

Alterazioni della cognizione sociale nella sclerosi multipla: meccanismi patogenetici e strumenti diagnostici

Tiziana Carandini

Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano

Negli ultimi anni è enormemente cresciuto l'interesse nei confronti delle alterazioni cognitive nella sclerosi multipla (SM), in quanto queste possono alterare la qualità di vita e l'efficienza lavorativa del paziente ed essere causa di disabilità. Le più note e frequenti alterazioni cognitive – che possono interessare fino al 65-70% delle persone con SM – sono quelle che riguardano la velocità nel processamento delle informazioni, la memoria, l'attenzione o il linguaggio. Tuttavia, un'altra alterazione cognitiva molto importante è quella della cosiddetta cognizione sociale, a cui spesso ci si riferisce con il termine inglese di *social cognition*.

La cognizione sociale è data da tutte quelle attività mentali che ci permettono di conoscere il mondo sociale, cioè rappresenta la capacità del soggetto di percepire ed analizzare i diversi stati mentali (credenze, intenzioni, emozioni, sentimenti, etc.) e di comprendere il comportamento delle altre persone⁽¹⁾. Il concetto di cognizione sociale è molto ampio, ma di solito con questo termine

si fa riferimento a due grandi macro-elementi: la teoria della mente (ToM, dall'inglese *Theory of Mind*) – cioè la capacità di attribuire stati mentali a sé stessi e agli altri e di utilizzare tali attribuzioni per capire e predire il comportamento altrui – ed il riconoscimento delle emozioni, in particolare quelle facciali (FER, dall'inglese *facial emotion recognition*). ToM e FER sono due funzioni sociali molto importanti per avere empatia ed interagire con le altre persone, motivo per cui alterazioni a carico di esse possono compromettere la qualità di vita psicologica e le interazioni sociali del soggetto. L'interesse nei confronti della cognizione sociale è cresciuto negli ultimi decenni ad un punto tale che la revisione del 2013 del DSM-V (il manuale che categorizza tutti i disturbi mentali) ha incluso la *social cognition* tra i 6 domini neurocognitivi principali, insieme a memoria-apprendimento, attenzione complessa, funzioni esecutive, funzioni percettive-motorie e linguaggio. La cognizione sociale è alterata in moltissime patologie neuropsichiatriche,

che, primo fra tutte l'autismo, ma anche nel disturbo bipolare, nella depressione, nelle demenze e nella malattia di Parkinson. Molti studi recenti hanno dimostrato che anche i pazienti con sclerosi multipla possono avere alterazioni a carico della cognizione sociale.

Le conoscenze anatomiche sui circuiti e sulle strutture cerebrali alla base della *social cognition* derivano in massima parte da studi di risonanza magnetica (RM) strutturale e funzionale e da modelli neurocognitivi.

Per quanto riguarda il riconoscimento delle emozioni, una teoria elaborata da LeDoux sostiene il modello della “doppia via”⁽²⁾: la via veloce delle emozioni parte dagli stimoli esterni recepiti dagli organi di senso (occhi, orecchie, etc.), i quali “traducono” le sensazioni in impulsi elettrici, convogliando l'informazione a strutture encefaliche profonde (i talami e, successivamente, l'amigdala). Da tali strutture, nuovi impulsi elettrici impartiscono gli ordini agli organi effettori (polmoni, cuore, muscoli, etc.) per la pronta reazione dell'organismo in

termini di comportamento e azione finalizzata ad esprimere una data emozione. Alla via veloce si associa la via lenta del riconoscimento delle emozioni, che trae anch'essa origine dagli stimoli esterni che vengono recepiti dagli organi di senso e tradotti in impulsi elettrici convogliati ai talami; questa volta, però, dai talami nuovi impulsi elettrici sono inviati alla corteccia dell'encefalo. L'esempio tipico portato da LeDoux è quello di un soggetto che cammina in giardino: un'improvvisa sensazione di paura gli fa fare un salto indietro e gli si presenta alla mente il pensiero di un serpente fra l'erba. Se effettivamente l'ombra scura in movimento sinuoso che ha attivato il circuito talamo-amigdala e ha messo in moto una reazione emotiva è un serpente, la reazione emotiva è stata protettiva. Se, una volta elaborata lungo le vie visive corticali, essa viene riconosciuta come il tubo dell'acqua mosso da qualcuno che sta innaffiando, è stata inutile⁽²⁾.

Le amigdale sono due piccole strutture di sostanza grigia a forma di mandorla situate in profondità all'interno del lobo temporale che giocano un ruolo molto importante nel riconoscimento delle emozioni. Lesioni a carico delle amigdale nelle scimmie determinano la tendenza a esibire comportamenti di approccio verso oggetti che normalmente evocerebbero paura: questo *deficit* è stato definito "cecità psichica" (o sindrome di Klüver-Bucy) a causa dell'incapacità di riconoscere il significato emotivo di eventi e cose. Quando il nostro organismo viene a contatto con uno stimolo ambientale in grado di evocare una risposta emotiva, alcuni contingenti di fibre nervose provenienti da aree sensitive di ordine superiore e veicolanti *input* sensitivi di ogni tipo, compresi quelli visivi, uditivi, olfattivi e del gusto, attivano l'amigdala. Essa integra questi stimoli ad una serie di altre afferenze

enterocettive e ad esperienze pregresse relative al suddetto stimolo, caricandolo di una importante componente emotiva. In seguito l'amigdala, tramite le sue connessioni con l'ipotalamo, è responsabile delle modifiche vegetative (incremento del battito cardiaco, sudorazione, etc.) che si hanno in risposta alle emozioni e, tramite le connessioni con la corteccia prefrontale, dell'attuazione di determinati comportamenti motori. Infine, l'integrazione delle informazioni relative alle esperienze passate deriva dall'interazione tra l'amigdala e la struttura sottocorticale deputata all'elaborazione della memoria: l'ippocampo⁽¹⁾. Le strutture anatomiche che sottendono il riconoscimento delle emozioni sono implicate anche nella ToM, la quale si basa su una complessa rete di circuiti neurali che include il cingolo anteriore, la corteccia prefrontale orbito-mesiale, l'amigdala e il lobo temporale.

Nella sclerosi multipla, le strutture anatomiche coinvolte nella *social cognition* che abbiamo appena citato possono essere colpite dalla malattia come conseguenza di fenomeni diversi: lesioni (placche di demielinizzazione) in punti "strategici" della sostanza bianca o della sostanza grigia, danno (micro- o macro-strutturale) a carico dei fasci di sostanza bianca che collegano le strutture anatomiche e che compromettono i *network* neurali, riorganizzazione funzionale dei circuiti cerebrali, etc.⁽³⁾. Il risultato di queste alterazioni patologiche è una compromissione strutturale e/o funzionale dei circuiti responsabili della cognizione sociale. Studi diversi hanno dimostrato come le alterazioni di *social cognition* possano essere la conseguenza di un danno strutturale che si verifica come conseguenza della malattia nelle persone con SM. Ad esempio, uno studio condotto da Krause *et al.* ha dimostrato un'associazione tra il rendimento ai test di FER e le lesioni nella

sostanza bianca del lobo temporale di sinistra, suggerendo una possibile interruzione dei circuiti emotivi⁽⁴⁾. Un altro lavoro ha mostrato una correlazione inversa tra le *performance* ai test di ToM ed il volume dei fasci di sostanza bianca coinvolti nella ToM⁽⁵⁾. Batista *et al.* hanno dimostrato un'associazione del rendimento dei test di ToM con lo spessore della corteccia fronto-parieto-temporale ed il volume di strutture encefaliche profonde (come l'amigdala e l'ippocampo), cioè minore è il volume di queste strutture, peggio vengono eseguiti i test di ToM⁽⁶⁾. Oltre al danno strutturale, alterazioni di natura funzionale possono determinare una disfunzione e/o una riorganizzazione dei circuiti cerebrali, causando parimenti disfunzioni della cognizione sociale. Utilizzando la RM funzionale (una tecnica particolare di RM che permette di stimare il funzionamento cerebrale misurando la connessione funzionale tra aree cerebrali distanti), uno studio ha incluso pazienti con sclerosi multipla remittente-recidivante senza *deficit* cognitivi e controlli sani e ha acquisito le immagini durante l'esecuzione di un *task* costituito da processare emozioni in risposta a stimoli neutri⁽⁴⁾.

Lo studio ha mostrato un'iperattivazione della corteccia prefrontale e posteriore sinistra, con ridotta connessione funzionale tra la corteccia prefrontale e l'amigdala. Da notare che una lateralizzazione dei circuiti emotivi esiste nel cervello sano, con l'amigdala di sinistra che si attiva di più della controlaterale⁽¹⁾. In maniera simile, altri studi hanno mostrato – già nelle fasi precoci della sclerosi multipla, anche nelle persone senza franche alterazioni cognitive – specifici *pattern* di iperattivazione cerebrale e ridotta connessione funzionale, dato che può essere interpretato come un processo compensatorio per *by-passare* i *deficit* di *social cognition* derivanti

dal danno strutturale⁽⁷⁾. Le alterazioni della cognizione sociale possono essere diagnosticate nelle persone con SM tramite appositi test neuropsicologici, che vengono di solito eseguiti nell'ambito di una valutazione più ampia, mirata ad analizzare varie funzioni cognitive. I test utilizzati sono molteplici, ma tutti basati sull'osservazione di stimoli di vario tipo, correlati ad una manifestazione emotiva e sulla successiva richiesta di identificazione della stessa da parte del paziente. Ad esempio, per valutare la ToM, possono essere utilizzati test non-verbali, come il *Faces test* (20 fotografie della stessa attrice che rappresentano diversi stati mentali complessi) o il *Reading the Mind in the Eyes test* (36 fotografie in bianco e nero raffiguranti la regione degli occhi di alcune persone; ai partecipanti è richiesto di scegliere la parola che meglio descrive lo stato emotivo della persona raffigurata), oppure test verbali, come il *Faux Pas test*. Alcuni studi hanno rilevato maggiori deficit di ToM nei test verbali rispetto a quelli verbali nella sclerosi multipla⁽⁵⁾, risultato controverso che potrebbe dipendere da una minor sensibilità del test verbale di ToM o in alternativa dal fatto che le persone con sclerosi multipla potrebbero essere maggiormente pronte a deficit di *mentalizzazione* dipendenti da stimoli visivi. A sostegno della seconda ipotesi, uno studio di RM funzionale ha mostrato che durante il processamento delle immagini verbali e non verbali si attivano aree cerebrali diverse (precuneo/cingolo posteriore e amigdala, rispettivamente)⁽⁸⁾. Tra i test più utilizzati per la valutazione della FER vi sono invece la *Florida Affect Battery* (FAB), la *Facial Emotion Recognition task* (FER) o il *Facial Expressions of Emotion: Stimuli and Test* (FEEST), tutti costituiti da immagini o brevi video contenenti differenti emozioni di base (felicità, tristezza, rabbia, ansia, neutralità) mediante stimoli

visivi, acustici o multimodali (visivi-acustici). Tre meta-analisi⁽⁹⁻¹¹⁾ hanno valutato il grado di compromissione della *social cognition* nei pazienti con sclerosi multipla mediante il confronto con controlli sani nell'esecuzione di test di FER e ToM. La prima ha confermato quanto già era stato osservato in studi più piccoli precedenti, cioè che le persone con sclerosi multipla presentano una ridotta *performance* nel riconoscimento delle sei emozioni di base rispetto ai controlli sani⁽⁹⁾.

Cotter *et al.* hanno più nello specifico riportato una compromissione specifica nel riconoscimento di rabbia, paura e tristezza, senza evidenza di differenza nel riconoscimento di felicità, disgusto o sorpresa, dato che suggerisce che i pazienti con sclerosi multipla avrebbero più difficoltà a discriminare le emozioni "negative"⁽¹⁰⁾. Per spiegare questa discrepanza tra emozioni "positive" e "negative" sono state formulate diverse ipotesi: che le emozioni positive possano essere più facili da processare di quelle negative e che quindi risultino più compensate oppure che i pazienti con sclerosi multipla siano meno sensibili a stimoli avversi. Studi di RM funzionale hanno fornito una terza ipotesi: il processamento delle singole emozioni induce l'attivazione di *pattern* diversi; ad esempio, nel processamento della tristezza si attivano la corteccia prefrontale ventro-laterale, il cingolo anteriore e il giro temporale superiore, mentre nel processamento della felicità sono più attive la corteccia prefrontale dorso-laterale, il giro del cingolo, il giro temporale inferiore e il cervelletto⁽⁴⁾.

La terza meta-analisi che ha incluso 45 studi per un totale di 1.708 pazienti con sclerosi multipla e 1.518 controlli sani, ha infine valutato le possibili relazioni tra la compromissione della *social cognition* e il fenotipo di malattia (remittente-ricidivante, primariamente

o secondariamente progressiva): complessivamente i pazienti con sclerosi multipla, confrontati con i controlli sani, mostravano una compromissione sia nel riconoscimento emotivo che nella ToM⁽¹¹⁾.

Tuttavia, non è stata osservata alcuna differenza relativa al fenotipo di malattia. Inoltre, in questa meta-analisi emerge che variabili quali il sesso, la scolarità, la durata di malattia, il punteggio alla scala EDSS e il grado di depressione dell'umore, non correlano con i punteggi ai test di cognizione sociale. L'unica correlazione significativa è quella con l'età, cioè le persone in età più avanzata hanno una maggiore compromissione nel riconoscimento delle emozioni, mentre il rendimento dei test di ToM e FER non è influenzato dal grado di disabilità, né dalla durata di malattia. A sostegno di ciò, alterazioni cognitive sono state osservate anche nei pazienti con sclerosi multipla in fase iniziale di malattia⁽¹²⁾ e addirittura nelle forme di sclerosi multipla ad esordio pediatrico⁽¹³⁾. Quando si parla di cognizione sociale nel paziente con sclerosi multipla, bisogna sempre considerare che tale funzione può risultare alterata in presenza di altre condizioni concomitanti, quali i disturbi dell'umore (depressione, ansia), le alterazioni del sonno, la *fatigue* e le alterazioni in altre funzioni cognitive. Queste condizioni possono rappresentare dei fattori confondenti e portare ad una diagnosi errata di deficit di cognizione sociale. Uno studio condotto da Genova *et al.* ha dimostrato un'associazione tra le ridotte *performance* nei test di cognizione sociale, sia in termini di ToM che di FER, e la presenza di sintomi depressivi e *fatigue*, in particolare *fatigue* psico-sociale, mentre non sono state descritte associazioni con l'abilità cognitiva del soggetto testato (cioè con la velocità di processamento delle informazioni e l'attenzione)⁽¹⁴⁾.

La relazione tra cognizione sociale e depressione e *deficit* cognitivi è stata descritta in alcuni studi, ma non confermata in altri e rimane pertanto oggi controversa⁽¹⁾. È sempre dunque importante che la valutazione della *social cognition* venga eseguita all'interno di una batteria più ampia di test neuropsicologici, mirata allo studio delle altre funzioni cognitive che possono risultare alterate nella sclerosi multipla. Inoltre, è importante utilizzare scale di valutazione della depressione, della qualità del sonno e del grado di *fatigue*, in modo da ottenere una panoramica completa dello stato cognitivo del paziente.

Un'altra condizione che è stata accostata alla disfunzione di *social cognition* è l'alessitimia, un termine che indica quell'insieme di *deficit* della sensibilità emotiva ed emozionale, palesato dall'incapacità di riconoscere e descrivere verbalmente gli stati emotivi propri o altrui. Si stima che la prevalenza di alessitimia nelle persone con SM vari tra

il 13,8% e il 50%. In uno studio condotto da Cecchetto *et al.* è stata valutata la capacità dei pazienti con sclerosi multipla e dei controlli sani di riconoscere sei differenti emozioni tramite le espressioni facciali (felicità, rabbia, paura, tristezza, sorpresa e disgusto) in associazione alla presenza o meno di alessitimia. Sebbene le persone con SM abbiano mostrato una complessiva maggior prevalenza di alessitimia e una minor capacità di discriminare le emozioni rispetto al gruppo di controllo, la correlazione tra queste due variabili non ha raggiunto la significatività statistica. L'assenza di correlazione statistica tra alessitimia e riconoscimento facciale delle emozioni sembra dimostrare che l'abilità di comprendere il nostro stato mentale non sia necessaria al fine di comprendere quello altrui, in contrasto con le evidenze anatomo-funzionali di questi circuiti⁽¹⁵⁾.

In conclusione, le persone con sclerosi multipla possono presentare – fin dagli stadi iniziali della malattia – alterazio-

ni nel riconoscimento delle emozioni e nella teoria della mente. Un'altra cognizione sociale può determinare problemi nelle interazioni sociali e nell'attività lavorativa dei pazienti, riducendone la qualità di vita. Tali alterazioni sono il risultato del danno strutturale che si verifica nella sclerosi multipla e che porta ad una disfunzione delle strutture e/o ad una riorganizzazione dei circuiti cerebrali deputati al funzionamento del "cervello sociale". I *deficit* di *social cognition* possono essere diagnosticati con appositi test neuropsicologici, i quali devono essere eseguiti all'interno di un'accurata valutazione neuropsicologica, finalizzata ad identificare anche altri *deficit* cognitivi, alterazioni del sonno o dell'umore e la presenza di *fatigue*. Le persone con sclerosi multipla devono essere informate riguardo alla possibilità di riscontrare problemi di *social cognition* la cui identificazione precoce può giovare di precoci interventi sociali e riabilitativi ■

Bibliografia

1. Chalah MA, Ayache SS. Deficits in social cognition: an unveiled signature of multiple sclerosis. *J Int Neuropsychol Soc.* 2017;23(3):266-86.
2. LeDoux JE. Emotion circuits in the brain. *Annu Rev Neurosci.* 2000;23:155-84.
3. Adamaszek M, Krüger S, Kessler C, et al. Clinical and neurophysiological patterns of impairments to emotion attention and empathy in multiple sclerosis. *J Integr Neurosci.* 2022;21(1):7.
4. Krause M, Wendt J, Dressel A, et al. Prefrontal function associated with impaired emotion recognition in patients with multiple sclerosis. *Behav Brain Res.* 2009;205(1):280-5.
5. Mike A, Strammer E, Aradi M, et al. Disconnection mechanism and regional cortical atrophy contribute to impaired processing of facial expressions and theory of mind in multiple sclerosis: a structural MRI study. *PLoS One.* 2013;8(12):e82422.
6. Batista S, Freitas S, Afonso A, et al. Theory of mind and executive functions are dissociated in multiple sclerosis. *Arch Clin Neuropsychol.* 2018;33(5):541-551.
7. Mainero C, Caramia F, Pozzilli C, et al. fMRI evidence of brain reorganization during attention and memory tasks in multiple sclerosis. *Neuroimage.* 2004;21(3):858-67.
8. Kuzmanovic B, Bente G, von Cramon DY, et al. Imaging first impressions: distinct neural processing of verbal and nonverbal social information. *Neuroimage.* 2012;60(1):179-88.
9. Bora E, Özakbaş S, Velakoulis D, Walterfang M. Social cognition in multiple sclerosis: a meta-analysis. *Neuropsychol Rev.* 2016;26(2):160-72.
10. Cotter J, Firth J, Enzinger C, et al. Social cognition in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Neurology.* 2016;87(16):1727-36.
11. Lin X, Zhang X, Liu Q, et al. Social cognition in multiple sclerosis and its subtypes: a meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord.* 2021;52:102973.
12. Pfaff L, Gounot D, Chanson JB, et al. Emotional experience is increased and emotion recognition decreased in multiple sclerosis. *Sci Rep.* 2021;11(1):21885.
13. Charvet LE, Cleary RE, Vazquez K, et al; US Network for Pediatric MS. Social cognition in pediatric-onset multiple sclerosis (MS). *Mult Scler.* 2014;20(11):1478-84.
14. Genova HM, Lancaster K, Lengenfelder J, et al. Relationship between social cognition and fatigue, depressive symptoms, and anxiety in multiple sclerosis. *J Neuropsychol.* 2020;14(2):213-25.
15. Cecchetto C, Aiello M, D'Amico D, et al. Facial and bodily emotion recognition in multiple sclerosis: the role of alexithymia and other characteristics of the disease. *J Int Neuropsychol Soc.* 2014;20(10):1004-14.