

L'importanza della riserva cognitiva. Dati sulla sclerosi multipla e prospettive di intervento

Pietro Annovazzi

Centro Sclerosi Multipla, ASST Valle Olona – PO di Gallarate (VA)

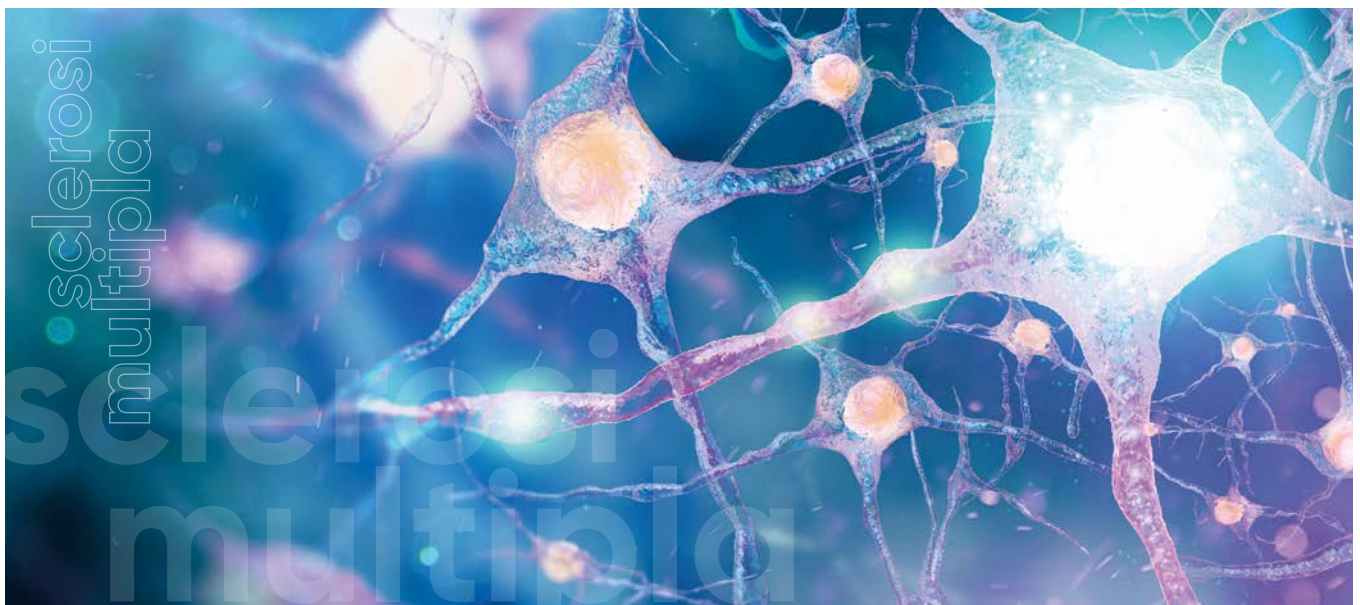
La sclerosi multipla (SM) è una patologia progressiva che comporta lesioni cerebrali diffuse, che si accumulano nel tempo, a carico della sostanza bianca ma anche della sostanza grigia, e un'atrofia ingravescente sia corticale che parenchimale. Con questa premessa non stupisce che il disturbo cognitivo compaia in una considerevole percentuale di pazienti. Esistono elementi che proteggono

dallo sviluppare un *impairment* cognitivo, nonostante il danno parenchimale causato dalla malattia?

Una correlazione tra carico lesionale, atrofia corticale e grado di deficit delle funzioni superiori è stata dimostrata, ma non è di entità tale da poter spiegare solo con il danno parenchimale lo sviluppo di *impairment* cognitivo. Questo è vero non solo per la SM, ma anche per altre patologie neurologi-

che, come ad esempio la malattia di Alzheimer, paradigma della condizione che causa danno cognitivo.

È possibile, quindi, che esistano più elementi che mitigano l'impatto della perdita parenchimale sul declino delle funzioni superiori. Uno dei fattori presi in considerazione è la cosiddetta "riserva cognitiva" (RC). Per RC si intende la combinazione tra fattori ereditari/genetici (*maximal lifetime*





brain growth - MLBG, ovvero le potenzialità di crescita intrinseche del cervello) ed ambientali (arricchimento intellettuale). Il prodotto di queste variabili determina un bagaglio che più sarà ampio, più permetterà di far fronte al declino cognitivo⁽¹⁾.

Uno studio di Sumowski *et al.*⁽²⁾ mostra come nei pazienti con SM un MLBG più elevato correla con una maggior efficienza cognitiva e attenua l'effetto negativo del carico lesionale sulle *performances* mentali (ma, invece, non su quelle di memoria).

Lo stesso Autore ha mostrato in più studi^(3,4) come un maggior arricchimento intellettuale determini migliori prestazioni nei test cognitivi, in particolare in compiti che richiedono funzioni mnesiche, e riduca l'effetto negativo dell'atrofia cerebrale sui risultati delle stesse prove. Inoltre, pur in pazienti con *performances* cognitive nella norma, quelli con una riserva cognitiva più elevata richiedono, per ottenere gli stessi risultati, un *pattern* di risonanza magnetica funzionale più efficiente, con minore attivazione di alcune aree, tra cui la corteccia prefrontale dorso-laterale. Tali dati sono stati confermati da un recente studio⁽⁵⁾

che ha coinvolto oltre 500 pazienti con SM, circa il 40% dei quali con *impairment* delle funzioni superiori. In questi pazienti, è stata trovata una correlazione tra riserva cognitiva e *performance* ai test di velocità di processazione delle informazioni, memoria verbale e visuo-spaziale, ma anche disabilità e deflessione dell'umore.

Anche una valutazione dell'impatto della riserva cognitiva su pazienti pediatrici⁽⁶⁾ ne ha fatto emergere il ruolo protettivo sullo sviluppo di deficit cognitivi e sul raggiungimento di uno *status* socio-professionale adeguato. Una maggiore riserva cognitiva può avere anche un ruolo su aspetti bio-psico-sociali della persona con SM e determinare una diversa percezione della malattia. Uno studio condotto su dati del Registro nordamericano dei pazienti con SM⁽⁷⁾ ha mostrato come ci sia correlazione tra RC elevata, livelli più bassi di disabilità percepita e migliori indici di qualità di vita.

Un altro studio⁽⁸⁾ ha mostrato, poi, come una più elevata riserva cognitiva mitighi l'impatto negativo della disabilità sulla deflessione dell'umore nei pazienti con SM: in questo lavoro, in-

fatti, una disabilità pur elevata sembra non causare - nei pazienti con elevati indici di RC - l'insorgenza di depressione. Infine, uno studio multicentrico italiano⁽⁹⁾ volto a determinare se aspetti pre-morbosi possano avere un impatto sul risultato di interventi riabilitativi, ha mostrato che le attività fisiche ed intellettive prima dello sviluppo della SM non solo possono avere una funzione di *buffer* nel limitare il danno cerebrale, ma agiscono anche come riserva funzionale, a cui si può attingere con specifici esercizi, per promuovere un recupero attraverso la riabilitazione.

Non tutti gli studi, tuttavia, sono concordi nel valorizzare il peso della RC nel mitigare l'impatto della disconnessione cerebrale secondaria alla SM. Uno studio di Amato *et al.*⁽¹⁰⁾, ha sì evidenziato, indipendentemente dall'atrofia cerebrale e dal livello di disabilità, una correlazione positiva tra la RC (valutata definendo per la prima volta un indice della riserva cognitiva che tenga conto di tutte le componenti della stessa attraverso quoziente intellettuale, scolarità e attività del tempo libero) e i risultati ai test neuropsicologici. Tuttavia, ad un *follow-up* a

18 mesi, solo età e progressione dell'atrofia, ma non l'entità della RC, correlavano con un decadimento delle *performances* cognitive, dato non in linea con gli studi sopracitati. Tale risultato è stato attribuito ad una scolarità più bassa dei pazienti dello studio italiano, ad una differente determinazione dell'atrofia (qui definita per regione, con maggior peso dell'atrofia corticale) e ad un elevato numero di soggetti persi al *follow-up* (17/52). Lo studio di Amato *et al.*, tuttavia, non è l'unico a ridurre l'importanza del ruolo della RC nella SM: due metanalisi condotte nel 2019 dal gruppo dell'Università Vanvitelli di Napoli ^(11,12) da un lato confermano la relazione tra riserva cognitiva e *performance* cognitiva, ma dall'altro sminuiscono

l'impatto della RC nel mitigare l'accumulo di disabilità, anche cognitiva, nel tempo.

Anche un recente studio spagnolo ⁽¹³⁾ suggerisce che se la RC può, seppur abbastanza marginalmente, ridurre la possibilità di disconnessione cerebrale che porta a deficit cognitivo, una volta che questo si è instaurato, la sua progressione è legata soprattutto all'entità del danno parenchimale e all'invecchiamento del paziente.

Restano aperti alcuni dubbi riguardo alla teoria della riserva cognitiva. Sarà da quantificare meglio, con studi longitudinali, il reale impatto della RC sull'andamento della cognitivtà nei pazienti con SM, in particolare valutando il peso relativo dei fattori genetici e di quelli legati allo stile di vita.

La promozione di attività volte ad aumentare il bagaglio cognitivo (studio, lettura, *hobbies* e attività sportive e ricreative) è comunque di fondamentale importanza nel *management* del paziente con SM. Infatti, gli Autori sono piuttosto concordi nel ritenere che l'arricchimento della RC è in grado di ridurre l'impatto della malattia sulle funzioni superiori; e in tal senso potrebbe essere considerato "terapeutico". Ad oggi, tuttavia, non è ancora chiaro in che misura ciò avvenga e - soprattutto - se questo approccio sia applicabile solo a pazienti giovani, nelle fasi iniziali della malattia e cognitivamente integri, per prevenire lo sviluppo di un deficit cognitivo, o durante tutto il decorso della SM per rallentare la progressione di tale deficit ■

Bibliografia

1. Stern Y. What is cognitive reserve? Theory and research application of the reserve concept. *J Int Neuropsychol Soc.* 2002;8(3):448-60.
2. Sumowski JF, Rocca MA, Leavitt VM, et al. Brain reserve and cognitive reserve in multiple sclerosis: what you've got and how you use it. *Neurology* 2013; 80: 2186-2193
3. Sumowski JF, Wylie GR, Gonnella A, et al. Premorbid cognitive leisure independently contributes to cognitive reserve in multiple sclerosis. *Neurology.* 2010;75(16):1428-31.
4. Sumowski JF, Wylie GR, Deluca J, Chiaravalloti N. Intellectual enrichment is linked to cerebral efficiency in multiple sclerosis: functional magnetic resonance imaging evidence for cognitive reserve. *Brain.* 2010;133(Pt 2):362-74.
5. Artemiadis A, Bakirtzis C, Ifantopoulou P et al. The role of cognitive reserve in multiple sclerosis: A cross-sectional study in 526 patients. *Mult Scler Relat Disord.* 2020;41:102047.
6. Portaccio E, Simone M, Prestipino E, et al. Cognitive reserve is a determinant of social and occupational attainment in patients with pediatric and adult onset multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord.* 2020;42:102145.
7. Schwartz I, Sajin A, Moreh E, et al. Robot-assisted gait training in multiple sclerosis patients: a randomized trial. *Mult Scler.* 2012;18(6):881-90.
8. Cadden MH, Guty ET, Arnett PA. Cognitive reserve attenuates the effect of disability on depression in multiple sclerosis. *Arch Clin Neuropsychol.* 2019;34(4):495-502.
9. Castelli L, De Giglio L, Haggiag S, et al. Premorbid functional reserve modulates the effect of rehabilitation in multiple sclerosis. *Neurol Sci.* 2020;41(5):1251-1257.
10. Amato MP, Razzolini L, Goretti B, et al. Cognitive reserve and cortical atrophy in multiple sclerosis: a longitudinal study. *Neurology.* 2013;80(19):1728-33.
11. Santangelo G, Altieri M, Enzinger C, et al. Cognitive reserve and neuropsychological performance in multiple sclerosis: a meta-analysis. *Neuropsychology.* 2019;33(3):379-90.
12. Santangelo G, Altieri M, Gallo A, Trojano L. Does cognitive reserve play any role in multiple sclerosis? A meta-analytic study. *Mult Scler Relat Disord.* 2019;30:265-276.
13. Lopez-Soley E, Solana E, Martinez-Heras E, et al. Impact of cognitive reserve and structural connectivity on cognitive performance in multiple sclerosis. *Front Neurol.* 2020;11:581700.