SM-SP, i *deficit* cognitivi sono più frequenti e severi, specie per quanto concerne la memoria, l'attenzione sostenuta, la concentrazione e la velocità di elaborazione delle informazioni.

Nella SM-PP, il dominio cognitivo più compromesso è la velocità di elaborazione delle informazioni, riscontrabile nel 75% dei pazienti.

Dagli studi che hanno analizzato le differenze tra le forme di SM-RR, SM-SP e SM-PP emerge che:

- le forme progressive sono caratterizzate da maggiori *deficit*, specie a carico della memoria verbale e della velocità di processazione delle infor-

mazioni, con peggiore rendimento della SM-SP rispetto alla SM-PP;

- la SM-RR è caratterizzata da maggiori deficit a carico della memoria visuo-spaziale;
- la SM-PP presenta un rendimento inferiore nelle prove di richiamo ritardato e nella capacità di usare il nuovo materiale appreso;
- nella SM-SP la progressione del deterioramento è più frequente, più rapida e di maggiore entità.

Quali correlazioni con i dati di RMI ed NPS, sono state segnalate:

- carico lesionale della sostanza bianca in T2;
- carico lesionale della sostanza grigia;
- grado di atrofia cerebrale corticale, atrofia centrale (dimensioni del III ventricolo) e atrofia di corpo calloso, talamo e putamen, atrofia dei caudati, atrofia degli ippocampi.

Nelle forme di SM-RR, la presenza di atrofia diffusa all'esordio e la progressione dell'atrofia centrale entro 2 anni predicono la comparsa di rallentamento dell'elaborazione delle informazioni in 7 anni. In presenza di deficit cognitivi, le forme SM-SP rispetto alle SM-PP presentano un grado di atrofia corticale fronto-temporale, dell'ipotalamo e del talamo destro maggiore. Nelle forme di SM-PP, il carico lesionale all'esordio è il migliore parametro di RMI predittivo dell'evoluzione del quadro cognitivo entro 5 anni. In riferimento al genere, la comparsa precoce di atrofia della sostanza grigia correla con un rischio di evoluzione di deficit cognitivo maggiore per gli uomini rispetto alle donne. Il riscontro di deficit neuropsicologici all'esordio è indice di progressione della malattia⁽⁴⁾. L'assenza di una stretta correlazione tra severità dei deficit cognitivi e i parametri di RMI suggeriscono l'intervento di meccanismi di riorganizzazione

dell'attività neuronale (neuroplasticità), volti a limitare i deficit o a mantenere un rendimento normale⁽⁵⁾.

I meccanismi di neuroplasticità trovano luogo a livello cellulare (comparsa di nuovi canali del sodio negli assoni demielinizzati) e a livello di sistema (cambiamenti nell'organizzazione funzionale della corteccia cerebrale⁽⁵⁾). Nei pazienti cognitivamente preservati si osserva sia un incremento del reclutamento delle aree normalmente attivate, sia l'attivazione della regione corrispondente controlaterale, mentre nei pazienti con deficit cognitivo conclamato si osserva una riduzione del reclutamento, rispetto ai controlli. Durante l'esecuzione del PASAT (*Paced Auditory Serial Addition Test*), è stato evidenziato un cambiamento del reclutamento corticale, sia nelle CIS che nella SM.

Nella SM rispetto ai controlli, aumenta l'attivazione di corteccia prefrontale dorsolaterale bilateralmente, cingolo posteriore, giro temporale superiore e polo temporale dx, giro temporale superiore sinistro, uncus sinistro e cervelletto destro. Si riduce l'attivazione del giro temporale superiore e medio sx, area motoria supplementare e lobulo parietale inferiore dx, precuneo dx, lobulo parietale superiore sx, giro precentrale dx e giro trasverso dx.

Studi di fMRI durante l'esecuzione del PASAT, nei pazienti con SM all'esordio, hanno documentato una maggiore attivazione del giro frontale inferiore bilateralmente del circuito corteccia del cingolo anteriore-giro frontale medio dx. Smith *et al.*, valutando mediante fMRI pazienti con SM che lamentavano deficit cognitivi, hanno identificato un aumento dell'attivazione della corteccia prefrontale dorsolaterale bilaterale, del cingolo posteriore, del giro temporale superiore dx e sx, del polo tempora-

le dx, dell'uncus sinistro, del cervelletto dx e una ridotta attivazione del giro temporale superiore e medio sx, dell'area motoria supplementare dx, del lobulo parietale inferiore dx.

Nelle forme SM-RR, il *network* neuronale attivo in condizioni di riposo (DMN) trova una minore attivazione al centro della corteccia del cingolo posteriore e maggiore alla periferia⁽⁷⁾. Tali modificazioni sono più evidenti nei pazienti cognitivamente integri rispetto a quelli compromessi, e correlano con l'atrofia regionale⁽⁷⁾.

Questi dati suggeriscono un adattamento funzionale, con un aumento del reclutamento delle regioni cognitive di controllo, prima che il declino cognitivo divenga clinico. Quando tale reclutamento non è più possibile compaiono i deficit NPS⁽⁸⁾.

I fattori che influenzano le abilità cognitive sono numerosi:

- **anatomici e funzionali:** carico lesionale della sostanza bianca e grigia, atrofia corticale, coinvolgimento della sostanza bianca e grigia apparentemente normali, disconnessione lesionale delle aree associative, deafferentazione sensoriale;
- **la fatica:** maggiori ripercussioni su allerta, attenzione e velocità;
- **la depressione:** prevalente alterazione della velocità di elaborazione dei dati e della *working memory*;
- **l'ansia, il decorso, il sesso,** la comorbidità con patologie psichiatriche, lo stile di vita;
- **la riserva cognitiva:** definita dall'arricchimento intellettuale, quale fattore protettivo in tutti i decorsi di SM. Il *network* coinvolge la parte anteriore e posteriore della corteccia del cingolo;
- **la presenza di epilessia:** correlata ad un declino cognitivo maggiore e ad un interessamento corticale più severo e rapidamente evolutivo;



- **la temperatura;**
- **l'essere in ricaduta;**
- **l'uso di cannabinoidi**, correlato ad una maggiore compromissione della velocità di processazione delle informazioni, della memoria di lavoro, delle funzioni esecutive e visuo-spaziali.

Che cosa costituisca un cambiamento clinicamente rilevante, come monitorare al meglio la funzione cognitiva, quali trattamenti applicare, sono problemi sui quali non vi è consenso.

In letteratura ci sono dati che correlano un possibile beneficio sul piano cognitivo, inteso come miglioramento del punteggio ottenuto ai test neuropsicologici, tratto dalle terapie di decorso in particolare IFN β -1a, copolimero, natalizumab ed alemtuzumab. Inefficaci sono risultati il mitoxantrene, il donepezil, la memantina, lo ginkgo-biloba. La rivastigmina ha mostrato un effetto positivo sulla fatica cognitiva.

Parte integrante della terapia della SM è la riabilitazione motoria e cognitiva. Wade nel 1992 definì la riabilitazione “un processo educativo di

problem-solving volto a ridurre l'imPAIRment (disabilità) e a migliorare la partecipazione (handicap)”. In particolare, la riabilitazione neuropsicologica ha come obiettivi la riduzione del deficit cognitivo e dei suoi effetti negativi, supportare la consapevolezza e le abilità dei pazienti nella vita quotidiana. L'approccio riabilitativo multidisciplinare, inclusivo del percorso neuropsicologico, si è dimostrato capace di migliorare l'esperienza delle persone con SM in termini di attività e partecipazione.

Rosti-Otajärvi e Hämäläinen eseguirono una *review* nel 2011 ⁽⁹⁾ al fine di valutare gli effetti della riabilitazione neuropsicologica. Furono considerati solo gli studi randomizzati e quasi randomizzati-controllati, con inclusione di 14 studi (22 studi esclusi), 770 pazienti con SM e 20 controlli, età media 44,8 anni (38,9-60 aa.), 68% donne, 331 pazienti con decorso RR, EDSS medio 3,5 (2,5-5,6), durata media di malattia 11,1 anni (4,9-17,5 aa.). I domini cognitivi stimolati sono stati:

- **memoria:** memorizzazione e richiamo di una lista di parole, di figure, di

percorsi, numeri e storie;

- **attenzione:** identificazione di elementi in testi e figure, labirinti, ricerca di figure e monitoraggio della distrazione in simulazioni di guida;
- **funzioni visuo-spaziali** → mosaici, esercizi di navigazione;
- **funzioni esecutive** → organizzazione, pianificazione, soluzione di problemi in simulazioni realistiche.

Sono state applicate le seguenti tecniche di riabilitazione:

- *training* computerizzato (Gripsgymnastik/Brain-Gym, Vilat-G, Reha-Com, BrainStim) al domicilio o in ospedale ± esercizi al domicilio;
- *training* cognitivo non computerizzato in ospedale ± esercizi al domicilio;
- *training* cognitivo ± acquisizione di strategie di compenso esterne ed interne, per la memoria;
- intervento cognitivo-comportamentale e uso del *notebook* (in 2 studi).

La riabilitazione ha previsto la stimolazione di un solo dominio, più frequentemente la memoria, nel 50% dei casi.

Numero medio di sedute: 19 (8-36); durata media di ogni incontro: 48 minuti (25 minuti-1,5 ore). Frequenza settimanale media: 3 (1-5); durata media del percorso 8,2 settimane (4 settimane-4 mesi). Monitoraggio clinico o immediato o a 1 anno dal termine del trattamento con test neuropsicologici ± questionari auto-compilati o compilati dal *caregiver*.

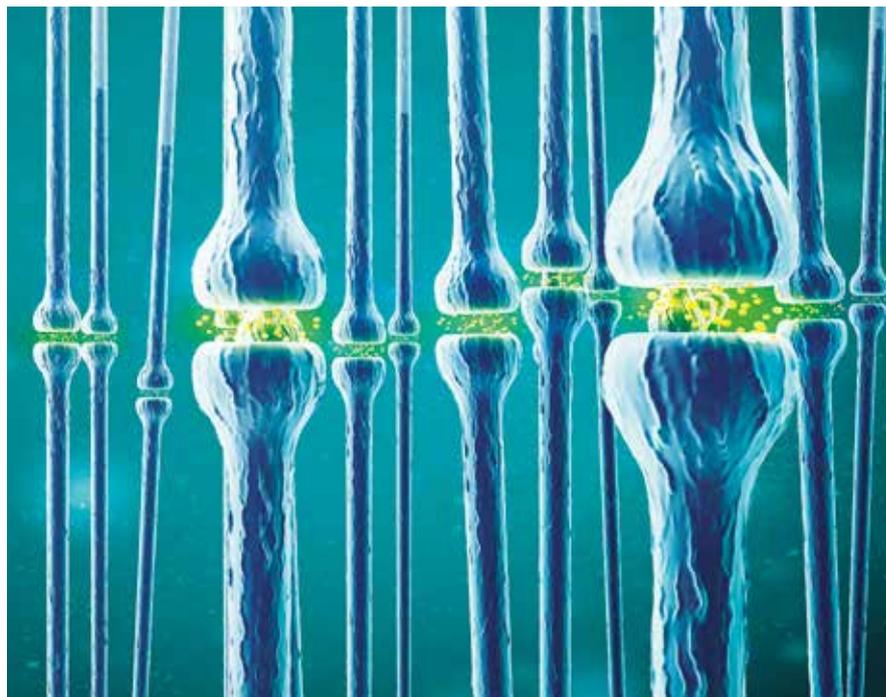
Dai dati è emerso un miglioramento della memoria (*span*), della memoria di lavoro e visuo-spaziale a breve termine. Gli effetti positivi sono osservabili in 12 studi; basso il livello di evidenza. Da sottolineare l'eterogeneità degli studi inclusi.

Brissart *et al.* ⁽¹⁰⁾ hanno testato la validità della riabilitazione neuropsicologica mediante l'uso di un programma

computerizzato confrontato con i controlli. Rispetto alla valutazione NPS iniziale, il gruppo trattato ha mostrato un miglioramento della memoria verbale (richiamo e apprendimento), della memoria visiva (richiamo ritardato), della *working memory*, della fluenza verbale e del linguaggio. Rispetto al gruppo di controllo hanno segnalato un miglioramento della memoria visiva e verbale e delle fluenze. da Nair *et al.*, nel 2016, eseguirono una *review* ⁽¹¹⁾, con lo scopo di valutare gli effetti della riabilitazione di un unico dominio, la memoria, alla luce dei benefici riportati da singoli casi e da studi non controllati. Furono considerati solo gli studi randomizzati e quasi randomizzati-controllati, con inclusione di 8 studi (16 studi esclusi), 521 persone reclutate (pazienti e controlli), decorso RR, SP e PP, 47% donne, 70% uomini, età 40-47 anni, scolarità 5-15 anni, grado di *deficit* cognitivo variabile da lieve a severo. Il trattamento è stato realizzato o con sedute singole o di gruppo, della durata da 30 minuti a 1,5 ore, frequenza settimanale 2-3, prevedendo il *training* cognitivo computerizzato o non computerizzato \pm acquisizione di strategie di compenso esterne ed interne. Il monitoraggio clinico è avvenuto mediante una misurazione soggettiva (3 studi), oggettiva (6 studi) della memoria, della depressione (6 studi), delle ADL (3 studi) e della qualità della vita (3 studi).

Da questi dati non sono emerse evidenze a favore della riabilitazione; da considerare i limiti metodologici. Gli Autori conclusero che questi dati non erano definitivi, ma indicavano la necessità di ulteriori indagini.

Ad oggi non vi sono dati riferiti ai pazienti pediatrici. I dati di MRI e fMRI dopo riabilitazione cognitiva documentano una variazione del grado



di attivazione dei *network* corticali a fronte di caratteristiche anatomiche invariate. Lo studio di Filippi *et al.* ⁽¹²⁾ dopo riabilitazione cognitiva focalizzata sull'attenzione, velocità di elaborazione dei dati e funzioni esecutive, nelle forme di SM-RR, ha documentato che:

- **le caratteristiche anatomiche strutturali rimangono invariate:** il volume della sostanza grigia e bianca, il carico lesionale in T2 e le caratteristiche della sostanza bianca apparentemente normale;

- **le caratteristiche anatomiche funzionali si modificano:** aumento dell'attivazione della corteccia del cingolo anteriore e posteriore (PCC) e/o del precuneo e della corteccia prefrontale dorsolaterale (PFC) bilateralmente e del lobo parietale inferiore; aumento del reclutamento della PFC dorsolaterale bilateralmente, durante l'esecuzione dello *stroop*.

Lo studio di Parisi *et al.* ⁽¹³⁾ successivo ad un ciclo di 12 sedute di riabilitazione cognitiva computerizzata, focalizzata sull'attenzione, la processazione delle informazioni e le funzioni ese-

cutive, ha mostrato che:

- l'attività della corteccia del cingolo anteriore è correlata a quella del giro frontale superiore, medio e inferiore bilateralmente, dei gangli della base, della corteccia del cingolo posteriore, del cervelletto, del precuneo, del giro temporale medio e del lobulo parietale inferiore; inoltre, ha una funzione plurivalente, motoria, viscerale, endocrina e cognitiva (attenzione, memoria di lavoro, funzioni esecutive, motivazione, valutazione dell'errore, emozionale);
- dopo la riabilitazione cognitiva aumenta il grado di attività fra corteccia del cingolo anteriore e giro frontale medio dx, lobo parietale inferiore dx, mostrando una stretta correlazione con il miglioramento ottenuto al PASAT;
- nel gruppo di controllo si riduce il grado di attività fra corteccia del cingolo anteriore e cervelletto dx, giro temporale inferiore dx.

Un possibile meccanismo d'azione della stimolazione cognitiva è l'aumento del reclutamento dei *network* corticali. Leavitt *et al.* ⁽¹⁴⁾ hanno ana-

lizzato le caratteristiche funzionali dopo un ciclo di 10 sedute di riabilitazione della memoria (1 seduta di 45-60 minuti, 2 volte alla settimana) con tecnica di apprendimento di una storia, in 6 pazienti con SM-RR e 1 paziente con SM-RP.

Dai dati sono emersi un aumento del grado di attività tra:

- ippocampo sx e insula sx-dx, giro paraippocampale dx, giro precentrale, giro post-centrale;
- corteccia del cingolo posteriore e talamo dx-sx, lobulo semilunare inferiore dx del cervelletto;
- ippocampo dx e giro precentrale, giro frontale medio, giro del cingolo sx.

Lo studio di Sastre-Garriga *et al.* ⁽¹⁵⁾, dopo riabilitazione cognitiva con esercizi computerizzati e non (simulazione di situazioni della vita quotidiana), finalizzata alla velocità di processa-

zione delle informazioni, attenzione, funzioni esecutive, memoria, linguaggio (sedute di 1 ora alla settimana, per 5 settimane), in 15 pazienti con SM, ha documentato un aumento dell'attivazione del lobo cerebellare dx e sx (declive e culmen), dell'uvula dx e del tronco dell'encefalo. Le modificazioni funzionali cerebellari sono state correlate dagli Autori alle sue funzioni cognitive, definite di tipo *frontal-like*, poiché relative alle funzioni esecutive e visuo-spaziali, al ragionamento astratto, alla *working memory*, alla fluenza verbale e all'attenzione. Alcuni Autori propongono una lateralità cerebellare destra per le funzioni esecutive e l'attenzione, sinistra per le funzioni visuo-spaziali; altri, una lateralizzazione delle funzioni visuo-spaziali e del linguaggio, controlaterale a quella cerebrale. Rosti-Otajärvi e Hämäläinen,

nel 2014 ⁽¹⁶⁾ evidenziarono un miglioramento della memoria e dell'attenzione, ma con un basso livello di evidenza; importante il limite metodologico dello studio, dettato dall'eterogeneità degli studi, quindi da una difficile comparazione degli stessi. I dati furono stati ricavati dall'analisi di 20 studi, randomizzati-controllati e quasi randomizzati, su 966 pazienti e 20 controlli sani, 70% donne. Amatya *et al.* nel 2019 confermano questo dato ⁽¹⁷⁾.

Conclusioni

I *deficit* neuropsicologici nella sclerosi multipla sono un dato frequente ed invalidante. Ad oggi non ci sono terapie capaci di fare regredire un difetto neuropsicologico conclamato, mentre l'approccio riabilitativo appare utile, anche se non sussistono forti dati di evidenza ■

Bibliografia

1. W1. Weinstock-Guttman B, Galetta SL, Giovannoni G, et al. Additional efficacy endpoints from pivotal natalizumab trials in relapsing-remitting MS. *J Neurol.* 2012;259(5):898-905.
2. Lezak MD, Howieson DB, Loring DW, et al. *Neuropsychological assessment* (4th ed.). New York, NY, US: Oxford University Press, 2004.
3. Amato MP, Portaccio E, Goretti B, et al.; TuSCIMS Study Group. Relevance of cognitive deterioration in early relapsing-remitting MS: a 3-year follow-up study. *Mult Scler.* 2010;16(12):1474-82.
4. Correale J, Peirano I, Romano L. Benign multiple sclerosis: a new definition of this entity is needed. *Mult Scler.* 2012;18(2):210-8.
5. Caramia F, Tinelli E, Francia A, Pozzilli C. Cognitive deficit in multiple sclerosis: a review of functional MRI studies. *Neurol Sci.* 2010;31(Suppl 2):S239-43.
6. Filippi M, Rocca MA, Benedict RH, et al. The contribution of MRI in assessing cognitive impairment in multiple sclerosis. *Neurology.* 2010;75(23):2121-8.
7. Bonavita S, Gallo A, Sacco R, et al. Distributed changes in default-mode resting-state connectivity in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2011;17(4):411-22.
8. Penner IK, Rausch M, Kappos L, et al. Analysis of impairment related functional architecture in MS patients during performance of different attentional tasks. *J Neurol.* 2003;250(4):461-72.
9. Rosti-Otajärvi EM, Hämäläinen PI. Neuropsychological rehabilitation for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;(11):CD009131.
10. Brissart H, Leroy M, Morele E, et al. Cognitive rehabilitation in multiple sclerosis. *Neurocase.* 2013;19(6):553-65.
11. das Nair R, Ferguson H, Lincoln NB. Memory rehabilitation for people with multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;3:CD008754.
12. Filippi M, Riccitelli G, Mattioli F, et al. Multiple sclerosis: effects of cognitive rehabilitation on structural and functional MR imaging measures—an explorative study. *Radiology.* 2012; 262(3): 932-40.
13. Parisi L, Rocca MA, Valsasina P, et al. Cognitive rehabilitation correlates with the functional connectivity of the anterior cingulate cortex in patients with multiple sclerosis. *Brain Imaging Behav.* 2014;8(3):387-93.
14. Leavitt VM, Wylie GR, Girgis PA, et al. Increased functional connectivity within memory networks following memory rehabilitation in multiple sclerosis. *Brain Imaging Behav.* 2014;8(3): 394-402.
15. Sastre-Garriga J, Alonso J, Renom M, et al. A functional magnetic resonance proof of concept pilot trial of cognitive rehabilitation in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2011;17(4):457-67.
16. Rosti-Otajärvi EM, Hämäläinen PI. Neuropsychological rehabilitation for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(2):CD009131.
17. Amatya B, Khan F, Galea M. Rehabilitation for people with multiple sclerosis: an overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;1: CD012732.