



**UNIVERSITÀ
DI PARMA**

DIPARTIMENTO DI MEDICINA E CHIRURGIA

CORSO DI LAUREA IN

PSICOBIOLOGIA E NEUROSCIENZE COGNITIVE

**LA RISERVA COGNITIVA: BASI NEUROFUNZIONALI, METODI DI
STUDIO, IMPLICAZIONI CLINICHE E SOCIO-ASSISTENZIALI**

Relatore:

Chiar.mo Prof. PAOLO CAFFARRA

Laureando:

ALBERTO AGNELLO

ANNO ACCADEMICO 2021 - 2022

MOD 04 Rev. 4 del 29/03/2017

*"Un timoniere di valore continua
a navigare anche
con la vela a brandelli"*
Lucio A. Seneca

Sommario

ABSTRACT	5
1. INTRODUZIONE	7
2. LE DEMENZE	9
2.1 La classificazione delle demenze	11
3. DIAGNOSI E TIPI DI PREVENZIONE	13
3.1 Sospetto Diagnostico e Test di Valutazione	14
3.1.1 Cognitive Reserve Index Questionnaire (CRIq)	15
3.2 Diagnosi differenziale attraverso neuroimaging funzionale ed analisi dei biomarcatori neuronali....	17
4. RISERVE	19
4.1 La riserva cerebrale	20
4.2 Fattori che condizionano la Riserva cognitiva	22
4.3 La Riserva Cognitiva	28
4.3.1 Riserva Neurale. Concetti di efficienza e capacità	33
4.3.2 Studio della Riserva Cognitiva attraverso indici metabolici	37
4.3.3 Studio della riserva cognitiva mediante imaging strutturale e funzionale.....	40
4.4 La compensazione neurale.....	45
4.4.1 Asimmetrie emisferiche strutturali e funzionali	45
4.4.2 La compensazione neurale: prospettiva della compensazione e della dedifferenziazione.....	51
4.4.3 Attivazioni regionali e prestazioni cognitive: studi di imaging funzionale	54
4.4.4 Relazione tra attività cerebrale e prestazioni: argomentazioni a favore del modello HAROLD	68
CONCLUSIONE	70
BIBLIOGRAFIA	72
SITOGRAFIA	73

ABSTRACT

Questa tesi si propone di descrivere il complesso concetto della Riserva Cognitiva e di come quest'ultima influenzi l'esordio e la prognosi delle malattie dementigene.

Nel panorama più generale possibile, nell'ambito della plasticità cerebrale, possiamo affermare che i neuroni e i circuiti nervosi vanno incontro a cambiamenti durante tutto l'arco della vita.

Dalle prime fasi dello sviluppo, all'invecchiamento, si assiste a una riorganizzazione continua degli aspetti strutturali e funzionali del nostro cervello. Questi cambiamenti sono profondamente influenzati dall'esperienza, dal contesto e dagli stimoli a cui siamo sottoposti per tutta la vita.

Alcune condizioni, come una malattia dementigena o un danno cerebrale, sono in grado di turbare gli equilibri e determinano una progressiva perdita di una o più funzioni cognitive.

La riserva cognitiva si riferisce alla capacità di un soggetto anziano di mitigare l'effetto dei danni cerebrali riducendone la sintomatologia. La perdita di una determinata funzione cognitiva, infatti, non è direttamente relata al grado di compromissione cerebrale e la riserva cognitiva si colloca quindi come intermediario indipendente nella relazione tra patologia ed espressione dei sintomi clinici.

Data la sua elevata incidenza nella popolazione anziana, la demenza di tipo Alzheimer, ha colpito più di 59 milioni di persone nel mondo, ed è considerata dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) una emergenza di salute pubblica. Attraverso modelli previsionali utilizzati dai ricercatori si stima che nel 2050 i casi di demenza potrebbero addirittura triplicare. Un fattore da tenere in considerazione è l'ampia variabilità geografica degli incrementi dei casi previsti: questi interesserebbero soprattutto i paesi in via di sviluppo come l'Africa subsahariana orientale, l'Africa settentrionale e parte del Medio Oriente, ma non interesserebbero i paesi industrializzati come l'Europa e gli Stati Uniti dove il tasso di incidenza è in diminuzione grazie alla correzione dei fattori di rischio.

Nel tempo, infatti, sono stati individuati fattori di rischio e fattori protettivi ed è stato dimostrato come un'elevata riserva cognitiva sia in grado di ritardare significativamente l'insorgenza dei sintomi cognitivi legati al processo degenerativo, riducendone anche il burden socioassistenziale ed economico.

Il grado di educazione, il livello occupazionale e le attività del nostro tempo libero, sono solo alcune delle attività possibili in grado di rendere il nostro cervello più resistente e soprattutto più resiliente a un decadimento patologico.

Le terapie farmacologiche e gli approcci psicosociali non costituiscono ancora una soluzione definitiva. Dalla demenza non si guarisce, dal punto di vista clinico risulta necessario intraprendere un approccio di stimolazione cognitiva incentrata sulla persona che vive la condizione di malattia, cercando di individuare e mantenere attive le capacità residue del paziente.

1. INTRODUZIONE

La Riserva cognitiva rappresenta un costrutto multifattoriale che si forma dalle primissime fasi di vita fino a determinare, nell'adulto e nell'anziano strategie attive di compensazione neurale per lo svolgimento delle attività di vita quotidiane più o meno complesse.

Ognuno di noi, con l'avanzare dell'età, porta in seno delle caratteristiche strutturali e funzionali del cervello uniche che ci consentiranno di fronteggiare gli eventi avversi della vita. Il nostro cervello è dotato di risorse e vulnerabilità che interagiscono inevitabilmente con l'ambiente circostante e con l'avanzare dell'età. La perdita di una determinata funzione cognitiva, tuttavia, non è direttamente relata al grado di compromissione cerebrale.

I centenari, e in particolare i «fuggitivi», che arrivano ai 100 anni immuni dalle patologie tipiche dell'invecchiamento (Evert et al., 2003), sono uno fra i casi più emblematici di un'influenza positiva della Riserva Cognitiva sull'invecchiamento cerebrale.

La mia analisi parte da una classificazione generale delle demenze, con particolare attenzione all'inquadramento diagnostico della forma più comune caratterizzata dalla malattia di Alzheimer a cui segue una descrizione della progressione sintomatologica. A tal proposito vengono proposti i più comuni metodi di indagine che passano per l'utilizzo di tecniche di imaging funzionale e strutturale, nonché dall'analisi dei biomarcatori neuronali e test di screening.

Trattandosi di malattie neurodegenerative, riuscire a formulare una diagnosi tempestiva, grazie alla collaborazione dei familiari, risulta cruciale al fine di intervenire tempestivamente sui primi sintomi causati dal deterioramento cognitivo. In tal caso parliamo di prevenzione secondaria, ovvero un trattamento che mira a contrastare il decadimento funzionale in corso.

La prevenzione primaria, invece, mira ad individuare fattori predisponenti e fattori protettivi in grado di influenzare il grado di resilienza del nostro cervello ad affrontare l'invecchiamento cerebrale

o la malattia. Fattori genetici, ambientali e stili di vita, insieme, contribuiscono alla formazione di una Riserva cognitiva in grado di mediare i processi di invecchiamento normale e patologico.

Inizialmente, il costrutto della Riserva Cognitiva viene trattato seguendo una logica di tipo passivo, che identifica, nelle componenti strutturali del cervello, un substrato neurale, in grado di ritardare la slatentizzazione dei sintomi clinici del deterioramento cognitivo.

Successivamente vengono messe in risalto le caratteristiche qualitative della Riserva Cognitiva secondo un modello attivo che pone in risalto la capacità del cervello di riorganizzare le proprie connessioni funzionali per salvaguardare le risorse cognitive del paziente in termini di prestazioni.

In seguito, tenendo conto del background educativo e occupazionale e utilizzando metodiche di imaging funzionale e strutturale, vengono evidenziate le principali differenze di attivazione regionale e correlazione interregionale tra giovani adulti e anziani o tra soggetti della stessa età ma con diverso livello di istruzione.

La discussione viene affrontata seguendo un'ottica di compensazione neurale che renda conto di una sostanziale riorganizzazione plastica da parte dei soggetti anziani.

A tal proposito, per un resoconto più completo, vengono passati a setaccio tutti gli aspetti di vita che fin dall'infanzia contribuiscono a stimolare la RC, influenzando la natura dell'invecchiamento cognitivo.

Data l'importanza cruciale di fare diagnosi precoce e tenendo presente che non è mai troppo tardi iniziare un "percorso riabilitativo", nella parte conclusiva vengono citati i più importanti trattamenti psico-sociali della Terapia della Stimolazione Cognitiva.

2. LE DEMENZE

Le demenze comprendono una serie complessa di malattie permanenti (croniche) che portano alla degenerazione progressiva e irreversibile del sistema nervoso centrale e compromettono le funzioni cognitive del soggetto con conseguente sintomatologia tale da determinare una progressiva perdita dell'autonomia del soggetto a svolgere le più comuni attività sociali e lavorative e con una conseguente incapacità a fronteggiare le richieste di quotidianità.

Questo disturbo delle funzioni cognitive è causato dalla progressiva perdita della funzionalità o dalla morte di un neurone in determinate aree del cervello, con conseguente compromissione dell'intero sistema nervoso.

Diverse aree specifiche del cervello sono caratterizzate da una popolazione di neuroni deputate allo svolgimento di una determinata funzione. Per fare un esempio concreto, nella Malattia di Alzheimer, le cellule dell'ippocampo sono le prime ad essere danneggiate dal processo neurodegenerativo in atto, causando deficit dell'apprendimento e della memoria. Tuttavia, i danni inferti alle cellule cerebrali possono essere tanto diversi quanti sono le differenti tipologie di demenze. Una classificazione più accurata di quest'ultime verrà affrontata nel paragrafo successivo.

Il Morbo di Alzheimer rappresenta la tipologia di demenza più comune, coprendo il 60-80% dei casi, mentre la demenza vascolare, provocata da un ictus, occupa il secondo posto.

Generalmente, la concezione della demenza è stata spesso associata ad una condizione di "senilità", lasciando intendere, in maniera errata, che l'invecchiamento è sempre caratterizzato da un declino mentale. Tuttavia, più avanti, nell'elaborato verrà fatta maggior chiarezza sul fatto che molte funzioni cognitive non subiscono l'influenza negativa dell'invecchiamento, come ad esempio la memoria autobiografica, ma solo alcune funzioni cognitive con l'invecchiamento esprimono una certa fragilità con un riscontro evidente nella diminuita capacità dei soggetti anziani di svolgere in maniera veloce ed efficiente alcune attività.

Nonostante la demenza, sia una condizione in grado di esprimersi sotto diversi sintomi clinici, per poter fare diagnosi di demenza è necessario che due o più funzioni cognitive debbano risultare compromesse. Solitamente uno dei due riguarda sempre una compromissione della memoria a lungo e breve termine, accompagnata da problemi nell'orientamento topografico, nel pensiero astratto, nell'apprendimento, nella sfera del linguaggio e della comunicazione; talvolta accompagnati anche da perdita della funzione simbolica, della capacità di concentrarsi e di prestare attenzione, della capacità di giudizio critico o ancora problemi della percezione visiva. Trattandosi di una malattia neurodegenerativa, i sintomi clinici subiscono un andamento progressivo: si manifestano lentamente per poi progredire in maniera graduale. Prendiamo ad esempio la progressione sintomatologica che riguarda il deterioramento della memoria della Malattia di Alzheimer: inizialmente si dimenticano le informazioni nuove (nomi di persona, di luoghi o di cose), e il deficit di memoria è circoscritto a fatti sporadici che riguardano la quotidianità, come ad esempio ricordare cosa si abbia mangiato a pranzo oppure ricordare un'attività svolta, ciò che viene definita *on going memory*. Con il passare del tempo si possono dimenticare anche fatti di maggior rilievo e si assiste alla compromissione della cosiddetta *perspective memory* ovvero la memoria che riguarda gli eventi futuri come ad esempio date o scadenze. Se viene compromessa anche la memoria semantica (significati delle parole, memoria autobiografica, allora si parlerà di Alzheimer.

Spesso alla gravità dei disturbi cognitivi, si accompagnano sintomi non cognitivi o Disturbi comportamentali della Demenza BPSD (*Behavioral and Psychological Symptoms in Dementia*), che riguardano la sfera della personalità, l'affettività e le funzioni vegetative, come ad esempio depressione, ansietà, disinibizione, deliri, allucinazioni, disturbi del sonno e dell'alimentazione (Teng & Cumming, 2007) che risultano rilevanti e correlati con il grado di deficit funzionale (Cerejeira et al. 2012). L'instabilità dell'umore e l'alterazione della competenza emotiva inducono il paziente ad una mancanza di spontaneità e ad una difficoltà ad esprimere le proprie emozioni e di conseguenza ad un generale abbandono delle relazioni sociali ed una incapacità a prendersi cura di sé. Spesso il paziente sembra non avere consapevolezza di essere affetto da una patologia grave. Il progredire della

malattia intacca le funzioni neurovegetative che causano un'alterazione del ritmo sonno-veglia e dell'appetito, si registrano alterazioni sensoriali e percettive che possono culminare in psicosi con allucinazioni e deliri paranoici; si tratta di disturbi comportamentali che possono essere ricondotti ad una causa organica diretta, come nel caso delle allucinazioni visive nei casi di demenza a corpi di Lewy.

Si intuisce che la Demenza provoca una compromissione globale, il soggetto perde tutte le funzioni intellettive e le abilità acquisite, da qui la necessità di una formulazione diagnostica tempestiva per contrastare il decadimento funzionale dell'individuo.

2.1 La classificazione delle demenze

Il rapporto mondiale sulla malattia di Alzheimer (*World Alzheimer Report*) del 2015 ha definito la demenza come una delle principali cause di disabilità in età avanzata, rispetto ad altre malattie come l'infarto, le malattie cardiovascolari ed il cancro. Infatti, il numero di nuovi casi (incidenza) di demenza aumenta velocemente con l'avanzare dell'età e raddoppia progressivamente ogni 6,3 anni, passando da 3,9 casi all'anno ogni 1.000 persona con età tra i 60 e i 64 anni, a 104,8 casi all'anno ogni 1.000 persone dai 90 anni e oltre¹.

Non è semplice procedere alla classificazione delle demenze, perché esistono diversi criteri.

Innanzitutto, possiamo fare una prima distinzione in base alla prognosi tra demenza reversibile o irreversibile. Nelle demenze del primo tipo, le meno comuni, i difetti cognitivi sono reversibili e causati da una causa secondaria dovuta ad un'altra malattia o ad un danno ad un altro organo o apparato. La demenza irreversibile è caratterizzata da una condizione neurodegenerativa.

¹ Organizzazione mondiale della sanità (OMS), *Dementia: a public health priority 2015*

Possiamo distinguere in base all'età di esordio una demenza presenile da una demenza senile. In base alle sedi del danno possiamo classificarle in

Demenze corticali:

- D. di Alzheimer
- D. con corpi di Lewy
- D. Fronto-Temporale (Malattia di Pick)

Demenze sottocorticali:

- D. Vascolare
- D. Con disturbi del movimento (Morbo di Parkinson, Degenerazione cortico-basale)

La classificazione eziologica, infine, distingue le demenze primarie dalle demenze secondarie:

Demenze Primarie si dividono in:

- Demenze degenerative tipiche, in cui vi è una compromissione della corteccia cerebrale, con prevalenza di disturbi cognitivi, tra cui: Malattia di Alzheimer, la Demenza Fronto-Temporale e la Demenza da Atrofia corticale posteriore.
- Demenze degenerative atipiche, implicano una compromissione della corteccia e di altre strutture sottocorticali, con disturbi cognitivi associati a quelli neurologici: la Demenza a Corpi di Lewy, il Morbo di Parkinson, la Degenerazione Cortico-basale, la Malattia di Huntington, la Paralisi Soprannucleare Progressiva.

Le Demenze Secondarie sono riconducibili a fattori causali ben precisi, in particolare:

- Patologie collegate al S.N.C.: vascolari, infettive, traumatiche, tumorali, metaboliche e demielinizzanti.
- Patologie sistemiche extra-cerebrali: malattie metaboliche, sindromi paraneoplastiche, neuropatie disimmuni.

3. DIAGNOSI E TIPI DI PREVENZIONE

Il paziente affetto da demenza è caratterizzato da un'alta complessità clinica che obbliga ad elaborare un tipo di approccio clinico e diagnostico dedicato e multidisciplinare. Un percorso diagnostico uniforme e corretto permette di eseguire una diagnosi differenziale così da formulare interventi terapeutici, riabilitativi e di supporto assistenziale mirati.

La diagnosi precoce ha un ruolo decisivo nel trattamento delle demenze e nel miglioramento dello stile di vita dei pazienti. Infatti, permetterebbe di coinvolgere la persona fin dai primi sintomi in modo consapevole all'interno di un percorso diagnostico e terapeutico.

Attualmente meno della metà dei pazienti riceve una diagnosi tempestiva e corretta questo fa sì che gli interventi per il miglioramento della qualità della vita siano tardivi e risultino quindi meno efficaci.

La SIMG² ha identificato un percorso finalizzato a gestire il paziente con deficit cognitivo nell'ambito della medicina generale, questo percorso identifica i tre step:

- prevenzione, che può essere primaria o secondaria. Si parla di prevenzione primaria quando si attuano dei comportamenti utili a ridurre i fattori di rischio per lo sviluppo della demenza, tra questi vi è l'ipertensione, il diabete, l'obesità, il fumo, la scarsa attività fisica, depressione. La prevenzione secondaria ha lo scopo di intervenire sul deterioramento cognitivo lieve e identificare quale tipo di MCI può portare allo sviluppo della patologia dementigena. Intervenendo in questa fase, molti studi hanno dimostrato, un ritardo e una riduzione sull'evoluzione in demenza conclamata.
- riconoscimento e diagnosi
- gestione della malattia

² Società Italiana di Medicina generale e delle cure primarie

Per permettere lo sviluppo di una diagnosi precoce è importante una collaborazione multidisciplinare tra i vari professionisti e il coinvolgimento della famiglia e del paziente stesso.

La diagnosi della demenza comporta la presenza di sintomi comportamentali e cognitivi.

Come accennato precedentemente, è stato dimostrato che il rischio di sviluppare una demenza aumenta nei soggetti con lieve deterioramento cognitivo³ (MCI), per cui si è ritenuto necessario riconoscere quali forme di MCI siano destinate a progredire e dunque sfociare in quello che è una demenza conclamata. Questo processo è possibile grazie all'utilizzo, oltre che dei dati clinici, di biomarcatori biologici e delle tecniche di imaging.

3.1. Sospetto Diagnostico E Test Di Valutazione

I primi ad accorgersi della comparsa dei primi disturbi comportamentali o di memoria sono i familiari del paziente, questo avviene quando il deficit cognitivo è tale da interferire con le attività di vita quotidiana dando vita al sospetto diagnostico.

Al sospetto diagnostico segue la fase della conferma della diagnosi attraverso la raccolta dei dati clinici e la valutazione dello stato mentale con l'utilizzo di strumenti specifici multidimensionali e interprofessionali.

Gli strumenti di valutazione oltre che per la diagnosi possono essere utilizzati anche a scopi diversi quali: screening, valutazione del carico assistenziale, valutazione efficacia di terapie/programmi riabilitativi, pianificazione dell'utilizzo di servizi e risorse.

La diagnosi neuropsicologica passa attraverso test di screening e test specifici come da immagine allegata.

³ Mild Cognitive Impairment, deterioramento clinico lieve.

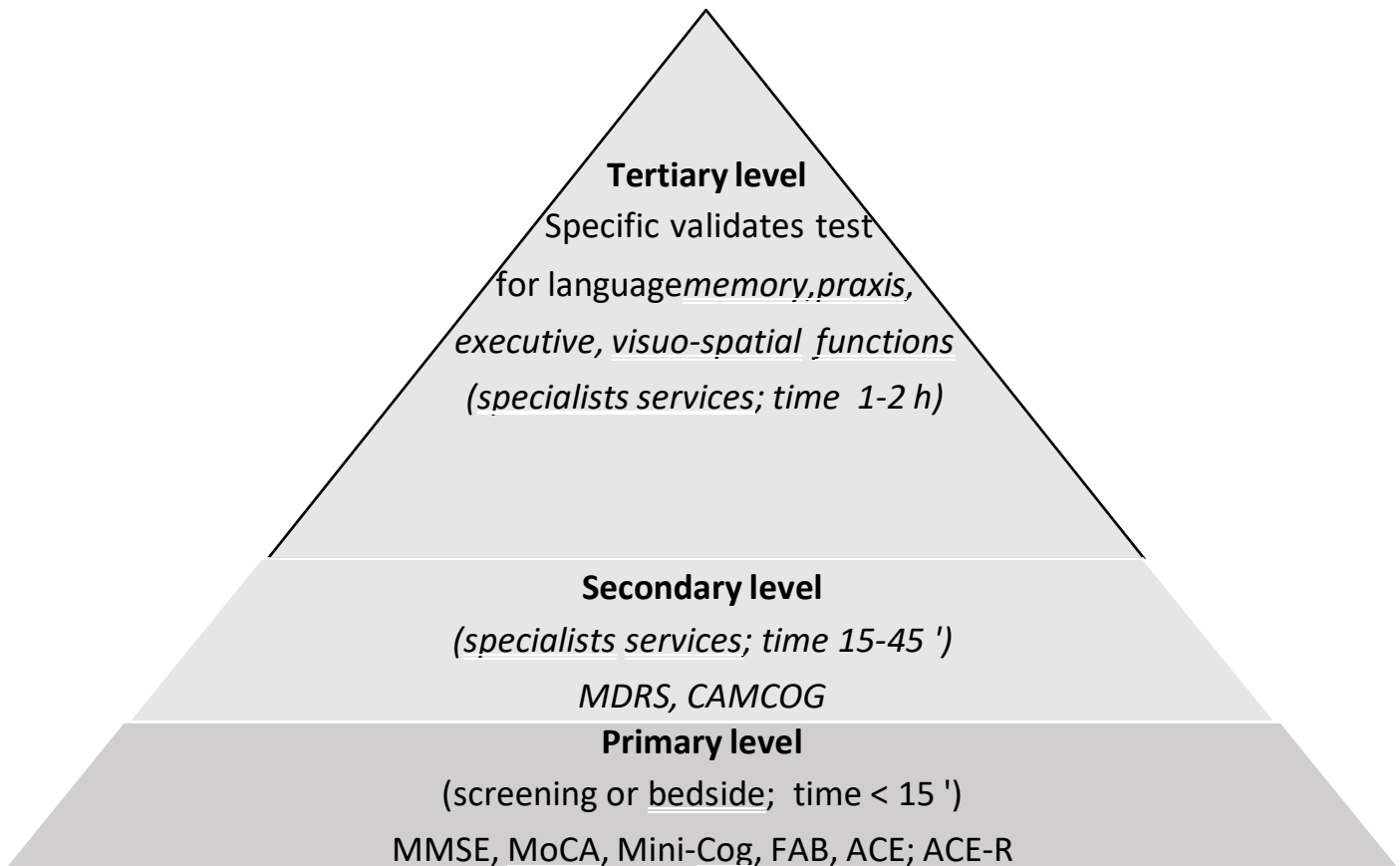


Fig 1 Test di screening e test specifici per la valutazione neuropsicologica della demenza.

3.1.1 Cognitive reserve index questionnaire (CRIq)

Il CRIq è un questionario che è stato realizzato per avere una stima della riserva cognitiva di un individuo per mezzo della raccolta di informazioni relativa alla sua intera vita. Per poter svolgere il questionario, l'intervistato deve essere cognitivamente integro. Se vi fosse anche il minimo dubbio di un deficit della memoria o di attenzione, sarebbe preferibile rivolgere il test ad una persona familiare che conosca le abitudini dell'intervistato.

Nella prima parte della somministrazione, viene condotto un colloquio atto a reperire e registrare, dati anagrafici del soggetto. Successivamente si passa al test suddiviso in tre sezioni suddivise in scuola, lavoro e tempo libero.

Nel CRIq-scuola viene registrato il grado di scolarità raggiunto dal soggetto nel seguente modo: viene conteggiato 1 punto ogni anno di scuola superata e 0.5 punti se si è stati respinti. Vengono anche considerati i corsi formativi frequentati per un periodo di almeno 6 mesi con 0.5 punti ogni 6 mesi. Se prendiamo in considerazione, ad esempio, un soggetto con titolo di laurea triennale avrà accumulato 5 anni di elementari, 3 anni di scuole medie, 5 anni di liceo e 3 anni di università per un totale di 16 punti registrati.

Il CRIq-lavoro registra i punti conseguiti attraverso un impiego lavorativo retribuito della durata di almeno un anno. Nel test, vengono attribuiti punteggi diversi (da 1 a 5) rispetto allo sforzo cognitivo implicato ed il grado di responsabilità ricoperto in una determinata mansione. Se, ad esempio, il soggetto ricopre una posizione dirigenziale, una professione intellettuale, medica o scientifica di elevata specializzazione, verranno registrati cinque punti per ogni anno di lavoro conseguito.

Il CRIq-tempo libero registra tutte le possibili attività stimolanti svolte al di fuori dell'orario lavorativo o scolastico. Si prende in esame un'ampia gamma di attività suddivise e stimate per frequenza settimanale, mensile annuale e frequenza fissa. È importante sottolineare che non vengono conteggiate quelle attività che vengono svolte con una frequenza inferiore o uguale a due volte (rispettivamente a settimana, al mese o all'anno), anche se queste sono portate avanti nel tempo per più di un anno. Al contrario, si registrano le attività svolte intensamente, con una frequenza minima di tre o più volte e si stima l'intervallo temporale di anni in cui è stata svolta quell'attività. Gli anni di esecuzione seguono una regola di arrotondamento per eccesso di 5 anni in 5 anni. Le attività suddivise per frequenza sono strutturate come segue.

Le attività di frequenza settimanale riguardano la lettura di giornali o riviste, le attività domestiche, la guida, le attività di svago e l'utilizzo di nuovi dispositivi tecnologici.

Le attività con frequenza mensile riguardano le attività sociali che implicano interazioni sociali (cene, associazioni culturali, partiti politici); frequentazione di cinema o teatro, cura dell'orto, bricolage o lavori di sartoria; provvedere alla salute di qualcuno; attività di volontariato; attività artistiche.

Le attività con frequenza annuale riguardano la frequentazione di mostre, concerti, conferenze o qualsiasi evento organizzato di carattere culturale; viaggi di svago e la lettura di libri (non riviste o periodici).

Infine, con attività a frequenza fissa si intende la cura dei figli, la cura di animali domestici e la gestione del conto in banca.

3.2 Diagnosi differenziale attraverso neuroimaging funzionale ed analisi dei biomarcatori neuronali

Il metodo diagnostico strumentale per eccellenza è il neuroimaging anatomico che permette di indentificare il pattern di atrofia in grado di confermare la diagnosi. Nello specifico, sono utilizzati la tomografia ad emissioni di positroni (PET) e la risonanza magnetica funzionale fMRI.

Nel primo caso, l'utilizzo della PET copre una vasta applicazione clinica. Vengono utilizzati diversi radiofarmaci in base al quesito diagnostico. Nel nostro caso verrà presa in esame principalmente la FDG-PET. In questo esame viene utilizzato un radiofarmaco, il fluoro-desossiglucosio (^{18}F -FDG), analogo marcatore del glucosio, che permette di valutare in modo efficace, il comportamento metabolico cerebrale locale del consumo di glucosio. “Poiché il consumo di quest’ultimo si verifica al massimo a livelli sinaptici, FDG-PET è in grado di fornire informazioni generali sulla distribuzione della funzione/disfunzione della sinapsi in vivo”⁴.

Grazie a questo neuroimaging funzionale, è stato dimostrato, ad esempio, che nei soggetti con AD vi è una ipoperfusione o una riduzione del metabolismo del glucosio nelle regioni temporoparietali.

Ci si è serviti della fMRI, poiché grazie a questa tecnica viene è possibile generare delle immagini relative ai cambiamenti metabolici dell’attività cerebrale con un’ottima risoluzione spaziale grazie

⁴ Magistretti PJ, Pellerin L. Astrocytes Couple Synaptic Activity to Glucose Utilization in the Brain. *News Physiol Sci.* 1999; 14:177–182.

all'elaborazione del segnale BOLD (*blood oxygenation level dependent*). Quando consideriamo una certa funzione cognitiva, facciamo riferimento all'attivazione neuronale sottostante che determinerà anche delle variazioni delle proprietà emodinamiche del sistema vascolare circostante. Queste variazioni sono essenziali per regolare ed apportare al cervello le sostanze nutritive di cui ha bisogno per supportarne il tasso metabolico.

Un'attivazione neuronale richiede un maggior afflusso di sangue ossigenato nella zona attivata; questa variazione determinerà una variazione del segnale BOLD in base all'ossigenazione e alla de-ossigenazione dell'emoglobina che, per differenti proprietà, si comporteranno diversamente in presenza del campo magnetico prodotto dalla risonanza magnetica. In particolare, il segnale BOLD è un riflesso del rapporto di ossiemoglobina diamagnetica, che in termini relativi aumenta

il segnale BOLD, alla desossiemoglobina paramagnetica, che riduce il segnale BOLD⁵.

Una considerazione importante quando si interpretano i cambiamenti nel segnale BOLD è che esso non è un riflesso diretto dell'attività neurale, ma piuttosto è solitamente un'indicazione di cambiamenti locali nel flusso sanguigno cerebrale (CBF).

Un test aggiuntivo ad un esame clinico che fornisce una diagnosi differenziale è l'analisi dei biomarcatori liquorali: è dimostrato che bassi livelli di A-Beta1.1-42 e alti livelli di T-TAU e P-TAU nel liquor discrimina pazienti con AD incipienti da pz con MCI stabile.

4. RISERVE

Il concetto di riserva è stato adottato nel contesto più generale di resilienza nell'invecchiamento e nella demenza, per spiegare meglio il rapporto tra l'entità del danno cerebrale e la sua espressione

⁵ Thulborn et al., 1982; Turner et al., 1991

sintomatologica. In altre parole, la riserva, rappresenta la capacità del cervello di gestire le condizioni dell'invecchiamento e della patologia, minimizzando la possibile manifestazione clinica.

La sua espressione è così suddivisibile:

- Riserva cerebrale: l'ipotesi della capacità cerebrale fa riferimento alle caratteristiche strutturali di un profilo neurologico in termini di volume del cervello, connessioni tra le sinapsi o conta sinaptica.
- Riserva cognitiva: riguarda le differenze interindividuali nell'effettivo reclutamento dei network cerebrali per far fronte ai cambiamenti cerebrali apportati dal normale invecchiamento o indotti da un processo degenerativo.
- Riserva neurale: fa riferimento alle differenze interindividuali che riguardano, nello specifico, la capacità e l'efficienza di una rete cerebrale. si intende nello specifico l'efficienza e la capacità.
- Compensazione neuronale: è un costrutto utilizzato per menzionare in modo specifico i cambiamenti plastici innescati da un processo patologico. Quando l'atrofia sopraggiunge in regioni cerebrali specifiche per determinate funzioni cognitive, la compensazione neuronale si manifesta in termini di attivazioni supplementari di aree cerebrali, distribuite in tutto il cervello per supplire all'assenza di funzione della regione danneggiata

È bene ricordare che per danno cerebrale intendiamo un insulto che può essere acquisito oppure dovuto all'insorgenza di una patologia degenerativa o semplicemente a causa dell'invecchiamento.

Le prime osservazioni furono condotte dal gruppo di Katzman già alla fine degli anni 80 sui cervelli di 137 persone precedentemente ricoverate in una casa di riposo. Attraverso studi neuropatologici post - mortem, il 55% degli individui presentava caratteristiche riducibili all'AD (atrofia corticale, allargamento dei solchi, placche senili ammassi neurofibrillari, deposito di beta-amiloide).

Nonostante dieci di loro presentassero un quadro significativamente più grave, questi non svilupparono mai alcuna sintomatologia effettiva;

Divenne chiaro che vi fosse una variabilità individuale nella quantità di patologia richiesta per la manifestazione iniziale dei sintomi dovuta ad una differenza individuale nella capacità di riserva.

Il fenomeno è stato studiato inizialmente, prendendo in considerazione un modello passivo e solo successivamente un modello attivo di riserva.

4.1 LA RISERVA CEREBRALE

La riserva cerebrale (Katzman, 1993) è un esempio di modello passivo, le cui variabili, come le misure anatomiche (il volume cerebrale, la circonferenza cranica e la conta sinaptica) risultano essere i proxy maggiormente rappresentativi.

Le ricerche hanno dimostrato che individui con una circonferenza cranica più larga (Mortimer, Snowdon e Markesbery, 2003), un volume cerebrale più ampio (Fotenos, Mintun, Snyder, Morris e Buckner, 2008), o una più forte densità sinaptica (Bigio, Hynan, Sontag, Satumtira e White, 2002) manifestano più tardi i deficit associati ai processi degenerativi, rispetto ad individui con valori inferiori, grazie ad un substrato neurale sufficiente per supportare un funzionamento non patologico.

In altre parole, cervelli più grandi possono sostenere più insulti prima che emerga il deficit clinico, perché rimane sufficiente substrato neurale per supportare la normale funzione.

Questo approccio alla riserva è stato codificato nel “modello della soglia” (Satz, 1993).

Riserva Cerebrale (Satz, 1993)
Quantità di tessuto disponibile

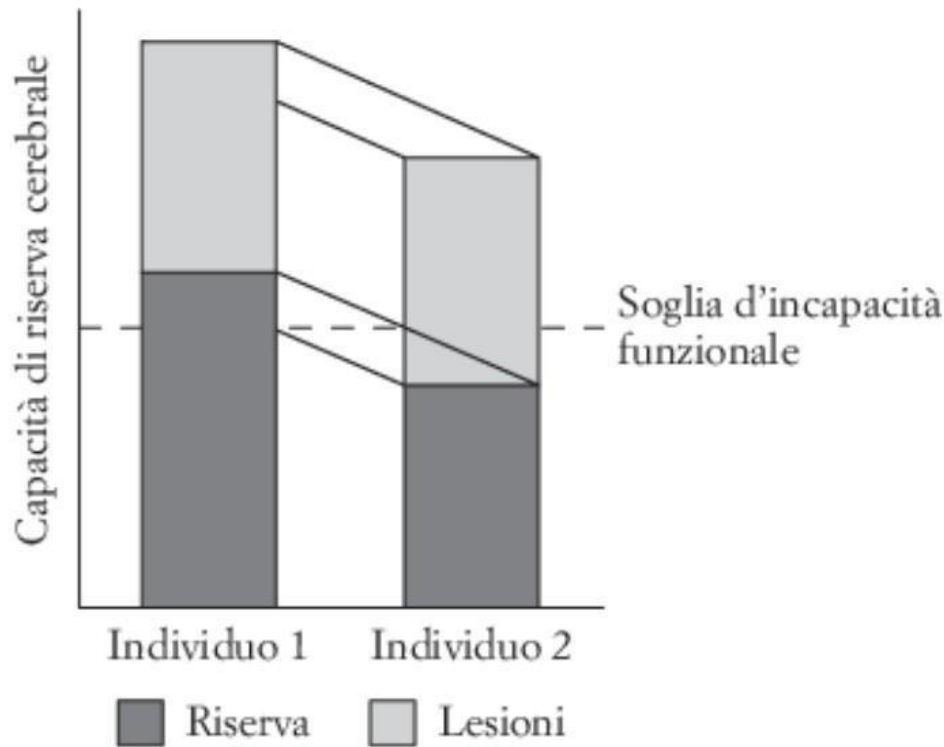


Figura 2 - Modello di riserva cerebrale e concetto di soglia critica (adattato da Stern, 2002)

Nota: Per due individui con una diversa quantità di riserva cerebrale, una lesione di specifica ampiezza porta ad evidenze cliniche solo per la persona con meno riserva cerebrale (individuo 2), in quanto la quantità di tessuto alterato supera la soglia critica di danno cerebrale che provoca il deficit. Allo stesso tempo, l'individuo 1 con più riserva può rimanere preservato da eventuali danni cerebrali (adattato da Stern, 2002).

Questo grafico ci illustra che per due individui, un danno cerebrale di particolare importanza può produrre un disturbo clinico o funzionale in un paziente con meno capacità di riserva cerebrale, se questo oltrepassa la suddetta «soglia» critica di danno cerebrale necessaria a produrre un disturbo comportamentale. Al contrario, un paziente con una maggiore capacità di riserva cerebrale può mantenere un livello di funzionalità per più tempo in quanto il danno non raggiunge la suddetta soglia critica. I danni preesistenti riducono quindi la quantità di riserva cerebrale residua che funge da «risorsa tampone» e che preserva, per un certo periodo di tempo, il comportamento dagli effetti dei cambiamenti o dai danni cerebrali.

Più recentemente, le ricerche hanno spostato il loro focus ad un ulteriore livello di dettaglio, analizzando aspetti come il volume della sostanza grigia, dello spessore corticale o proprietà microstrutturali della sostanza bianca. Le tecniche maggiormente utilizzate per questo scopo sono le già citate fMRI e la PET.

È doveroso sottolineare che questo capitale neurobiologico è stato categorizzato come risorsa passiva, in quanto non invoca nessuno specifico adattamento attivo dei processi funzionali, ma si configura piuttosto come una risorsa che viene consumata dalla progressione di un deterioramento cognitivo. Essa, infatti, non protegge dall'accumulo di patologia ma protegge dagli effetti della patologia stessa.

Un aspetto fondamentale da sottolineare è il fatto che quando prendiamo in esame la riserva cerebrale, noi stiamo prendendo in esame un costrutto fisso, ovvero, la quantità di riserva cerebrale disponibile in quel momento.

È bene inoltre ribadire che il modello di riserva cerebrale, pur tenendo conto delle differenze individuali in quelle che sono le caratteristiche strutturali del cervello, propone una spiegazione prettamente quantitativa di come alcune persone riescano ad affrontare meglio di altre l'invecchiamento ed i cambiamenti clinici che portano a patologia. Ciò che emerge è quindi la presenza di una diversa mole di riserva cerebrale ed una soglia critica fissa uguale per tutti gli individui che, una volta oltrepassata, determina la comparsa dei sintomi clinici.

In questo modo, però, le ricerche non hanno potuto tener conto delle risorse attive che il soggetto ha a disposizione, obiettivo che è stato raggiunto ridefinendo il costrutto della riserva cognitiva secondo un modello attivo.

4.2 FATTORI CHE CONDIZIONANO LA RISERVA COGNITIVA

Evidenze epidemiologiche dimostrano che queste misure anatomiche sono in qualche modo condizionate dalle esperienze di vita. Così, fattori demografici quali, il livello di educazione, lo stato

socioeconomico, la complessità del lavoro svolto e le attività ricreative e sportive rappresentano indici in grado di modificare l'architettura neurale attraverso i meccanismi della plasticità cerebrale.

Studi recenti hanno inoltre evidenziato che esiste un forte legame tra ambiente infantile favorevole ed il rafforzamento della resilienza neuronale che contrasterebbe il deterioramento cerebrale cognitivo tipico della malattia neurodegenerativa (Stern 2006). Molti studi sia sugli animali che sull'uomo hanno dimostrato un effetto significativo e positivo di un ambiente arricchito sulla neurogenesi dell'ippocampo (Richards e Frankland, 2017).

Durante i primi anni di vita, infatti, avviene lo sviluppo e l'organizzazione del cervello grazie ad una densificazione delle reti sinaptiche e dendritiche. Per questo motivo questa è una fase particolarmente determinante per quanto riguarda i cambiamenti di plasticità cerebrale del nostro cervello in cui gli stimoli ambientali parteciperebbero attivamente allo sviluppo del linguaggio, delle capacità motorie, del comportamento e della gestione emotiva; prerequisiti di una maggiore flessibilità intellettuale (Hochberg et al., 2010; Murgatroyd e Spengler, 2011). Di fatto, un livello di stimolazione più alto (domanda genitoriale e ambientale, attività di apprendimento) costituiscono un fattore protettivo determinante e contribuirebbe allo sviluppo e al rafforzamento della RC con effetti positivi a lungo termine sull'invecchiamento. Parliamo di una vera e propria prevenzione primaria.

Sebbene la loro associazione tenda a diminuire a causa di un leggero miglioramento nell'accesso all'istruzione in tutto il mondo, il livello di istruzione e l'origine sociale rimangono fortemente legati (Bernardi e Ballarino, 2016; Mirowsky, 2017).

I bambini provenienti da famiglie con un background di classe sociale più elevato ottengono punteggi migliori nei test di rendimento e voti migliori a scuola rispetto ai bambini provenienti da ambienti svantaggiati (Mullis et al., 2004; Hair et al., 2015). Inoltre, i bambini che hanno sperimentato la povertà persistente della famiglia ottengono risultati di quasi il 20 percentile inferiori rispetto agli altri bambini nei punteggi dei test di sviluppo cognitivo, anche dopo aver controllato l'investimento dei genitori e altre condizioni di fondo (Dickerson e Popli, 2016).

Lo stato socioeconomico dei genitori ha quindi un forte impatto sulle capacità cognitive dei bambini fin dalla tenera età e questa condizione ha un collegamento diretto con il futuro background educativo (Erola et al., 2016). Tuttavia, è molto importante sottolineare che non siamo davanti ad un determinismo sociale immutabile, nel senso che il contesto di riferimento può essere messo in discussione se si prende in considerazione l'investimento proprio che il bambino o l'adolescente pone in determinate attività.

Proseguendo oltre, le ricerche dimostrano che un'adeguata genitorialità ha un forte impatto sulla vita cognitiva dell'infante. In primo luogo, genitori con un livello educativo superiore sono meglio informati sui possibili fattori protettivi o deleteri per il bambino. In secondo luogo, risulta altrettanto fondamentale che i genitori coinvolgano il proprio figlio in attività fisiche, o intellettuali e che lo espongano quanto più possibile all'interazione sociale. Quest'ultimo aspetto accompagna il bambino a sviluppare comportamenti prosociali dovuti ad una migliore comprensione delle dinamiche delle relazioni e degli stati mentali consentendogli di sviluppare un'adeguata regolazione emotiva. Di conseguenza, una regolazione emotiva ben bilanciata contribuisce al benessere individuale, riducendo i fattori di rischio psicopatologici. In questo senso, per quanto riguarda la sindrome di AD, è stato dimostrato che una sindrome psichiatrica o comportamentale accelera il declino cognitivo (Nelson e Tabet, 2015).

Un ulteriore aspetto da tenere in considerazione è la relazione tra il gioco e il contesto familiare. Sappiamo che il "gioco libero" permette al bambino di rafforzare il proprio senso di identità e autostima. Questa attività ricreativa stimola inoltre le capacità linguistiche, la regolazione emotiva, l'immaginazione e aiuta a densificare le risposte socio-comportamentali ad ostacoli e dilemmi (Lillard et al., 2013). Negli ultimi anni abbiamo assistito ad un utilizzo sempre più consistente e precoce delle tecnologie digitali a scapito di stimoli reali. Il rischio è particolarmente presente nelle famiglie a basso reddito (Atkin et al., 2014; Hinkley et al., 2014).

L'uso di tecnologie digitali, non vanno demonizzate in senso assoluto, ma vanno comunque supervisionati e limitati ad un tempo di utilizzo ragionevole. Un uso smodato da parte dei bambini potrebbe provocare un impoverimento dal punto di vista cognitivo intaccando aspetti che riguardano le capacità attentive, il linguaggio o la regolazione del comportamento.

L'accesso all'educazione della prima infanzia, quindi l'apprendimento dell'alfabetizzazione e le capacità di lettura risultano essere un fattore determinante nello sviluppo cognitivo, emotivo e sociale dell'individuo.

Una scarsa capacità linguistica nella prima infanzia è un forte predittore di scarsa funzione cognitiva e AD in età avanzata (Lo et al., 2013; Deckers et al., 2014).

Uno studio longitudinale di 3 anni mostra che le abilità attenzionali, e in particolare l'attenzione visiva nei bambini in età prescolare, predicono la qualità dell'acquisizione futura della lettura (Franceschini et al., 2012). Lo stesso studio longitudinale riporta che circa il 60% dei poveri lettori a scuola mostrava un deficit di attenzione visiva in età prescolare. Inoltre, studi di metanalisi mostrano che circa il 60% dei bambini a scuola che mostrano problemi emotivi e comportamentali manifestano anche una difficoltà delle capacità di lettura.

Strettamente connessa alle capacità attentive, la memoria di lavoro si configura come prerequisito necessario per le abilità di comprensione di ciò che leggiamo. Il deficit di memoria di lavoro è inoltre un criterio diagnostico molto noto per la dislessia (Gathercole et al., 2006; McVay e Kane, 2012; American Psychiatric Association, 2013; Wu et al., 2017). Al contrario, si osserva che un'esposizione precoce alla lettura potenzia le capacità intellettive, come ad esempio la velocità dell'elaborazione degli stimoli.

La lettura, d'altro canto, risulta essere l'attività che influenza maggiormente le capacità di attenzione e memorizzazione e la consapevolezza fonologica e uditiva.

Non da meno risultano essere le attività artistiche: secondo alcuni studi, la stimolazione artistica e ludica aumenta significativamente la capacità di attenzione sostenuta (Wolfe e Noguchi, 2009), comprese le fonti di motivazione (Kieras, 2006) attraverso il feedback. L'accesso all'esibizione o all'iniziazione alle arti visive, alla musica e alla danza nell'arco di 2 anni migliora significativamente l'efficienza intellettuale (soprattutto la velocità di elaborazione) e le capacità di lettura (Wandell et al., 2008).

In particolar modo, la musica, dal punto di vista cognitivo, si caratterizza come un'attività particolarmente ricca e stimolante: già in tenera età, l'esecuzione musicale, favorisce i processi di attenzione selettiva (si è più resistenti alle distrazioni uditive); rafforza le abilità di memoria di lavoro e le capacità di lettura; promuove anche alcune abilità motorie e di coordinazione, creando cambiamenti profondi e permanenti nel cervello (Schlaug et al., 2005).

Nel complesso, possiamo affermare che i bambini che ricevono un'educazione musicale hanno anche connessioni neurali più dense nelle aree che governano la comunicazione verbale (Moreno et al., 2011).

Gli studi appena trattati risultano predittivi del funzionamento cognitivo nella vita adulta. Risulta quindi evidente una certa continuità.

Per quanto riguarda l'adulto, il proxy maggiormente utilizzato per la CR è sicuramente il livello di istruzione. A questo vanno aggiunti anche lo stato occupazionale e le attività suddivisibili in: attività intellettuali e ricreative da una parte, e l'attività sportiva dall'altra.

In uno studio del 1994 condotto da Stern sono stati esaminati 593 individui non dementi di età pari o superiore a 60 anni. L'obiettivo era quello di cercare di definire i fattori che potessero influire sullo sviluppo della demenza. Dopo 4 anni di follow-up, 106 divennero dementi. Il rischio relativo⁶ (RR)

⁶Il rischio relativo (RR) è la probabilità che un soggetto, appartenente ad un gruppo esposto a determinati fattori, sviluppi la malattia, rispetto alla probabilità che un soggetto appartenente ad un gruppo non esposto sviluppi la stessa malattia.

di sviluppare demenza nel periodo follow-up era 2,2 volte superiore negli individui con meno di 8 anni di istruzione. Conclusioni analoghe sono state fatte anche a proposito di mansioni meno qualificate.

Gli studi hanno inoltre dimostrato effetti separati o sinergici per il livello di istruzione superiore e professionale e le attività ricreative, suggerendo che ciascuna di queste esperienze di vita contribuisce in modo indipendente alla riserva⁷.

L'attività fisica infine è stato dimostrato essere uno dei fattori modificabili più importanti in grado di influenzare positivamente sull'incidenza di demenza. La pratica sportiva agirebbe secondo due modalità d'azione: da un lato è ampiamente dimostrato che l'attività fisica riduca i rischi cardiovascolari, dall'altro, quest'ultima è correlata ad un aumento della produzione di fattori neurotrofici nonché dell'eccitabilità neuronale (Nelson e Taber, 2015; Loprinzi et al., 2018). Molti studi testimoniano l'impatto positivo della pratica sportiva sull'atrofia correlata alle diverse età in diverse aree cerebrali, comprese le regioni frontali (Nelson e Tabet, 2015) e temporali e mediali (soprattutto ippocampali) (Intlekofer e Cotman, 2013). Inoltre, l'attività fisica aumenterebbe il flusso cerebrale nella regione del giro dentato dell'ippocampo con un possibile miglioramento della neurogenesi (Paillard et al., 2015).

Possiamo quindi definire l'attività fisica come un'attività neuroprotettiva nei confronti delle patologie neurodegenerative.

Alla luce di quanto detto, l'unica soluzione percorribile per poter fare prevenzione primaria è lo studio dei fattori di rischio e protettivi della Demenza prima dell'insorgenza dei sintomi clinici.

⁷ Evans et al., 1993; Mortel, Meyer, Herod, & Thornby, 1995; Rocca et al., 1990; Stern et al., 1994; Stern, Alexander, et al., 1995; Stern, Tang, Denaro e Mayeux, 1995

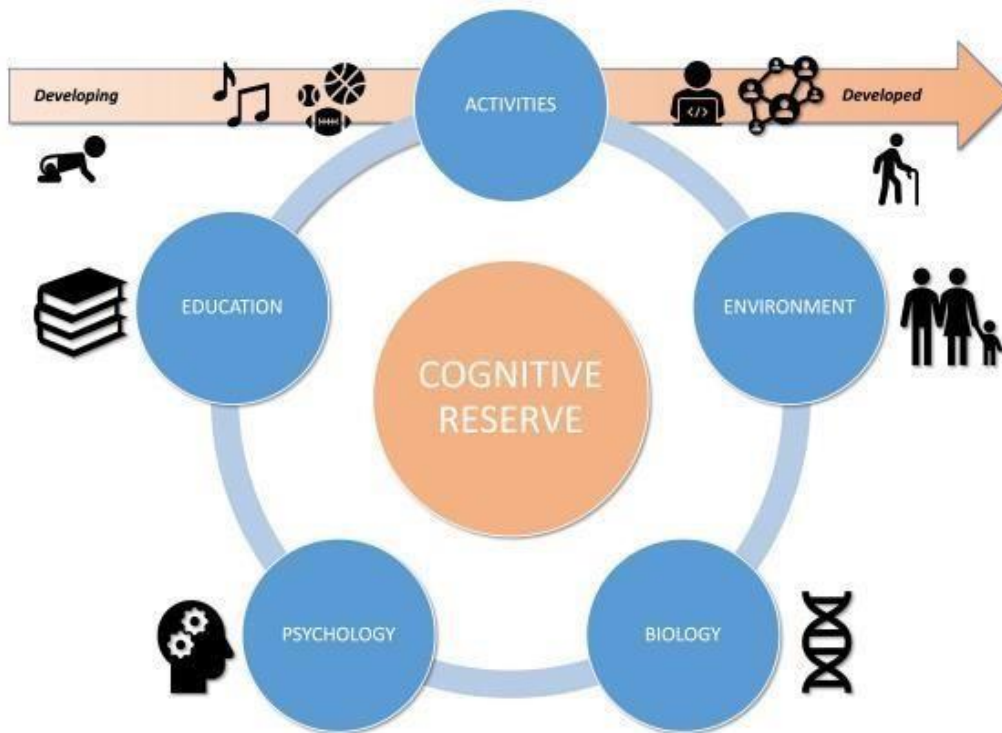


Figura 3 Fattori che condizionano la riserva cognitiva durante tutto l'arco di vita.

4.3 LA RISERVA COGNITIVA

La riserva cognitiva suggerisce che un'attività mentale complessa per tutta la durata della vita consente di dispiegare repertori cognitivi flessibili di fronte alla disfunzione neurale sottostante (Stern, 2002)

Questa particolare riserva si identifica nei meccanismi che sfruttano le reti preesistenti (in termini di flessibilità, efficienza e capacità) o in veri e propri meccanismi di compenso attraverso nuovi pattern di reti cerebrali per contrastare il deterioramento cognitivo. Due aspetti che, seppur strettamente connessi tra di loro, meritano una distinzione operativa nella quale Stern ha racchiuso i concetti di “riserva neurale” e “compensazione neurale”, di cui si parlerà più avanti.

Attraverso l'utilizzo di un modello attivo, Stern getta le basi per una nuova concezione della riserva cognitiva parallela rispetto a quella adottata da Katzman parlando di un cervello efficiente e flessibile in grado di districarsi nelle mutevoli condizioni funzionali in cui ci imbattiamo durante il normale invecchiamento ed eventualmente durante decadimento funzionale.

Per il momento sarebbe comunque conveniente considerare in maniera colloquiale la riserva cerebrale come hardware e la riserva cognitiva come software.

Partendo da una spiegazione teorica, il modello attivo prevede che, poiché vi sono differenze individuali nella capacità di riserva, vi saranno differenze individuali nella quantità di patologia richiesta per l'espressione iniziale dei sintomi clinici e la successiva diagnosi di malattia. Sebbene due pazienti possano avere la stessa quantità di capacità di riserva cerebrale, il paziente con una maggiore riserva cognitiva riesce a tollerare un danno maggiore prima che sopraggiunga l'incapacità funzionale. In questo grafico, l'individuo 1, utilizzando meccanismi di elaborazione più efficienti, riesce a sopportare una lesione più ampia e avrà quindi accumulato più patologia quando gli verrà diagnosticata la demenza.

Pertanto, a parità di altre condizioni, la malattia dovrebbe emergere più tardi nelle persone con RC più elevato. Ciò porta alla previsione che il tasso di demenza incidente dovrebbe essere inferiore negli individui con una maggiore capacità cognitiva. Segue un'illustrazione teorica di quanto detto.

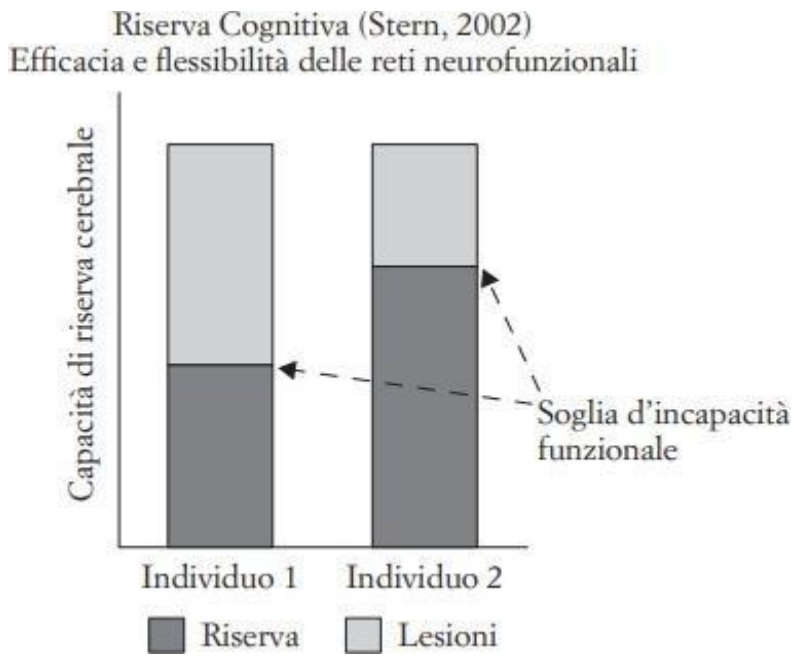


Figura 4 – Modello di riserva cognitiva (adattato da Stern 2002).

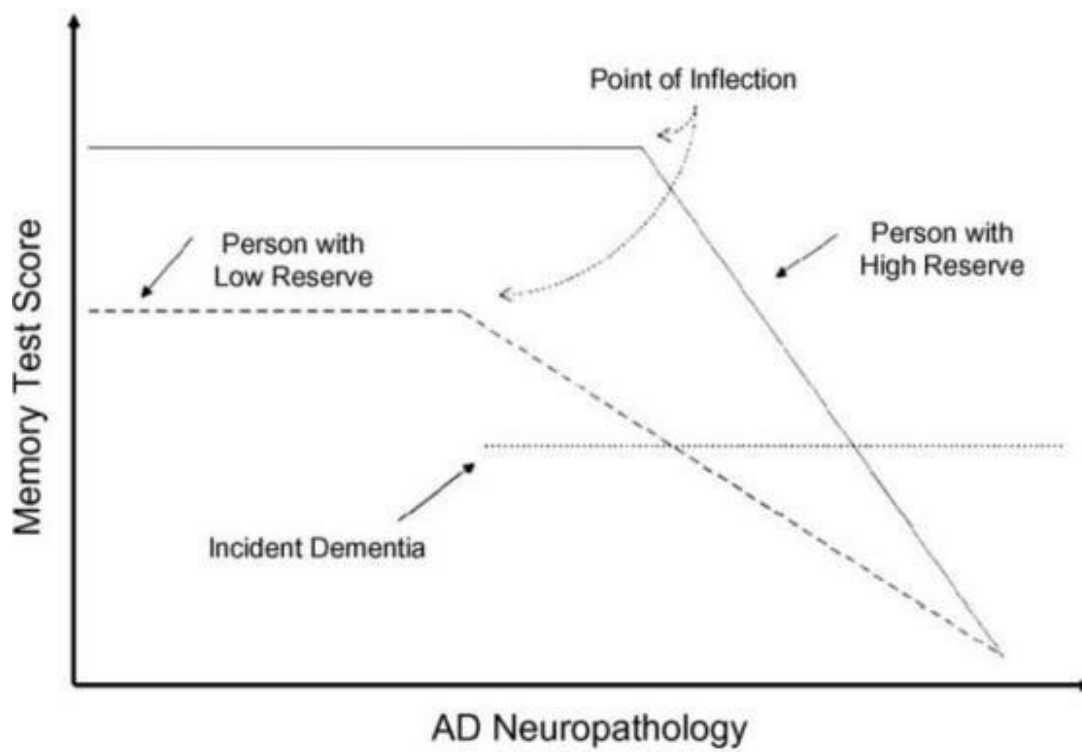


Figura 5. Illustrazione teorica di come la riserva cognitiva possa mediare tra la patologia dell'AD e la sua espressione clinica.

Nel grafico di cui sopra, assumiamo che la patologia dell'AD aumenti lentamente nel tempo e questo è rappresentato graficamente sull'asse x, l'asse y rappresenta la funzione cognitiva, in questo caso le prestazioni della memoria. Assumendo che la patologia di AD aumenti nel tempo alla stessa velocità in due individui con riserva alta e bassa, si possono fare le seguenti previsioni sull'individuo con RC alta:

se è vero che nei soggetti con RC più alta, la funzione di memoria verrà intaccata più tardi nel tempo ed i soggetti avranno accumulato più patologia, il punto di flesso verrà anch'esso ritardato nel tempo, ma in maniera del tutto controintuitiva, è stato osservato che il declino della memoria, dal punto di flesso, sarà più rapido nei soggetti con RC più alta.

Attraverso un altro studio, è stato dimostrato che l'istruzione superiore era associata a un declino cognitivo più rapido nei pazienti con AD prevalente (Stern, Albert, Tang e Tsai, 1999) e successivamente replicato nei pazienti con AD incidente (Scarmeas, Albert, Manly e Stern, 2006). Allo stesso modo, è stato riscontrato un declino più rapido della funzione cognitiva nei pazienti con AD che si dedicavano a più attività ricreative prima dell'esordio della demenza (Helzner, Scarmeas, Cosentino, Portet e Stern, 2007).

Solitamente, uno stadio avanzato della patologia di AD è associato a condizioni che portano alla morte e questo potrebbe spiegare come i pazienti con un grado di istruzione o occupazione più alto sono morti prima dei soggetti con i livelli più bassi, come dimostra uno studio prospettico su pazienti AD abbinati per gravità clinica al basale (Stern et al, 1995).

La spiegazione alla base di questo presupposto è che un alto livello di CR riesce a tamponare per un periodo di tempo la perdita di risorse di un soggetto affetto dalla patologia di AD, ma quest'ultima, arriverà ad esprimersi con effetti nefasti sulle funzioni cognitive solo quando il decorso della malattia sarà giunta ad una condizione particolarmente grave.

È importante sottolineare che il così detto “punto di flesso”, e quindi il momento in cui il nostro sistema non riesce più a far fronte alle incursioni di una noxa patogena, o altra condizione legata all’invecchiamento, rappresenta un destino comune sia ai soggetti con RC più alta che soggetti con bassa RC.

Per un’indagine qualitativa, che esamini gli aspetti dinamici della RC ed i processi che consentono agli individui di sostenere danni cerebrali, è stato necessario indagare i correlati neurali mediante strumenti di neuroimaging. L’indagine, in parallelo, tiene anche conto di fattori autobiografici dell’individuo quali l’istruzione, la complessità occupazionale, la complessità delle stimolazioni durante il tempo libero e l’attività fisica. Da evidenze ormai consolidate, questi fattori sono ormai stati identificati come fattori protettivi nella patologia di AD.

Questi proxy socio-comportamentali hanno consentito di operationalizzare il costrutto della CR attraverso test neuropsicologici che indagano le variabili coinvolte nella modulazione della CR.

Attualmente, la CR viene stimata attraverso il CRIq (*Cognitive Reserve Index Questionnaire*)⁸, un questionario che indaga aspetti circa il livello di istruzione, l’occupazione ed il tempo libero.

Tuttavia, questi proxy sono fattori di natura globale, difficilmente reperibili in meccanismi specifici. Non possono costituire quindi una misura diretta di riserva cognitiva, quanto piuttosto spiegano le differenze individuali nella relazione tra lo stato cerebrale sottostante ed il livello di funzione.

Nella misura in cui gli aspetti del rendimento scolastico e lavorativo riflettono esposizioni per tutta la vita che aumenterebbero la RC, sarebbe logico aspettarsi che anche le esposizioni ambientali più avanti nella vita sarebbero vantaggiose. Pertanto, è stata valutata la partecipazione a una varietà di attività ricreative caratterizzate come intellettuali (ad es. leggere, giocare, andare a lezione) o sociali (ad es., visitare amici o parenti, ecc.) in un campione di popolazione di anziani non dementi a New York (Scarmeas, Levy, Tang, Manly e Stern, 2001).

⁸ Questionario sull’indice della riserva cognitiva

Durante il follow-up, i soggetti che si sono impegnati in più di queste attività hanno avuto il 38% in meno di rischio di sviluppare demenza. È interessante notare che le classificazioni specifiche delle attività del tempo libero (come le attività puramente intellettuali) non fornivano previsioni migliori di una semplice sommatoria di tutte le attività considerate.

Un documento di revisione (Valenzuela & Sachdev, 2005) ha trovato 22 articoli che riportavano studi di coorte sugli effetti dell'istruzione, dell'occupazione, del QI premorbo e delle attività mentali nella demenza incidente pubblicati fino al 2004. 10 studi su 15 hanno dimostrato un effetto protettivo significativo dell'istruzione; 9 su 12 un effetto protettivo del rendimento professionale; 2 su 2 un effetto protettivo del QI premorbo; e 6 su 6 un effetto protettivo di impegnarsi in attività ricreative. Gli studi che non hanno riscontrato un effetto protettivo hanno avuto i tassi di demenza più bassi. Integrando questi studi, gli autori hanno riportato che una riserva più elevata era associata a un rischio significativamente ridotto di demenza incidente. Il rapporto di probabilità⁹ sommario, 0,54 (IC 95%, 0,49–0,59), indica una diminuzione del rischio del 46% negli individui con riserva elevata.

In conclusione, attraverso le prove che questi studi ci portano, possiamo sicuramente concludere che la riserva cognitiva e la riserva cerebrale si collocano ad un livello qualitativamente diverso della relazione di mediazione dello stato clinico e cognitivo.

4.3.1 Riserva neurale. Concetti di Efficienza e capacità

Avendo parlato del concetto di RC in termini quantitativi e qualitativi è necessario adesso fare un'ulteriore distinzione operativa di tale costrutto in “riserva neurale” e “compensazione neurale”.

⁹ In epidemiologia, l'*odds ratio* è un dato statistico che misura il grado di correlazione tra due fattori; per esempio in epidemiologia, la correlazione tra un fattore di rischio e una malattia.

L'idea alla base della riserva neurale è che esiste, a prescindere dalla condizione patologica, una naturale variabilità interindividuale nella espressione funzionale delle reti cerebrali che sono alla base delle prestazioni dei compiti in un soggetto sano.

Questa variabilità consisterebbe in una diversa flessibilità, efficienza o capacità dei network cerebrali ingaggiati per svolgere una determinata attività.

Il risvolto pratico di questa affermazione potrebbe spiegare come alcuni individui sani riescano a sfruttare le caratteristiche delle proprie reti meglio di altri quando devono far fronte a crescenti richieste di attività durante la vita quotidiana.

Inoltre, un individuo le cui reti sono più flessibili, poiché hanno una maggiore capacità o sono più efficienti, potrebbe essere più capace di far fronte all'interruzione imposta dalla patologia cerebrale (Stern et al., 2005).

Prima di esporre gli studi relativi a questo concetto è bene chiarire fin da adesso che quando si deve eseguire un compito che chiama in causa diverse funzioni cognitive, le attivazioni riscontrabili nel nostro cervello non sono sempre sito specifiche, ma nella maggior parte dei casi parliamo di un vero e proprio reclutamento di un set di aree distanti tra loro ma intrinsecamente collegate. Tuttavia, determinate aree del cervello mantengono comunque una certa specificità.

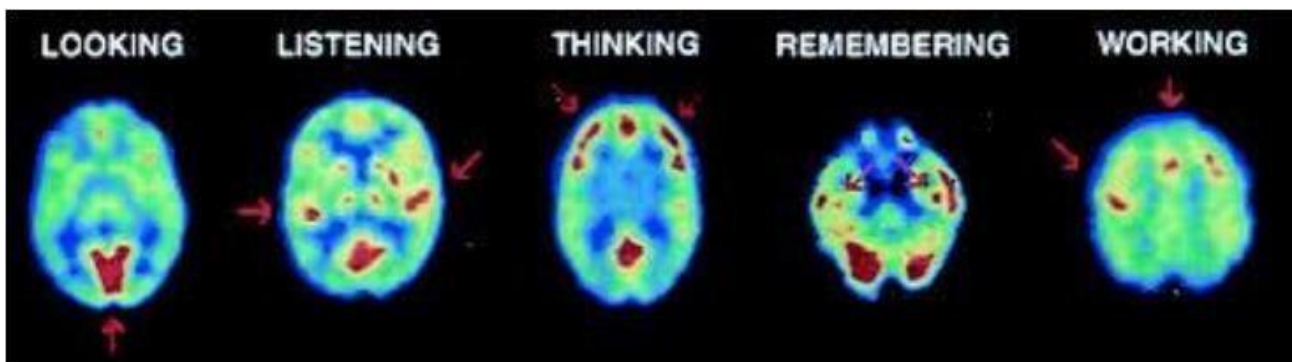


Figura 6 – Attivazioni cerebrali per compiti specifici.

L'indagine è stata rivolta alle differenze interindividuali dei pattern di attivazione cerebrale regionale e, soprattutto, dei pattern di connettività tra regioni cerebrali coinvolte nello svolgimento di un compito.

Queste misurazioni, come precedentemente detto, tengono conto delle esposizioni correlate alla RC.

Una rete neurale efficiente è una rete che ci consente di svolgere una determinata attività con il minimo dispendio energetico ed in modo da produrre meno errori possibili.

Il punto nodale è quello di determinare se le reti alla base delle prestazioni dei compiti siano le stesse nei giovani e negli anziani. La questione però appare complicata da diversi aspetti concettuali e di progettazione.

Se i due gruppi utilizzassero la stessa rete, il passaggio successivo potrebbe essere quello di esplorare se questa rete differisce tra i gruppi in termini di efficienza o capacità.

In effetti, l'efficienza e la capacità sono discusse più facilmente quando si considera la richiesta del compito. Ad esempio, supponiamo che la stessa rete cerebrale sia attivata da giovani e adulti anziani durante la fase di codifica di un compito di memoria verbale.

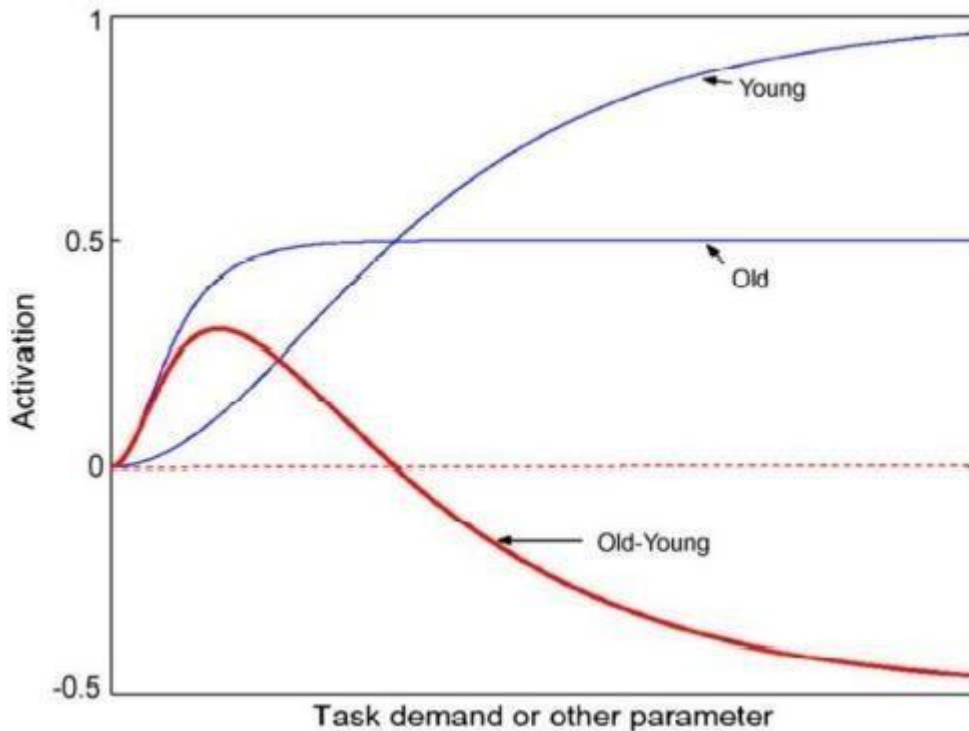


Figura 7 Curve ipotizzate che mettono in relazione la richiesta del compito con l'attivazione correlata al suo svolgimento.

Visionando il grafico, sull'asse x troviamo la crescente domanda di attività (in questo caso il numero di parole da ricordare), L'asse y mostra invece l'attività correlata allo svolgimento di quel determinato compito.

Se ad un gruppo di giovani e anziani viene assegnato un compito di memoria di cinque parole, questo compito potrebbe essere banale per i soggetti giovani, ma impegnativo per i soggetti più anziani. La rete, cioè, potrebbe essere più efficiente nei soggetti più giovani in modo tale che una minore attivazione della rete potrebbe essere associata a prestazioni simili o superiori a quelle osservate nel gruppo più anziano. La velocità di salita della curva è un indice di efficienza della rete.

Aumentando la richiesta del compito, osserviamo una continua crescita della curva che si traduce nel fatto che i più giovani possono tollerare un grado più alto di attività. In questo caso parliamo di capacità della rete. D'altro canto, i soggetti anziani godono di una minor capacità delle loro reti che non gli consente di adeguare l'attivazione alla richiesta del compito.

Una rete efficiente è una rete in grado di produrre risultati simili o superiore ad altri soggetti, con una minore attivazione.

Una rete con maggiore capacità è una rete in grado di aumentare il proprio carico di attività.

Vale la pena ricordare che qualsiasi condizione che influisca sulle funzioni cerebrali, compreso il normale invecchiamento, può avere un impatto sull'efficienza o sulla capacità della rete, complicando l'interpretazione delle differenze sia individuali sia di gruppo per quel che concerne il grado di attivazione correlata all'attività.

Utilizzando lo stesso task a diversi livelli di difficoltà, si potrebbe trovare maggiore o minore attivazione in qualsiasi area del cervello nei soggetti giovani rispetto a quelli più anziani.

Nonostante le differenze nell'efficienza e nella capacità, questo non prova ancora che i soggetti giovani utilizzino reti cerebrali diverse dagli anziani.

4.3.2 Studio della riserva cognitiva attraverso indici metabolici

Prove a favore dell'esistenza della riserva cognitiva possono essere studiate, ad esempio, se si analizza il cervello in stato di riposo grazie ad una particolare tecnica di indagine precedentemente illustrata, la FDG-PET. Questa tecnica è stata di fondamentale importanza nella comprensione dei meccanismi alla base della riserva cognitiva.

Confrontando gruppi di soggetti con lieve deterioramento cognitivo amnesico¹⁰ (aMCI) e soggetti con sintomi prodromici dell'Alzheimer (pAd) che sarebbero convertiti in AD è stato possibile constatare che i soggetti con gli indici di riserva più elevati (istruzione o occupazione) erano quelli

-
- ¹⁰ MCI amnesico: quando la persona lamenta un deficit di memoria isolato.
 - MCI non amnesico: quando la persona presenta un deficit isolato in un dominio cognitivo diverso dalla memoria, quale attenzione, linguaggio o funzioni esecutive.

associati ad un pattern tipico della malattia di Alzheimer, ovvero il metabolismo inferiore nel temporo-parietale posteriore.

In riferimento alla figura 7, sono stati messi a confronto due pazienti con aMCI della stessa età, con livelli di istruzione significativamente diversi e con esame ApoE epsilon 4¹¹ negativo. I soggetti hanno riportato una valutazione neuropsicologica normale tranne che per una lieve compromissione della memoria verbale. Notiamo come il pattern di ipometabolismo posteriore del temporoparietale sia più accentuato nei soggetti con più alto livello di istruzione e occupazione.

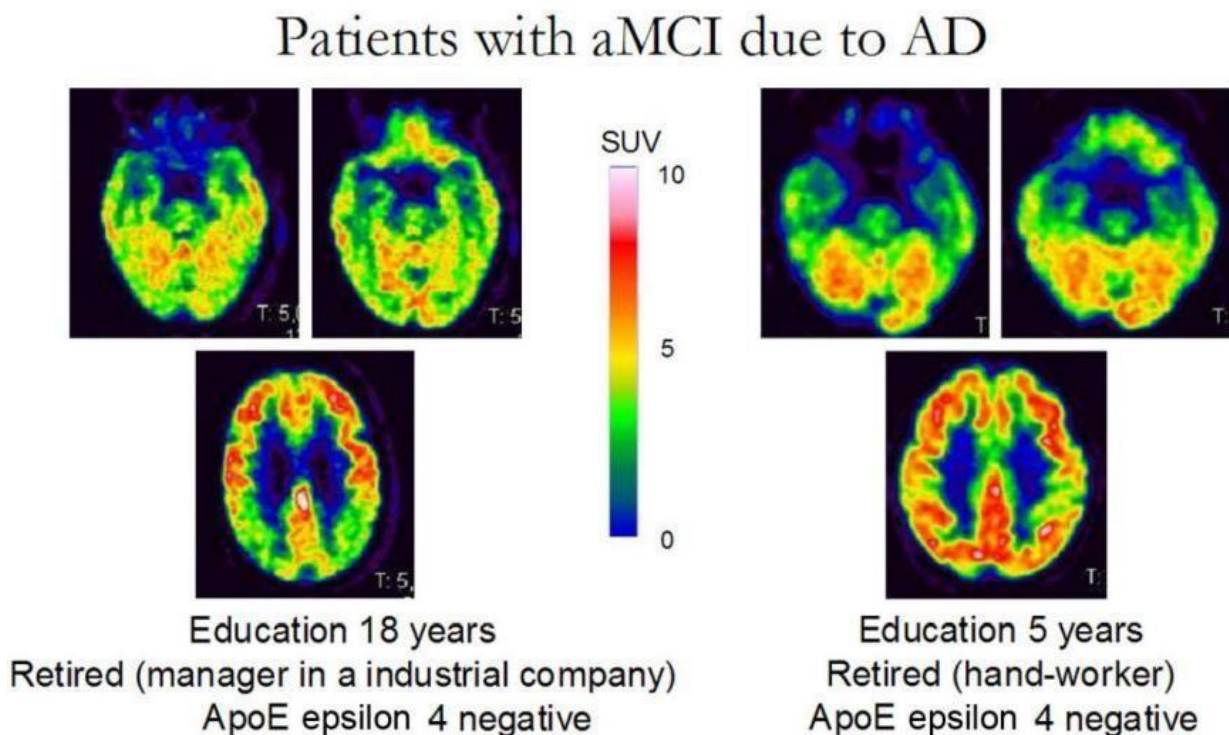


Figura 8 Esempio rappresentativo di due pazienti con aMCI dovuto ad AD

¹¹L'Apolipoproteina (Apo) E è codificata del gene APOE e rappresenta uno dei cinque tipi (A-E) di lipoproteine presenti nel sangue. Questo esame analizza il DNA dell'individuo con lo scopo di determinare quale combinazione delle possibili forme di APOE (genotipo) sia presente. Il gene APOE esiste in tre differenti forme (alleli): e2, e3 ed e4. L'allele e3 è quello più comune ed è presente nel 60% della popolazione generale. Ogni persona eredita una coppia di geni APOE e quindi due possibili forme alleliche delle tre presenti. L'allele APOE e4 è associato ad un rischio aumentato d'insorgenza tardiva di malattia di Alzheimer (AD), con esordio dopo i 65 anni. L'allele ha un effetto additivo: la presenza di una sola copia di e4 (e2/e4 o e3/e4) determina un certo rischio che è maggiore in presenza di due copie di e4 (e4/e4), ossia in omozigosi. È tuttavia importante sottolineare che non si tratta di un esame diagnostico: la maggior parte degli individui portatori dell'allele e4 non svilupperà mai AD nel corso della vita e esistono persone malate negative per e4.

Con particolare perizia, in uno studio è stata studiata la correlazione metabolica interregionale della corteccia prefrontale dorso-laterale di soggetti affetti da pAD rispettivamente con bassa ed alta istruzione.

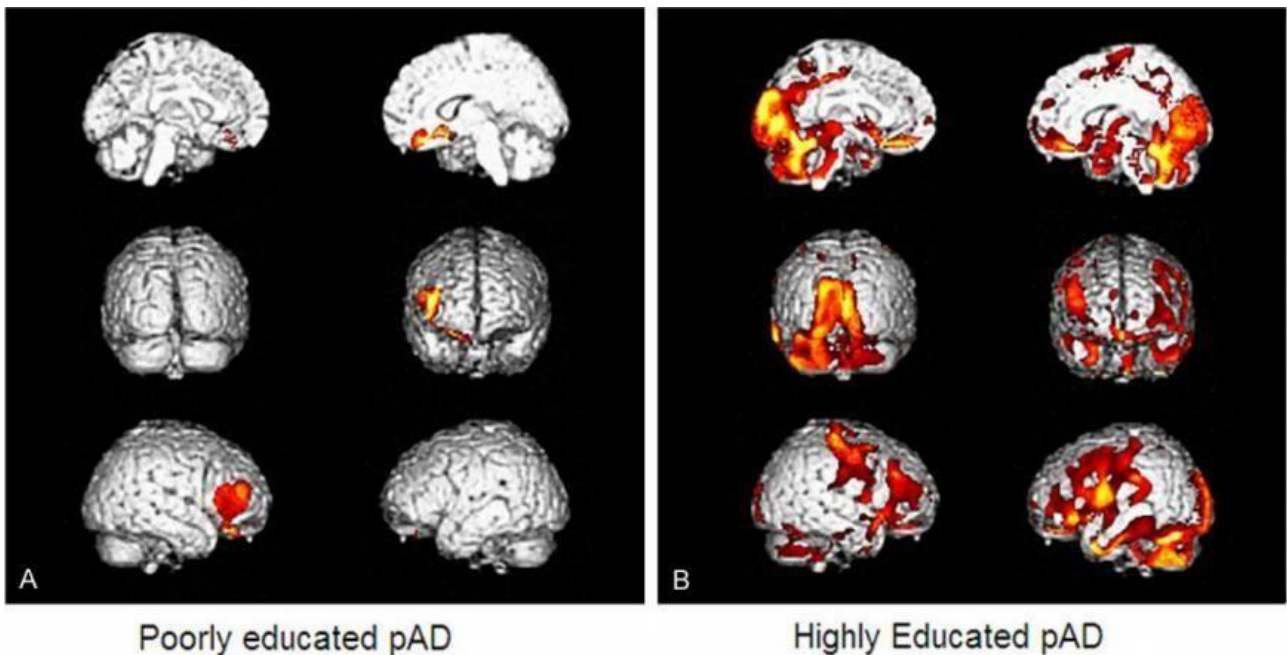


Figura 9 Correlazione metabolica interregionale della corteccia prefrontale dorso-laterale destra (DLFC) in due gruppi di pazienti con AD (pAD) scarsamente (A) e altamente (B) istruiti. (© dalla Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, Inc.).

Ciò che si evince è che i pazienti con livelli più alti di educazione sono quelli la cui DFCL gode di un'ampia connessione metabolica distribuita in entrambi gli emisferi (corteccia frontale, temporale, occipitale, giro paraippocampale e precuneo).

D'altra parte, osserviamo come nei casi con un basso livello educativo, la correlazione metabolica interregionale sia del tutto autocorrelata: non si evidenziano collegamenti funzionali della DFCL distribuiti all'interno dei due emisferi cerebrali.

Prove di controllo che hanno utilizzato la stessa metodica, hanno preso in esame anziani sani coetanei con PET amiloide negativa, anche in questo caso, ad alto e basso livello di istruzione. L'esame ha riscontrato un quadro abbastanza sovrapponibile delle reti metaboliche dei controlli sani con

educazione alta e degli stessi ma affetti da paD. Tuttavia, le attivazioni dei soggetti sani risultavano meno pronunciate. “È stato dimostrato che l'educazione era positivamente correlata alla connettività funzionale tra la corteccia cingolata anteriore da un lato e l'ippocampo, il lobo frontale inferiore, la corteccia cingolata posteriore e il giro angolare dall'altro lato”¹².

L'analisi della connettività metabolica ci mostra che queste reti funzionali sono fisiologicamente presenti in soggetti più istruiti. Questa fitta rete di connessione sembrerebbe essere il risultato sia di una rete cerebrale preesistente efficiente, sia di meccanismi di compensazione neurale che consentirebbero all'individuo di supplire alle mancanze dei danni provocati dall'AD nella parte posteriore del cervello. Grazie alle prove su controlli sani, sappiamo che questo avviene a prescindere della condizione patologica.

Nonostante i risultati di questi studi gettino più luce sulle conoscenze di base della RC, sono questi stessi studi che ci fanno comprendere come i concetti di “riserva neurale” e “compensazione neurale” non siano dei costrutti del tutto indipendenti e paralleli, ma processi sinergici di plasticità cerebrale; poiché se è vero che il proxy dell'educazione è correlato positivamente alla “costruzione” di una riserva neurale preesistente più alta (come dimostrano i controlli sani), essa è correlata anche alla manifestazione attiva di questa riserva, attraverso il reclutamento di reti compensative alternative.

4.3.3 Studio della riserva cognitiva mediante imaging strutturale e funzionale

Studi strutturali con la risonanza magnetica 3D (MRI) hanno dimostrato che da un lato l'istruzione aumenta lo spessore corticale regionale nei controlli sani, dall'altro gli anni di scolarizzazione sono

¹² Silvia Morbelli, Flavio Nobili. American Journal of nuclear medicine and molecular imaging. Riserva cognitiva ed espressione clinica della malattia di Alzheimer: prove e implicazioni per l'imaging PET cerebrale (2014).

inversamente correlati con gli spessori corticali regionali nel temporo-parietale e regioni occipitali nei pazienti con AD¹³”.

L’indagine può essere svolta anche attraverso l’utilizzo della morfometria basata su voxel (VBM). Una tecnica di analisi che permette di eseguire controlli sulla microstruttura cerebrale al fine di determinare la densità della materia grigia (*gray matter, GM*) -principalmente quella corticale- e della materia bianca, così da rilevare anche microlesioni e piccole differenze rispetto ai soggetti sani.

In uno studio che ha utilizzato questa tecnica, sono state illustrate le variazioni regionali del volume della materia grigia in relazione alle variazioni della CR (Bartre s-Faz et al. 2009). In questo studio, i punteggi RC più alti corrispondevano a volumi maggior di GM nelle aree frontali e parietali.

Allo stesso modo è stata trovata una corrispondenza con gli studi di fMRI, che hanno evidenziato come i soggetti altamente istruiti presentavano un danno posteriore più pronunciato, tipico della malattia di AD, ma dall’altro lato, è stato possibile altresì evidenziare un maggior metabolismo nella corteccia prefrontale dorsolaterale destra (Figura 9).

¹³ Liu Y, Julkunen V, Paajanen T, Westman E, Wahlund LO, Aitken A, Sobow T, Mecocci P, Tsolaki M, Vellas B, Muehlboeck S, Spenger C, Lovestone S, Simmons A, Soininen H AddNeuroMed Consortium. Education increases reserve against Alzheimer’s disease--evidence from structural MRI analysis. *Neuroradiology*. 2012; 54:929–38.

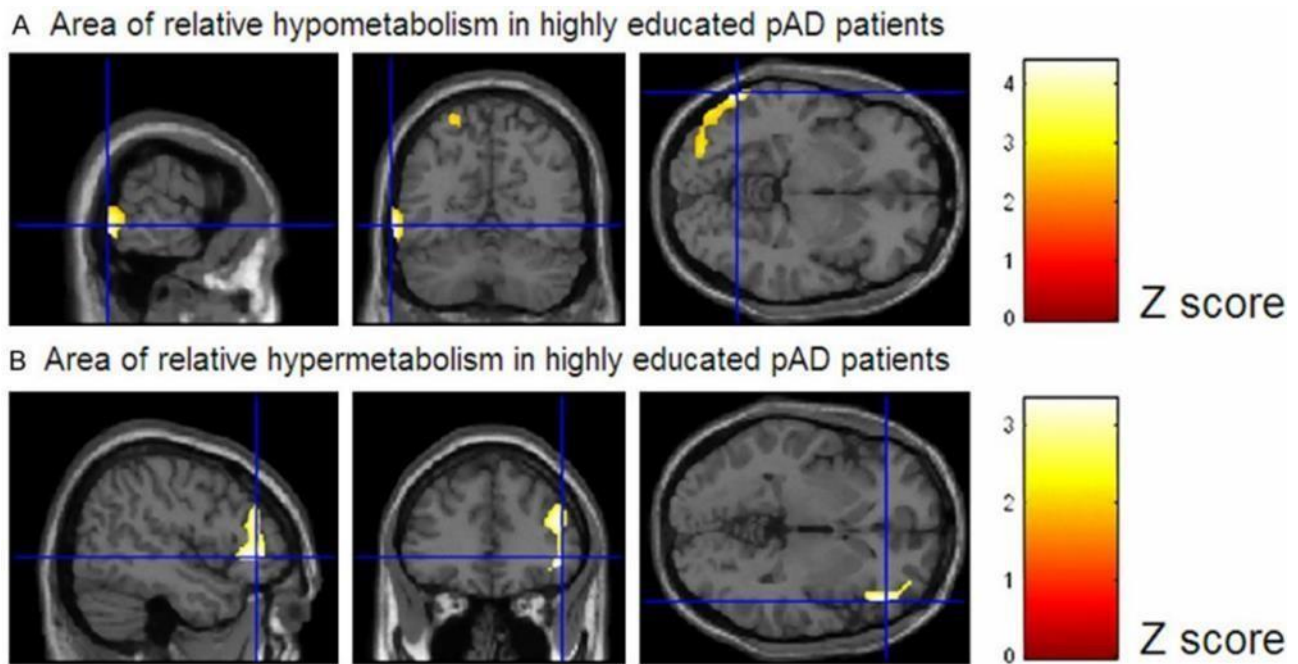


Figura 10 Aree di relativo ipometabolismo nelle regioni temporoparietali e ipermetabolismo nella DFCL destra, in soggetti affetti da pAD. Differenze regionali evidenziate in termini di valori Z. (© dalla Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, Inc.).

Attraverso studi che utilizzano tecniche di neuroimaging funzionale, i principali risultati sulle indagini eseguite a riposo (*resting state*) hanno costantemente mostrato un'associazione inversa tra il flusso sanguigno regionale e le misurazioni della riserva cognitiva, evidenziando come i pazienti con stime di riserva più elevate possono tollerare di più stadi avanzati della malattia. Queste associazioni appaiono principalmente in aree rilevanti per la patologia come le cortecce temporo parietali nell'AD e le aree occipitali nella demenza con Corpi di Lewy (Pernezcky et al. 2009).

Un'osservazione ripetuta delle diverse indagini che integrano studi di imaging funzionale, parametri strutturali della risonanza magnetica e proxy della RC suggerisce che, tra gli anziani sani, i punteggi più alti di RC riguardano i soggetti con i volumi cerebrali globali e regionali meglio conservati e il reclutamento ridotto delle reti cerebrali durante le richieste cognitive. In un rapporto, è stato evidenziato che, gli anziani sani che ottengono punteggi più alti nel questionario RC sono stati caratterizzati da cervelli più grandi (corretti per età, sesso e volume intracranico) e hanno mostrato associazioni negative tra RC e attività cerebrale (all'interno dei lobi frontali bilaterali e del cervelletto,

della corteccia temporale destra e del talamo sinistro) durante diversi compiti cognitivi (Sole -Padullas et al. 2009).

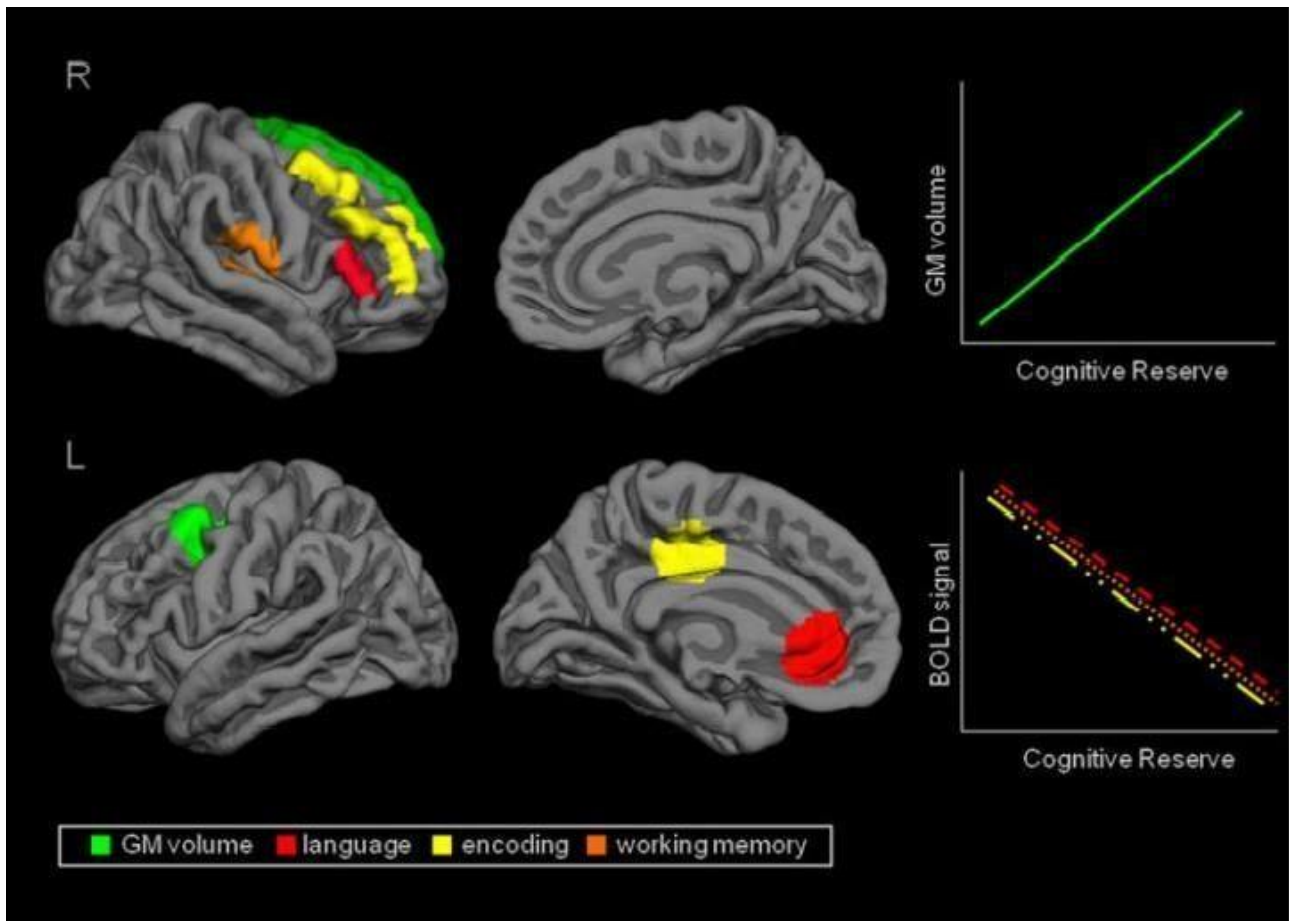


Figura 11 Rappresentazione schematica che rappresenta il rapporto tra le misurazioni della CR, il volume regionale del cervello e l'attivazione cerebrale attraverso la somministrazione di diversi task in anziani sani.

Un'altra tecnica di indagine strutturale particolarmente utile è l'imaging con tensore di diffusione (DTI), una tecnica di risonanza magnetica che permette di valutare la struttura connettiva del cervello. Grazie alla proprietà anisotropiche dell'acqua, con questa tecnica, è possibile determinare la posizione e l'orientamento dei fasci di fibre nervose della materia bianca (*white matter*, WM).

Uno studio condotto con questa tecnica su un gruppo di pazienti con AD ed MCI, ha confermato l'aspettativa tra l'associazione negativa tra stima della CR ed integrità della WM: le regioni maggiormente colpite erano quelle caratteristiche dell'AD, comprese le vie associative rilevanti,

commissurali e limbiche (Bosch et al. 2010) inclusi tutti i segmenti del corpo calloso, il fascio cingolato bilaterale, i fascicoli longitudinali inferiore e superiore e il frontone inferiore-fascio occipitale (Arenaza-Urquijo et al. 2011). In accordo con queste osservazioni è stato osservato che, le regioni che solitamente sono interessate da cambiamenti normali legati all'età, hanno registrato un minor coinvolgimento in queste associazioni negative. Quanto detto, rafforza il concetto della specificità sulle corrispettive regioni di interesse (ROI) che riguardano il costrutto della RC.

Questo studi, inoltre, rivelano un altro aspetto interessante: le associazioni negative più forti tra l'integrità della WM e le stime della CR nelle "aree tipiche" dell'AD, sono state osservate nei soggetti con MCI.

Infine, vale la pena citare un'ulteriore indagine che è stata condotta attraverso un'integrazione di più metodiche (tra cui fMRI e DTI) allo scopo di corroborare le precedenti osservazioni sulle variabili anatomo-funzionali di interesse della CR durante un compito visuoperceptivo adattato sulla popolazione del campione (Rami et al. 2007). I risultati sono coerenti con le precedenti osservazioni.

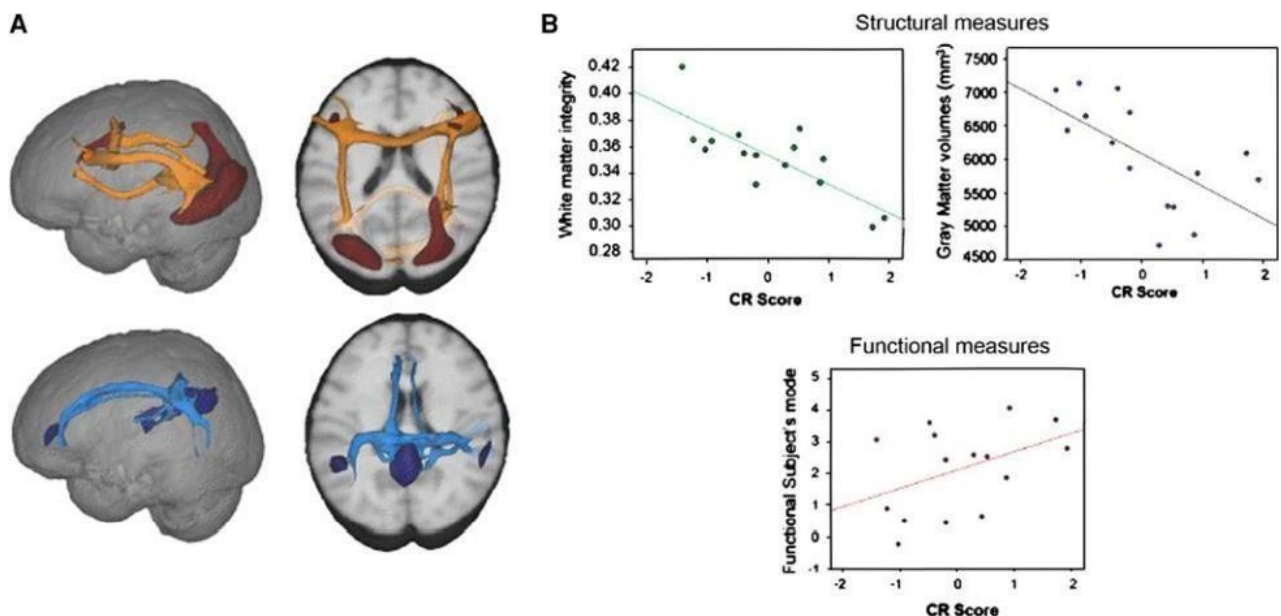


Figura 12 Integrazione multimediale (fMRI-DTI- GM-volumetry measurements) relative ad un task visuoperceptivo in soggetti con MCI amnesico.

In figura 12A è stato possibile estrarre i volumi di GM delle aree attivate e disattivate ed è stato possibile valutare l'integrità delle fibre di materia bianca che collegano le regioni corticali implicate. I risultati, ci indicano nuovamente come a livello strutturale, nei pazienti MCI con stima di CR più alta si osservi una maggior atrofia nelle aree GM corticali di interesse ed una ridotta integrità della WM nei tratti di fibre che collegano le regioni coinvolte. Gli stessi pazienti, in aggiunta, mostrano un'attivazione e una de-attivazione delle ROI più robusta (figura 12B). Questo suggerirebbe una maggiore necessità di impiegare risorse cerebrali funzionali (Sala-Llonch et al.,2010).

4.4 LA COMPENSAZIONE NEURALE

La compensazione neurale si esprime nella variabilità interindividuale nella capacità di compensare l'interruzione delle reti di elaborazione standard quando una patologia è in atto, utilizzando strutture o reti cerebrali normalmente non utilizzate da individui con cervelli intatti.

4.4.1 Asimmetrie emisferiche strutturali e funzionali

Il termine di «dominanza emisferica» (o dominanza cerebrale) è tradizionalmente utilizzato in neurologia per fare riferimento ai processi presunti all'origine della lateralizzazione emisferica del cervello.

Prima di affrontare l'argomento della compensazione neurale mi sembra doveroso partire da alcune premesse che affrontino le asimmetrie delle dinamiche emisferiche e le possibili configurazioni di vulnerabilità strutturale e funzionale che segnano il nostro sviluppo ed il nostro invecchiamento.

I dati provenienti da differenti campi di ricerca, dalla biologia molecolare alle tecniche di neuroimaging, hanno profondamente influenzato e modificato la conoscenza e la concezione delle modifiche morfologiche e funzionali del Sistema nervoso centrale (SNC) che avvengono nel corso della vita.

Fino a pochi anni fa, infatti, sviluppo e invecchiamento erano considerati due processi distinti: il primo, che si estende dall'infanzia fino alla maturità, caratterizzato dall'acquisizione e dal consolidamento, attraverso il ruolo dell'esperienza, di abilità specifiche ed associato a un alto grado di flessibilità neuronale; il secondo, considerato un declino irreversibile del processo di apprendimento e mantenimento delle conoscenze, sia di quelle nuove sia di quelle precedentemente acquisite.

Al contrario, è ormai ampiamente accettato che sviluppo e invecchiamento evolvono e si influenzano a vicenda durante tutto il ciclo vitale: ne deriva la nozione che esista e sia attivo un continuo, sebbene a ritmi diversi, processo di plasticità funzionale, sensibile ai mutamenti ambientali per tutto l'arco della vita.

Nell'immaginario collettivo si tende ad immaginare il cervello come formato da due emisferi cerebrali perfettamente speculari. In realtà possediamo tutti un cervello asimmetrico sia dal punto di vista strutturale che funzionale.

Data la vastità dell'argomento mi limiterò a trattare quelli che sono per me gli aspetti salienti in questo senso.

La presenza di asimmetrie corticali risulta essere una tendenza riscontrabile già nel cervello dei neonati. Lo studio di Witelson e Pallie mostra anche una percentuale di asimmetria più importante nel neonato (79%) che nell'adulto (69%). Durante la crescita embrionale del cervello, infatti, assistiamo a delle asimmetrie sospinte da forze che fanno espandere il cervello dentro una scatola cranica inespandibile:

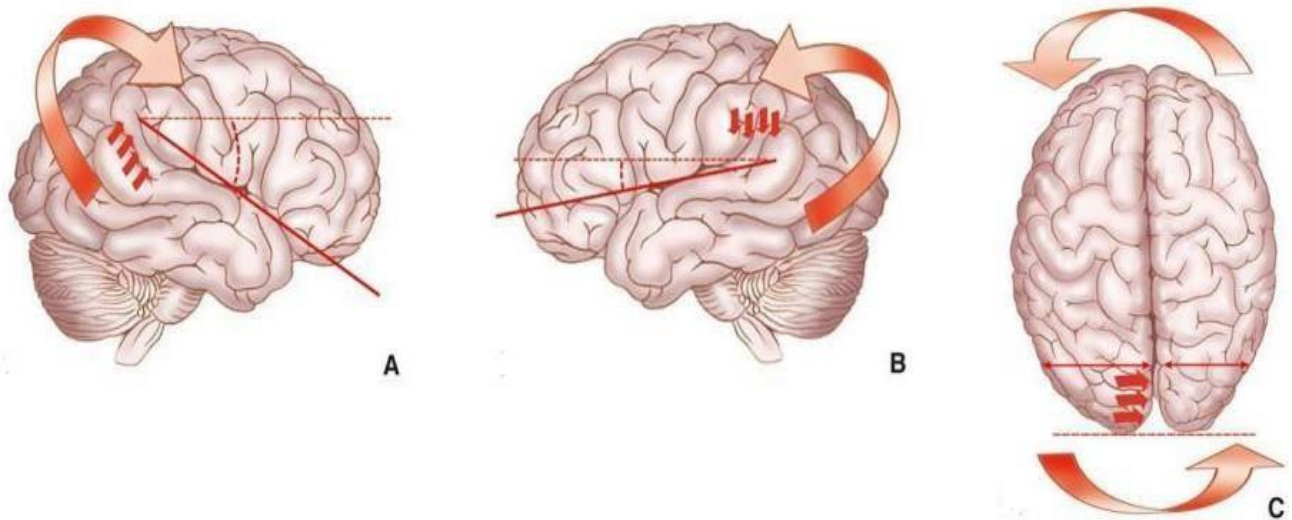


Figura 13 Rappresentazione schematica delle forze meccaniche presenti durante la crescita cerebrale nell'embrione e delle loro conseguenze sul cervello adulto.

- **A.** L'asimmetria fondamentale sarebbe legata all'obliquità dell'asse intorno al quale avviene la flessione telencefalica embrionaria, più obliquo a destra e più orizzontale a sinistra. Questa si ripercuote maggiormente sul lobo occipitale sinistro, che realizza una pressione in senso anteroposteriore (che ha direzione dalla parte anteriore alla parte posteriore) e da sinistra a destra.
- **B.** Di conseguenza, la pressione esercitata sulla regione silviana¹⁴ posteriore o (freccie piccole) porterebbe a una posizione più anteriore della terminazione della scissura silviana a destra, riducendo le dimensioni dell'opercolo parietale¹⁵, e spostando in avanti il planum temporale¹⁶, mentre sull'emisfero sinistro, la pressione dall'alto in basso ingrandirebbe questa stessa regione, stirando probabilmente il planum temporale sottostante. In altre parole, la torsione sull'asse centrale farebbe avanzare più avanti il lato destro.

¹⁴ La scissura laterale di Silvio, identificabile già dalla quattordicesima settimana di gestazione, divide il lobo temporale, posto inferiormente, dal lobo frontale e dal lobo parietale.

¹⁵ L'opercolo del cervello si trova nella parte posteriore del giro frontale inferiore, posto nell'intersezione tra il lobo frontale, parietale e temporale (diviso dalla fessura silviana). Il lembo frontale (pars triangularis e pars opercularis) comprende l'Area di Broca.

¹⁶ Piccola regione corticale triangolare, la cui maggior parte è infossata nella fessura silviana, posteriormente al giro di Heschl (che ospita l'area uditiva primaria).

- C. Come conseguenza dei due fenomeni precedenti, avremo un'asimmetria di orientamento dei principali solchi, dovuta alla pressione più o meno rilevante del lobo parieto-occipitale sulle regioni più anteriori.

La conseguenza principale in termini di superficie corticale riguarderebbe allora l'opercolo parietale, le cui dimensioni sarebbero tanto più ridotte quanto più la pressione di arrotolamento sarebbe orientata in senso posteroanteriore (emisfero destro), o aumentate, quando la pressione si esercita dall'alto in basso (emisfero sinistro).

Queste differenze morfologiche si evincono molto bene nella figura che segue: si nota che la scissura del Silvio appare più pronunciata nell'emisfero sinistro, come anche l'opercolo parietale.

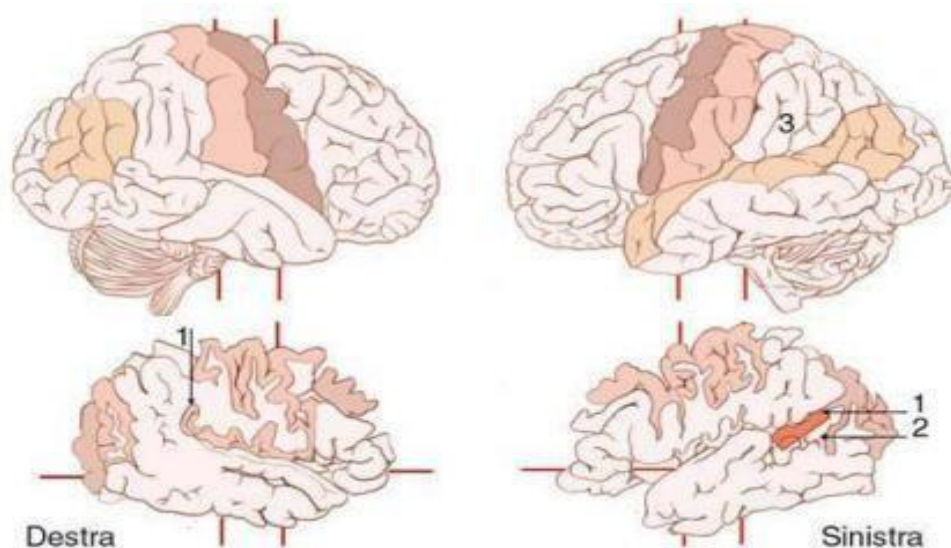


Figura 14 Rappresentazione schematica delle asimmetrie della fessura silviana (1), planum temporale (2) e opercolo parietale (3).

Questa vuole solo essere una parte del lungo processo che porterà il nostro cervello a modificare le sue componenti strutturali e funzionali in relazione all'età e alla propria variabilità e vulnerabilità individuale.

Nel passaggio dall'infanzia alla vecchiaia, attraversiamo una età adulta relativamente stabile dal punto di vista funzionale. Tuttavia, ad una certa età, che varia da persona a persona (approssimativamente dalla sesta o settima decade di vita), assistiamo ad una generale riduzione della massa cerebrale in particolare nelle regioni del lobo frontale (importanti per le funzioni cognitive superiori) e nell'ippocampo (coinvolto nella codifica di nuovi ricordi), ed un maggior diradamento della superficie cerebrale.

Sono molti gli studi che collegano l'invecchiamento ad una diminuzione della materia bianca; in essa è presente una concentrazione di fibre nervose mieliniche organizzate in fasci di assoni che trasportano i segnali nervosi tra le cellule cerebrali.

In particolare, è stata notata una generale vulnerabilità nella connettività a lungo raggio della corteccia prefrontale destra e del corpo calloso, un fascio di assoni che interconnette i due emisferi cerebrali.

Queste vulnerabilità risiedono nel fatto che una riduzione della funzionalità cognitiva può essere causata da diversi aspetti: il numero dei neuroni può diminuire, anche se in misura significativamente diversa da persona a persona e in base al proprio stato di salute. Gli assoni, ad esempio, possono andare in contro a deterioramento rispetto alla loro lunghezza o a seguito di un assottigliamento o danneggiamento del rivestimento della mielina; elemento fondamentale nella trasmissione efficiente di uno stimolo nervoso. La sua perdita potrebbe rallentare l'elaborazione dei segnali nervosi e rallentare i tempi di reazione nell'esecuzione dei compiti.

Possiamo assistere anche a modifiche dei sistemi dei neurotrasmettitori. Il cervello che invecchia genera meno messaggeri chimici e possiede meno recettori per agganciarli. La diminuzione di dopamina, acetilcolina, serotonina e noradrenalina potrebbe contribuire al declino della memoria e della cognizione e ad un aumento della depressione tra gli anziani.

Dal punto di vista funzionale, alcune funzioni cognitive subiscono decadimenti sproporzionati rispetto ad altri che rimangono relativamente stabili nel ciclo di vita.

Compiti che coinvolgono la conoscenza non sono affetti da declini in età avanzata (vocabolario e conoscenza semantica). Questo suggerisce che l'esperienza acquisita nel corso della vita, quello che generalmente chiamiamo "saggezza" può "compensare" il lento decadimento di una serie di competenze cognitive. Così, velocità di elaborazione dei segnali, working memory e memoria episodica figurano tra gli aspetti di cognizione di base che declinano costantemente nel corso dell'invecchiamento.

Il cervello, tuttavia, possiede risorse che aiutano a compensare queste perdite. Queste sono la ridondanza, la formazione di nuove connessioni e la produzione di nuove cellule nervose.

Il cervello può apparire ridondante, per la sovrabbondanza di neuroni di cui è fornito. Risultano molti di più di quelli che utilizziamo durante il nostro normale funzionamento.

La plasticità di cui dispone il nostro cervello ci consente di creare nuove connessioni cerebrali tra le cellule nervose rimanenti per sopperire ad una rete neurale danneggiata e non più utilizzabile.

Bisogna inoltre sfatare il mito che il cervello non produca nuove cellule cerebrali. Le ricerche dimostrano come in alcune aree del cervello come l'ippocampo, il bulbo olfattivo (il centro di elaborazione del profumo) e i gangli basali (regolano e coordinano il movimento), siano state trovate migliaia di cellule nervose in via di maturazione. In queste aree, dunque si producono regolarmente nuovi neuroni.

Questa capacità rigenerativa si mantiene fino a tarda età nelle persone sane, mentre appare ridotta nei malati di Alzheimer.

In questo panorama, sono molteplici i punti di contatto che collegano lo stato di salute del nostro cervello, con la sua capacità di reagire e compensare il decadimento. In questo senso, la compensazione neurale si inserisce come costrutto trasversale nel mantenimento di una buona performance cognitiva permettendo al soggetto di mantenere una funzionalità ottimale delle reti cerebrali.

4.4.2 La compensazione neurale: prospettiva della compensazione e della dedifferenziazione

L'idea alla base della riserva neurale è che esiste, a prescindere dalla condizione patologica, una naturale variabilità interindividuale nella espressione funzionale delle reti cerebrali che sono alla base delle prestazioni dei compiti in un soggetto sano.

Questa variabilità consisterebbe in una diversa flessibilità, efficienza o capacità dei network cerebrali ingaggiati per svolgere una determinata attività.

Se nei precedenti paragrafi abbiamo esaminato la variabilità interindividuale nella efficienza e capacità delle reti funzionali alla base dei compiti cognitivi, la compensazione neuronale si configura come risorsa attiva all'interno dei cambiamenti cerebrali dell'invecchiamento che consentono all'individuo di mantenere un miglior livello di funzionamento.

“La compensazione denoterebbe, in modo più specifico i cambiamenti plastici che hanno come scopo quello di stabilire un certo livello di funzionamento in risposta a un cambiamento negativo, percepito soggettivamente o oggettivamente, e irreversibile nella capacità funzionale, che avviene in presenza di danni cerebrali come nel processo normale d'invecchiamento” (Bäckman e Dixon, 1992).

Con l'avanzare dell'età, infatti, le reti alla base della prestazione di un compito possono subire delle variazioni. Queste differenze possono assumere diverse forme:

- Il gruppo più anziano potrebbe utilizzare un insieme completamente diverso di aree cerebrali (o rete) rispetto al gruppo più giovane.
- Il gruppo più anziano potrebbe continuare a utilizzare le stesse aree cerebrali, ma la relazione tra l'attivazione in queste aree potrebbe essere riorganizzata
- Il gruppo più anziano potrebbe continuare a utilizzare le stesse aree del gruppo sano, ma anche reclutare alcune nuove aree non utilizzate dal gruppo più giovane.

È stato possibile documentare, attraverso prove che ingaggiano la memoria e l'attenzione, le similarità e le differenze nei pattern di attivazione cerebrale regionale associate alla realizzazione di un compito tra giovani individui sani e adulti anziani.

Nello specifico, la maggiore evidenza che è stata prodotta riguarda il fatto che i giovani adulti tendono ad avere un'attivazione emisferica lateralizzata a seconda della funzione cognitiva ingaggiata: la ritenzione e la codifica di materiale verbale nelle aree prefrontali dell'emisfero sinistro e la rievocazione nelle aree prefrontali dell'emisfero destro. Nei soggetti anziani vi è invece una minore lateralizzazione dell'attività emisferica della corteccia prefrontale. Questa, tuttavia, sembra controbilanciata dal reclutamento di aree prefrontali aggiuntive dell'emisfero controlaterale. Le indagini sulle prestazioni della memoria in condizioni di doppio compito suggeriscono che le richieste di attenzione sia per la codifica che per il recupero sono maggiori per gli anziani rispetto ai giovani adulti, sebbene questa differenza di età sia più pronunciata per il recupero (Anderson et al., 1998; Craik e McDowd, 1987; Whiting e Smith, 1997).

Attivazioni bilaterali dei giovani adulti sono state riscontrate rispettivamente all'aumentare del carico computazionale del task cognitivo. Nell'anziano, l'attivazione bilaterale era presente anche in compiti cognitivi più semplici.

A questo punto si aprono due possibili prospettive: nella prospettiva della compensazione, la riduzione della lateralizzazione da parte dei soggetti anziani ha una funzione. Nella prospettiva della de-differenziazione, quest'ultima è un sottoprodotto degli effetti dell'invecchiamento senza funzione specifica.

La prospettiva della compensazione sostiene che un maggior reclutamento di entrambi gli emisferi aiuta a contrastare i deficit neuro-cognitivi tipici dell'invecchiamento. Ad esempio, studi di neuroimmagine hanno mostrato che anziani che mostravano un'attivazione bilaterale della corteccia prefrontale erano più veloci in compiti di memoria rispetto a quelli che non mostravano questa attivazione.

Il modello di HAROLD (Cabeza 2002), è un modello di neuroscienza cognitiva che integra idee e risultati della psicologia e delle neuroscienze dell'invecchiamento. Rappresenta il modello più rappresentativo della prospettiva della compensazione. Esso sostiene l'ipotesi di un aumento di simmetria età dipendente nell'attivazione di entrambi gli emisferi cerebrali da parte dei soggetti anziani; questa riorganizzazione funzionale è vista come una vera e propria sincronizzazione ad opera di processi compensativi, in quanto gli anziani con prestazioni migliori nei task sono quelli che reclutano regioni cerebrali aggiuntive rispetto al gruppo dei giovani.

In studi di memoria episodica è stata trovata attività prefrontale sinistra nei giovani e bilaterale negli anziani, compatibilmente con il modello HAROLD. Una possibile spiegazione potrebbe essere che gli anziani impegnati in compiti di memoria semantica hanno necessità di ingaggiare in aggiunta alla tipica attivazione sinistra anche una regione della corteccia prefrontale destra, responsabile dei processi di monitoraggio.

Il reclutare regioni supplementari in compiti cognitivi complessi permetterebbe quindi di mantenere un livello di prestazione elevato compensando le alterazioni strutturali dipendenti dall'avanzare nell'età.

Il modello di HAROLD è supportato da neuroimaging funzionale e altre prove nei domini della memoria episodica, della memoria semantica, della memoria di lavoro, della percezione e del controllo inibitorio.

In contrapposizione alle prospettive della compensazione, la prospettiva della dedifferenziazione nasce dall'evidenza che lo sviluppo nei bambini piccoli è rappresentato da processi di differenziazione e specializzazione delle aree cerebrali in diversi aspetti cognitivi; questo processo sembra procedere in modo contrario nell'invecchiamento, dove assistiamo ad una progressiva diminuzione della specificità cerebrale (funzionalità). Questo porterebbe quindi ad un processo di dedifferenziazione, in cui la specificità di elaborazione regionale diminuisce con l'invecchiamento a

causa dell'aumento dei livelli di rumore o della diminuzione dei livelli di integrazione funzionale (Li, Lindenberger, & Ikström, 2001; Rajah & D'Esposito, 2005).

In altri termini, la dedifferenziazione diventa una spiegazione ragionevole nella situazione in cui gli individui che stanno ottenendo risultati peggiori attivano aree che i soggetti con migliori risultati non fanno.

Rimanendo nell'ottica di un utilizzo compensatorio dei circuiti neuronali, il Modello CRUNCH (*Compensation-Related Utilization of Neural Circuits Hypothesis*) (Reuter, Lorenz e Cappell, 2008), è stato proposto per spiegare quadri di sovra-sotto attivazione negli anziani: sostiene che, per una regione specifica della corteccia prefrontale, si possa verificare sia una attività compensatoria sia un'attività de-differenziata, a seconda del carico attentivo richiesto dal compito (richiesta o complessità del compito) e dalle risorse disponibili dell'individuo (capacità di elaborazione dell'informazione e/o età dell'individuo). Secondo questo modello, gli anziani mostrano delle sovra-attivazioni cerebrali rispetto ai giovani per affrontare le richieste del compito. All'aumentare della difficoltà del compito invece, mentre i giovani mostrano sovra-attivazione di aree specifiche, gli anziani – che funzionano già al limite delle loro risorse neurali – mostrano delle sotto-attivazioni con conseguente prestazione inferiore.

4.4.3 Attivazioni regionali e prestazioni cognitive: studi di imaging funzionale

Gli studi di neuroimaging hanno iniziato a identificare i cambiamenti legati all'età nella neuroanatomia funzionale che contribuiscono alle differenze di età degli adulti nelle prestazioni della memoria (Gradi et al. 1995).

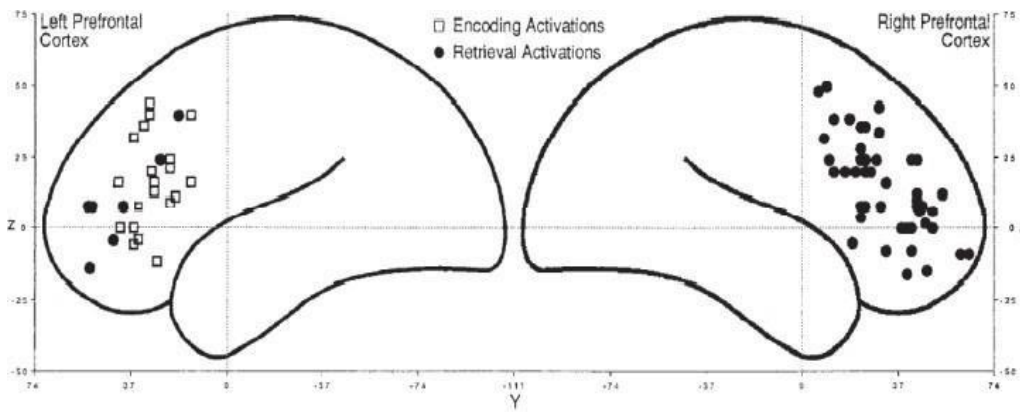
Le attivazioni regionali legate alle funzioni cognitive ed i processi di lateralizzazione sono frutto di una lunga evoluzione probabilmente destinata a ottimizzare le relazioni cervello-cognizione.

Una panoramica delle evidenze di studi di imaging funzionale PET e fMRI che evidenzino i siti di interesse è necessaria per rendere conto della complessità dei quadri di attivazioni che consentono al nostro cervello di svolgere determinate funzioni cognitive.

I task maggiormente utilizzati dagli esperti si possono suddividere fondamentalmente in prove con contenuto verbale e prove con contenuto spaziale dalla quale è stato possibile indagare i meccanismi che sottendono al funzionamento della memoria di lavoro (WM).

In passato si credeva che l'emisfero sinistro fosse l'emisfero dominante; questa visione oggi è stata ampiamente superata grazie ad un ampio corpus di evidenze. Entrambi gli emisferi sono infatti coinvolti - in misura diversa - nella maggior parte delle funzioni ed in contrasto con la vecchia teoria, è stato documentato come l'emisfero destro sia dominante per l'elaborazione di informazioni spaziali, mentre l'emisfero sinistro per l'elaborazione di materiale verbale.

La PFC sinistra, solitamente, è implicata maggiormente nei processi di ritenzione e codifica delle informazioni, mentre la corteccia prefrontale destra nel suo recupero/rievocazione (figura 13). Quanto detto è coerente con il modello HERA (*Hemispheric Encoding Retrieval Asymmetry*), un modello che tratta di asimmetrie emisferiche negli aspetti di codifica/recupero. Quest'ultimo suggerisce che esiste una dissociazione dei substrati neurali coinvolti in questi due diversi stadi.



Nyberg et al., 1996

Figura 15 Attivazioni evidenziate tramite flusso sanguigno cerebrale regionale mediante tomografia ad emissioni di positroni durante la codifica iniziale e il successivo recupero di informazioni su elementi, posizione e tempo.

La maggior parte degli studi alla base di questo modello, addentrando più nello specifico, hanno prodotto evidenze a favore di una parcellizzazione funzionale nella PFC: porzioni dorsali laterali più coinvolte nell'elaborazione cognitiva (memoria, attenzione) e porzioni ventro-mediali per gli aspetti di natura affettiva ed emotiva.

La *working memory* riguarda la capacità di tenere informazioni nella nostra mente per un periodo molto limitato di tempo (30 sec o meno) e di utilizzare e manipolare le stesse per pensare e risolvere problemi durante lo svolgimento di tasks cognitivi.

Essa controlla l'elaborazione di stimoli provenienti dai sistemi percettivi e dalla memoria a lungo termine (MLT). La memoria di lavoro è considerata fondamentale perché presumibilmente funge da lavagna mentale per i calcoli utilizzati in processi come il ragionamento, la risoluzione dei problemi e la comprensione del linguaggio (Baddeley & Hitch, 1974; Baddeley, 1986; Just & Carpenter, 1992).

Le attivazioni durante tre diverse tipologie di informazione visiva hanno permesso di individuare almeno tre circuiti che supportano tre ambiti cognitivamente diversi della *working memory*.

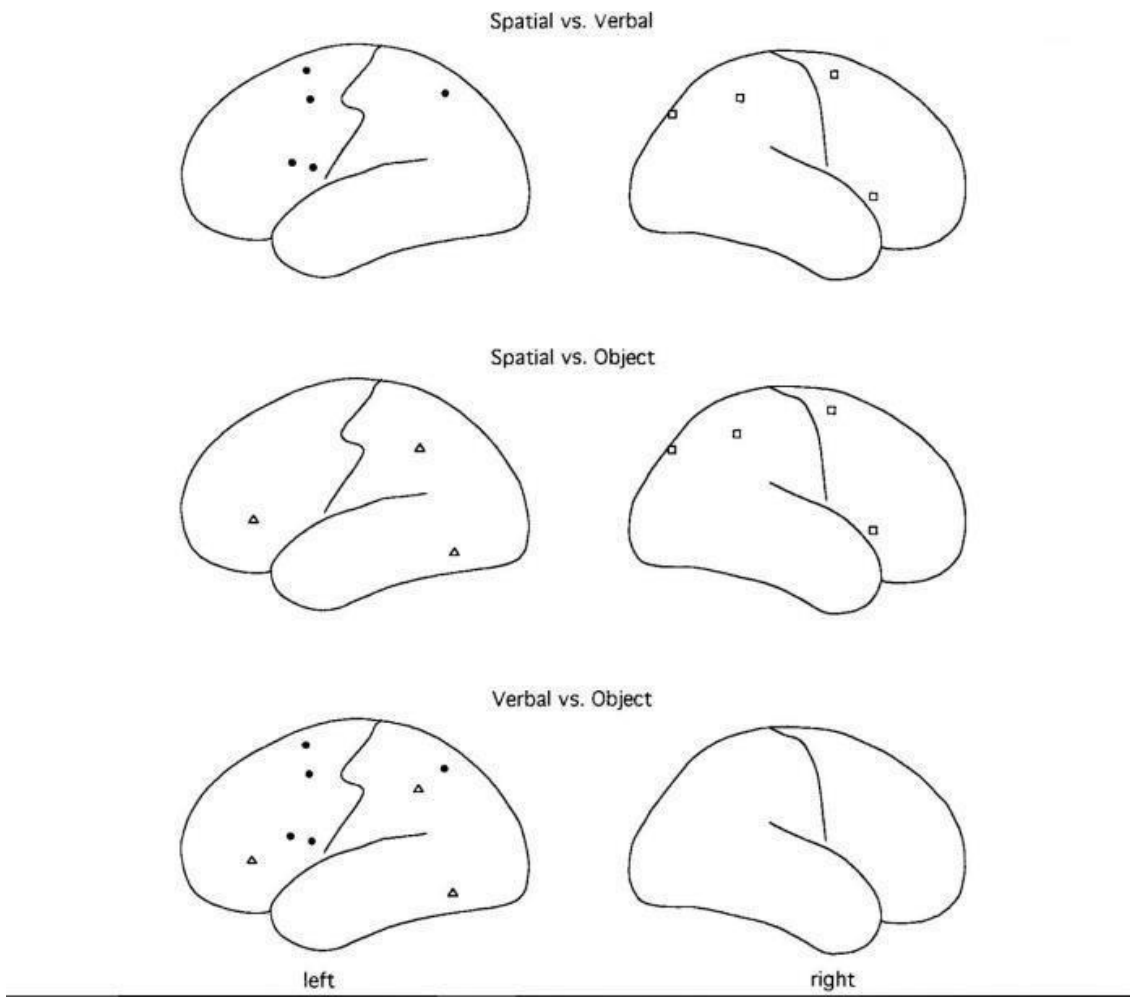


Figura 16 - Rappresentazione schematica delle attivazioni in compiti di riconoscimento spaziale, verbale e oggettuale tramite PET. I cerchi rappresentano le attivazioni di tipo verbale, i quadrati le attivazioni di tipo spaziale ed i triangoli le attivazioni legate al riconoscimento degli oggetti (nuove forme geometriche). Non è stato possibile rappresentare alcune attivazioni poiché si trovavano in struttura della linea mediana.

In queste rappresentazioni schematiche, tuttavia, non è stato possibile rappresentate tutte le attivazioni.

Nei giovani adulti, l'elaborazione delle informazioni di natura verbale è collocata sia anteriormente che posteriormente il cervello. Nella parte anteriore sono evidenti le attivazioni della corteccia prefrontale con attivazioni nell'area di Broca - responsabile dell'interpretazione, coordinamento e programmazione degli organi coinvolti nella riproduzione della parola - nell'area premotoria e nell'area supplementare motoria, coinvolti nella mediazione di aspetti del linguaggio di livello

superiore (Fuster, 1995). Sono state trovate anche attivazioni nella corteccia parietale posteriore dell'emisfero sinistro, nella corteccia insulare nel cingolato anteriore.

Durante il compito verbale, inoltre il talamo sinistro ed il cervelletto destro hanno mostrato la loro attivazione. In particolare, quest'ultimo, mostra una singola connessione sinaptica con le regioni del linguaggio dell'emisfero sinistro.

Una più accurata analisi regionale delle attivazioni in compiti di memoria di lavoro verbale, suggerisce che le strutture della parte posteriore del cervello siano implicate nei processi di memorizzazione e recupero delle informazioni, mentre le strutture della parte anteriore nella mediazione del materiale verbale. Questa distinzione è stata resa possibile grazie a studi clinici su pazienti neurologici.

I pazienti con lesioni nelle regioni del linguaggio anteriore - in particolare nell'area di Broca - hanno difficoltà articolatorie nel discorso esplicito (McCarthy e Warrington, 1990).

Pazienti neurologici la cui unica lesione è rilevabile nell'area parietale posteriore dell'emisfero sinistro dimostrano una bassa capacità di memorizzare per breve tempo materiale verbale; la memorizzazione si riduce solo ad uno o due elementi (Shallice, 1988).

La corteccia parietale posteriore sinistra è la regione con maggiori probabilità di essere danneggiata nei pazienti che mostrano un deficit nei compiti di memoria verbale a breve termine.

È possibile proporre un'analogia con la corteccia parietale posteriore destra per quanto riguarda i compiti di natura spaziale. Due delle maggiori attivazioni sono riscontrabili nella parte posteriore del cervello, rispettivamente: la corteccia parietale posteriore destra e la corteccia occipitale. Entrambe queste aree, infatti, sono fondamentali per una buona riuscita del compito di natura spaziale. Evidenze suggeriscono che l'area occipitale sia coinvolta nel mantenimento delle immagini visive¹⁷; l'area

¹⁷ Kosslyn, Alpert, Thompson, Maljkovic, Weise, Chabris, Hamilton Buananno, 1993; Kosslyn, Thompson, Kim e Alpert, 1995.

parietale destra sembra coinvolta nell'elaborazione spaziale e nella memoria spaziale (McCarthy & Warrington, 1990). Pazienti con un danno alla corteccia parietale posteriore destra, non sono in grado di mantenere giuste proporzioni spaziali nel copiare un disegno o discernere se la lunghezza di due segmenti sia la stessa.

Per ciò che riguarda le attivazioni nel compito dell'oggetto, tre aree su quattro si trovano nell'emisfero sinistro, mentre la quarta regione è situata in una struttura della linea mediana.

Nello specifico sono state trovate le stesse attivazioni della corteccia parietale posteriore e prefrontale, attivate nei compiti verbali; in aggiunta sono state trovate attivazioni in due regioni aggiuntive, tra cui nella corteccia infero-temporale (IT) nota per essere coinvolta nel riconoscimento degli oggetti¹⁸. Le attivazioni delle reti neurali legate al linguaggio riscontrate anche nel compito degli oggetti potrebbero suggerire la necessità sottostante, da parte dei soggetti, di dover descrivere e classificare cognitivamente un oggetto da un punto di vista strettamente verbale.

Un'attivazione cruciale è rappresentata dalla PFC dorsolaterale. Questa regione sembrerebbe mediare i processi esecutivi che operano sulla memoria di lavoro. Questo è reso particolarmente evidente se la funzione cognitiva indagata è la codifica temporale e non la semplice archiviazione di materiale semplice.

A questo proposito, propongo un'interessante scansione PET che rivela altri aspetti sulle attivazioni regionali su compiti di natura spaziale e verbale. In questo set di task sono stati utilizzati "compiti bidimensionali" in cui viene presentato un flusso continuo di lettere presentate in punti casuali del riquadro come rappresentato in figura.

¹⁸ Mishkin, Unger leider e Macko, 1983

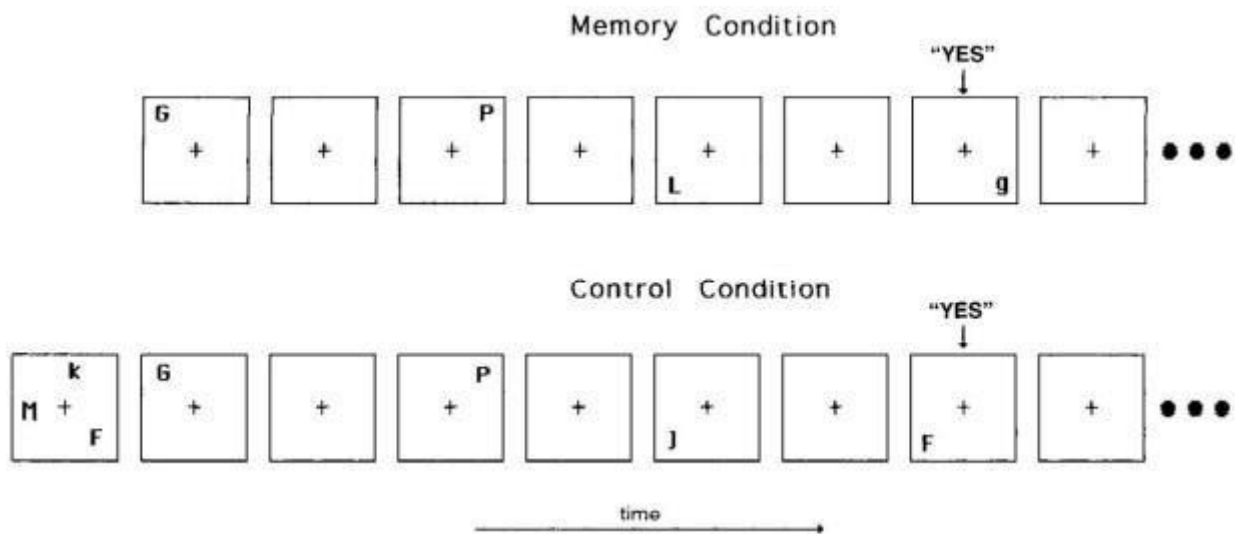


Figura 17 Rappresentazione schematica delle prove nei compiti bidimensionali verbali e spaziali.

Lo stimolo è uguale in entrambe le prove ma, nel caso del compito verbale, il soggetto dovrà dire se la lettera del quesito è uguale ad una lettera precedentemente presentata (indipendentemente dalla posizione), nel compito spaziale è richiesto se la posizione della lettera sia corrispondente ad una lettera presentata in precedenza (indipendente dalla lettera). Il soggetto dovrà tener conto dell'aspetto temporale delle presentazioni delle lettere, poiché la corrispondenza richiesta è sulla prima lettera presentata; una condizione che possiamo chiamare "attivazione 3-back".

Il compito 3-back richiede quindi ai soggetti di eseguire calcoli sulle informazioni memorizzate e molti ricercatori hanno preso questo come caso paradigmatico della memoria di lavoro (Baddeley & Hitch, 1974; Daneman & Carpenter, 1980).

Ci si aspetterebbe che tali calcoli portino a una maggiore attivazione in una particolare regione della corteccia frontale, la corteccia prefrontale dorsolaterale, poiché questa regione viene attivata di routine negli studi di neuroimaging che richiedono l'elaborazione del contenuto della memoria di lavoro¹⁹.

¹⁹ Cohen, Forman, Braver, Casey, Servan-Schreiber, & Noll, 1994; Petrides, Alivisatos, Evans, & Meyer, 1993a; Petrides, Alivisatos, Meyer, & Evans, 1993

I risultati sono rappresentati nella figura che segue.

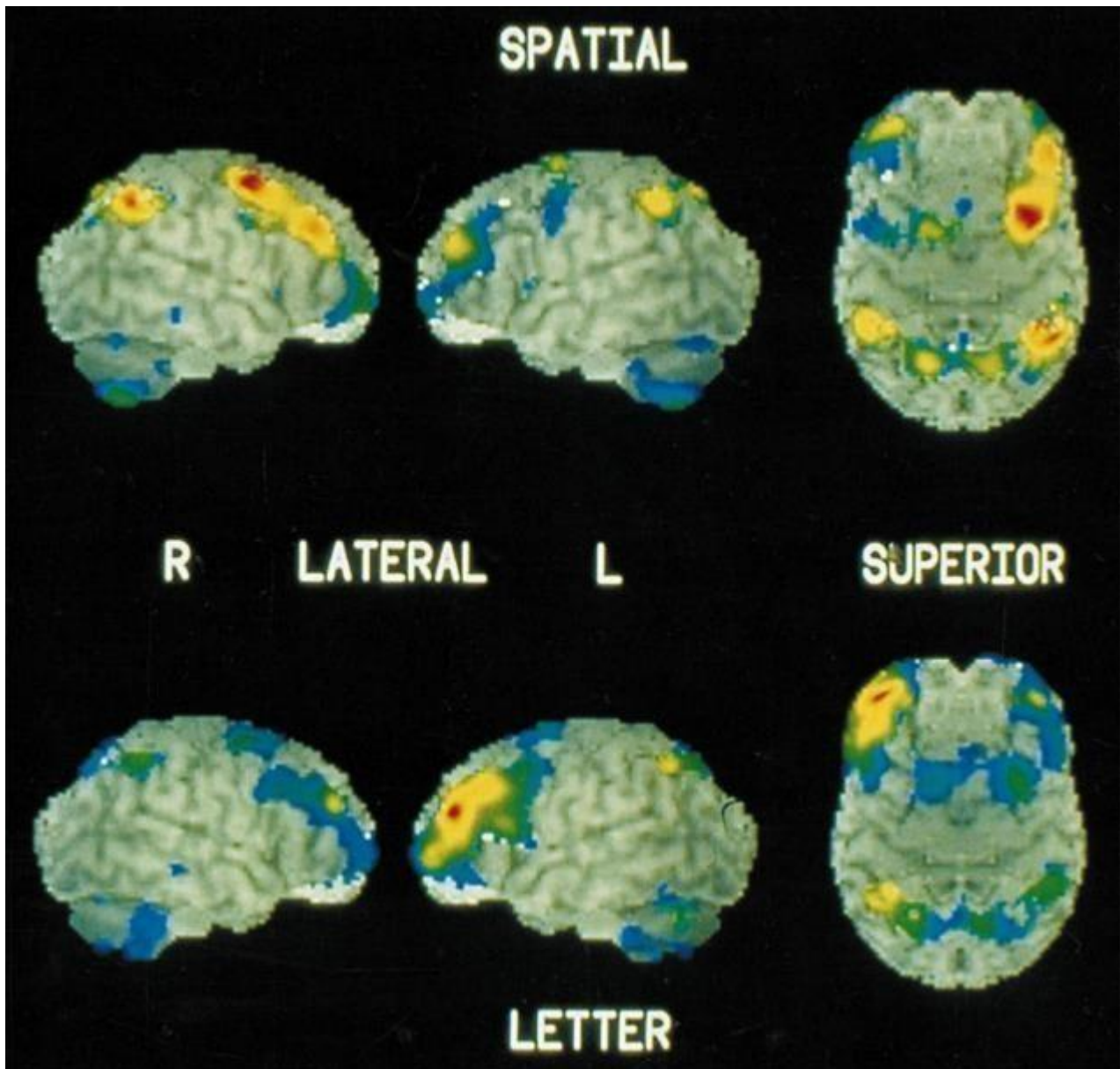


Figura 18 Risultati di attivazioni PET in compiti bidimensionali in vista laterale e superiore per le condizioni di memoria spaziale e verbale. La scala di colori evidenzia attivazioni più deboli (blu) fino ad attivazioni più consistenti (rosso).

Possiamo da subito notare come aumentando il carico computazionale del task cognitivo, si può osservare una certa bilateralità in entrambi i compiti: quando il soggetto era stato istruito a svolgere un compito di natura verbale, le attivazioni citate precedentemente erano presenti (corteccia parietale posteriore sinistra, Area di Broca); a queste si sono aggiunte però regioni omologhe dell'emisfero destro, come la corteccia parietale posteriore e la corteccia prefrontale dorsolaterale. Un quadro

abbastanza simile è stato osservato nei compiti di natura spaziale, dove le attivazioni tipiche nei compiti di memoria nelle aree della corteccia premotoria destra e parietale posteriore destra, erano presenti, ma a queste si sono aggiunte le attivazioni della corteccia prefrontale dorsolaterale sinistra e l'omologo della corteccia parietale posteriore sinistra.

Questo risultato, data la natura bidimensionale del compito, potrebbe rispecchiare il fatto che questi ultimi, risultino più onerosi dal punto di vista delle abilità di calcolo della memoria di lavoro. Dover tenere "aperti" i due registri della memoria, implicherebbe una più diffusa attivazione all'interno dei due emisferi cerebrali.

Tuttavia, nonostante si registri un'attivazione più diffusa, nelle regioni critiche, la lateralizzazione è ancora presente e maggiormente sbilanciata nell'emisfero sinistro per quanto riguarda i compiti di natura verbale e nell'emisfero destro per i compiti di natura spaziale.

Con l'invecchiamento, tuttavia, l'attività emisferica tende ad essere meno lateralizzata in favore di un'attivazione bilaterale. Questa differenza potrebbe essere implicata in processi di compensazione neurale che contrastano il declino cognitivo.

Le prove di natura verbale e spaziale che implicano l'utilizzo della memoria di lavoro, in effetti, rivelano qualche aspetto in più dell'attivazione bilaterale dei soggetti anziani rispetto ai soggetti più giovani. A questo proposito, in questo studio, le zone di interesse (ROIs) sono state suddivise in componenti anteriori e posteriori.

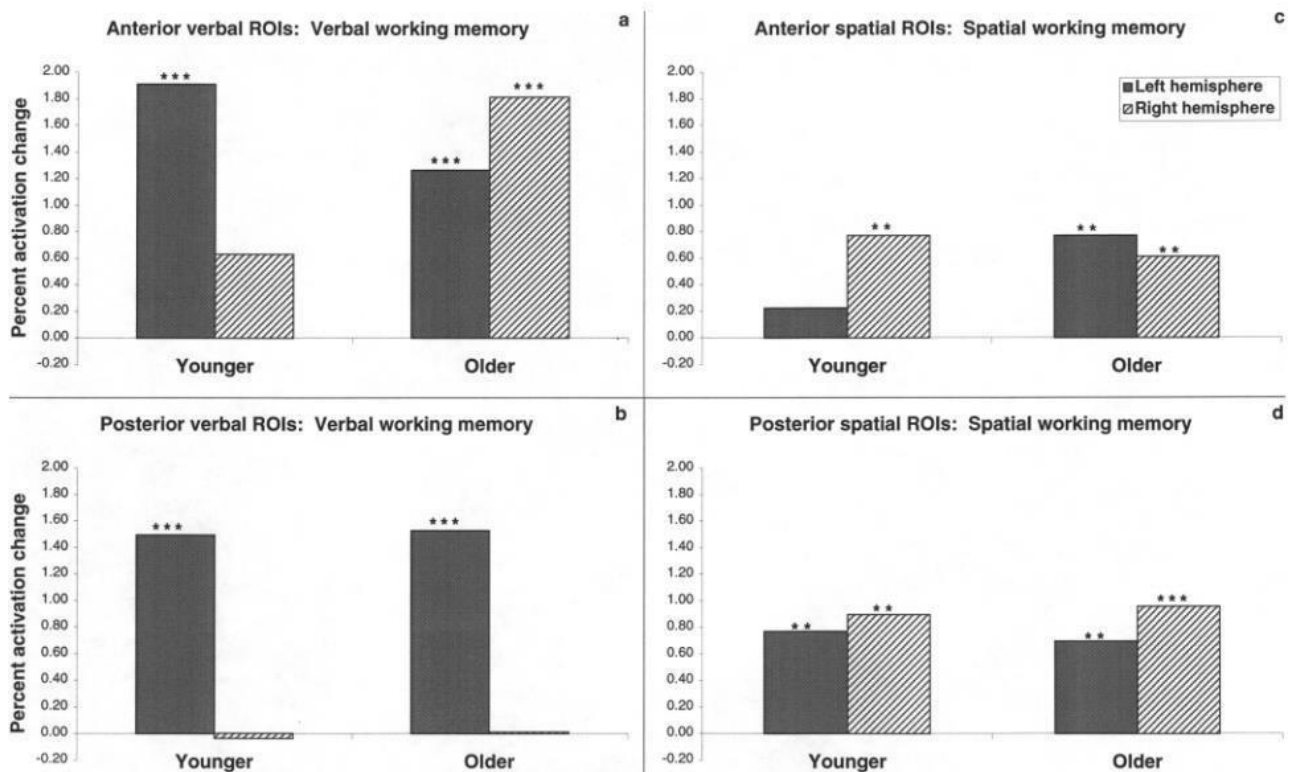


Figura 19 Risultati dei cambiamenti di attività delle ROIs tra giovani e anziani in prove che coinvolgono la memoria di lavoro spaziale e verbale. Gli asterischi denotano una differenza significativa quando la comparazione tra le due attivazioni è diversa da zero.

Nelle prove di tipo verbale, è stata evidenziata una maggiore attivazione bilaterale nella parte anteriore del cervello da parte dei soggetti anziani, rispetto al gruppo più giovane. Le attivazioni bilaterali hanno riguardato l'Area di Broca (BA 44) con un capovolgimento del picco di attivazione nell'emisfero opposto utilizzato dai giovani. Dove i soggetti giovani utilizzano maggiormente l'emisfero sinistro, gli anziani mostreranno un'attivazione più simmetrica dei due emisferi, con un'attivazione maggiore nella DLPFC. Il pattern posteriore mantiene invece una certa lateralizzazione in entrambi i gruppi.

Un pattern opposto si osserva anche nelle prove dove viene utilizzata la memoria di lavoro spaziale. I soggetti anziani mostrano una riduzione dell'asimmetria, mostrando un'attivazione bilaterale della DLPFC, con un'attivazione maggiore nell'emisfero sinistro. Nel gruppo dei giovani l'attivazione è

più lateralizzata nell'emisfero sinistro. I pattern di attivazione posteriore non hanno mostrato differenze significative nei due gruppi.

Risulta evidente come il pattern di attivazione bilaterale nei soggetti anziani siano meno robusto nei task spaziali rispetto ai task verbali.

Nonostante la lateralizzazione evidenziata nei giovani nei processi di codifica e recupero di questi processi, gli anziani, anche in questo caso, hanno mostrato un pattern di attivazione bilaterale di PFC sia durante la codifica che durante il richiamo di materiale verbale.

Questa attivazione bilaterale, come menzionato precedentemente, è stata riscontrata anche in diversi domini della memoria (figura 16): le prime due immagini sulla sinistra sono state catturate durante compiti di recupero episodico. Nei giovani adulti, si osserva un'attivazione che coinvolge la parte destra della PFC e negli anziani un pattern di attivazione bilaterale (quasi speculare nel secondo caso). È possibile che gli anziani utilizzino processi di riorganizzazione semantica (PFC sinistra) in aggiunta ai processi di monitoraggio (PFC destra) per far fronte a crescenti richieste di recupero. Inoltre, la PFC sinistra è stata associata al recupero semantico e il recupero semantico può contribuire al recupero episodico.

Queste ultime sono state riscontrate in modo simile anche in compiti di riconoscimento delle parole.

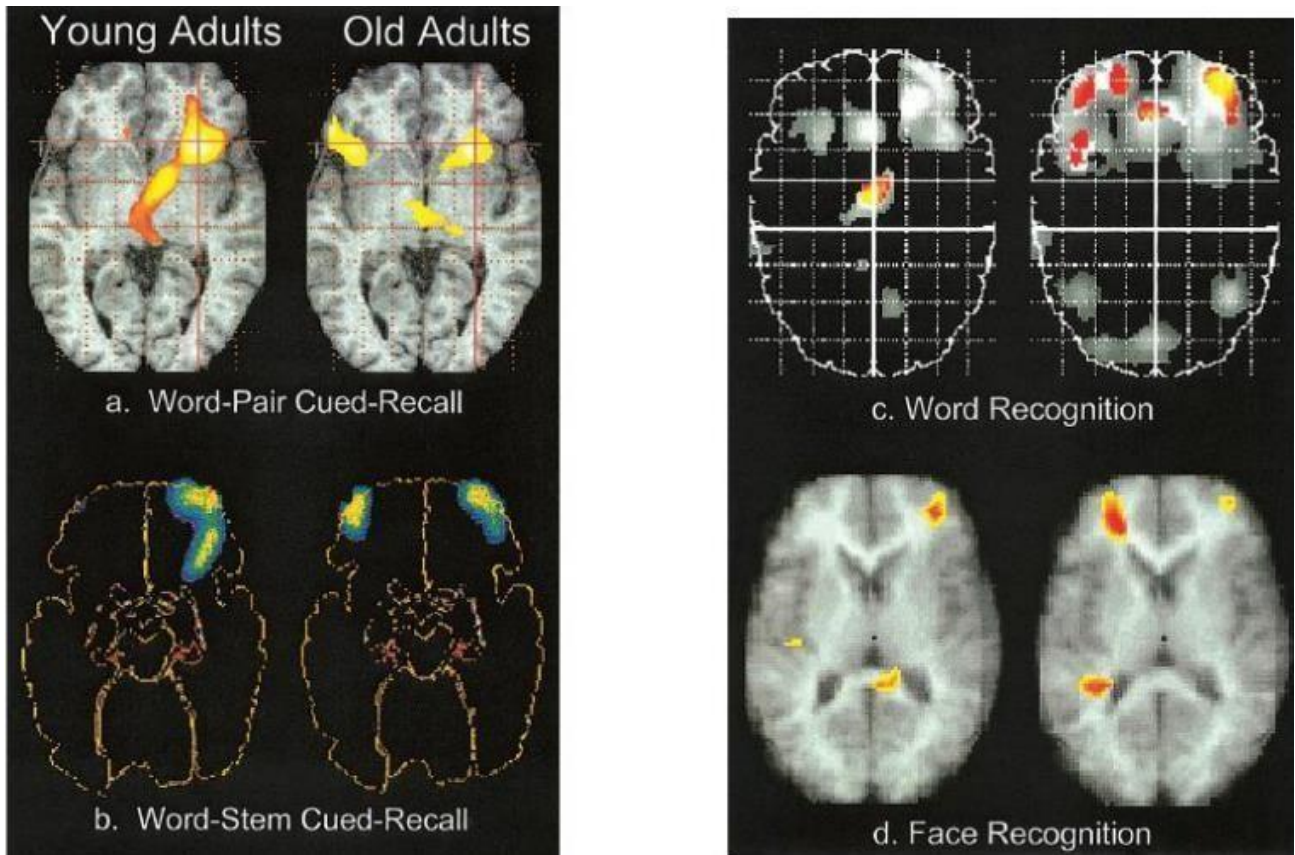


Figura 20 Risultati di studi di neuroimaging funzionale in cui l'attività prefrontale associata al recupero episodico della memoria era lateralizzata a destra negli adulti più giovani ma bilaterale negli adulti più anziani, un pattern coerente con una riduzione dell'asimmetria emisferica nel pattern dei vecchi adulti: (a) Cabeza, Grady et al. (1997); (b) Backman et al. (1997); (c) Madden, Gottlob, et al. (1999); (d) Grady et al. (2002).

In maniera del tutto sorprendente, osserviamo anche un'attivazione bilaterale da parte degli anziani anche durante compiti di memoria episodica, come il riconoscimento dei volti: è stata evidenziata una minor attivazione della corteccia occipitale da parte dei soggetti anziani rispetto ai giovani adulti (Grady, 1996), ma è stata evidenziata anche un'attivazione bilaterale nella DLPFC di maggiore intensità rispetto alla singola attivazione destra degli individui più giovani. Questo perché è stato dimostrato che gli anziani ad alte prestazioni utilizzano le aree frontali per compensare i deficit di percezione del viso (Burianova et al., 2013; Grady et al., 2002; Lee et al., 2011; Davis, Dennis, Daselaar, Fleck, Cabeza, 2008).

Questo risultato suggerisce che le riduzioni dell'asimmetria legate all'età possono essere trovate non solo per operazioni cognitive di ordine superiore, come i processi episodici e di memoria di lavoro, ma anche per semplici processi cognitivi, come la corrispondenza dei volti (Cabeza 2002).

Altri esperimenti di neuroimaging hanno studiato una varietà di processi esecutivi, tra cui: il monitoraggio del contenuto della memoria di lavoro (Petrides et al., 1993a,b); il passaggio tra due attività che richiedono entrambe memoria di lavoro (D'Esposito, Detre, Alsop, Shin, Atlas, & Grossman, 1996; Rubenstein, Meyer, & Evans, 1994); pianificare una serie di mosse in un compito di risoluzione dei problemi (Owen, Doyan, Petrides, Evans e Gjedde, 1994).

Ciò che risalta è indubbiamente il ruolo della corteccia prefrontale dorsolaterale nella mediazione dei compiti che operano sulla memoria di lavoro. Questo risulta particolarmente vero se le prove richiedevano una codifica temporale e non una semplice memorizzazione, come nel caso dei compiti "3 back". L'attivazione della DLPFC, d'altro canto, è la regione che maggiormente risente dell'aumento dei carichi di memoria delle prove, mostrando più di qualsiasi altra area un'attivazione che aumenta costantemente all'aumentare del carico di memoria. Rimanendo su questo compito, grazie ad uno studio della dinamica temporale possiamo anche affermare che l'attivazione di quest'area cerebrale rimaneva sostenuta anche durante i periodi di intervallo della presentazione degli stimoli, dimostrando così la necessità di mantenere attive le informazioni appena viste. Come controprova di quanto appena detto, attivazioni transitorie, sono state trovate invece in quelle aree che mediano i processi di codifica (17). Sono state prese in esame: un'area della corteccia visiva (primo riquadro), l'Area di Broca, un'area della corteccia parietale posteriore ed infine la corteccia prefrontale dorsolaterale.

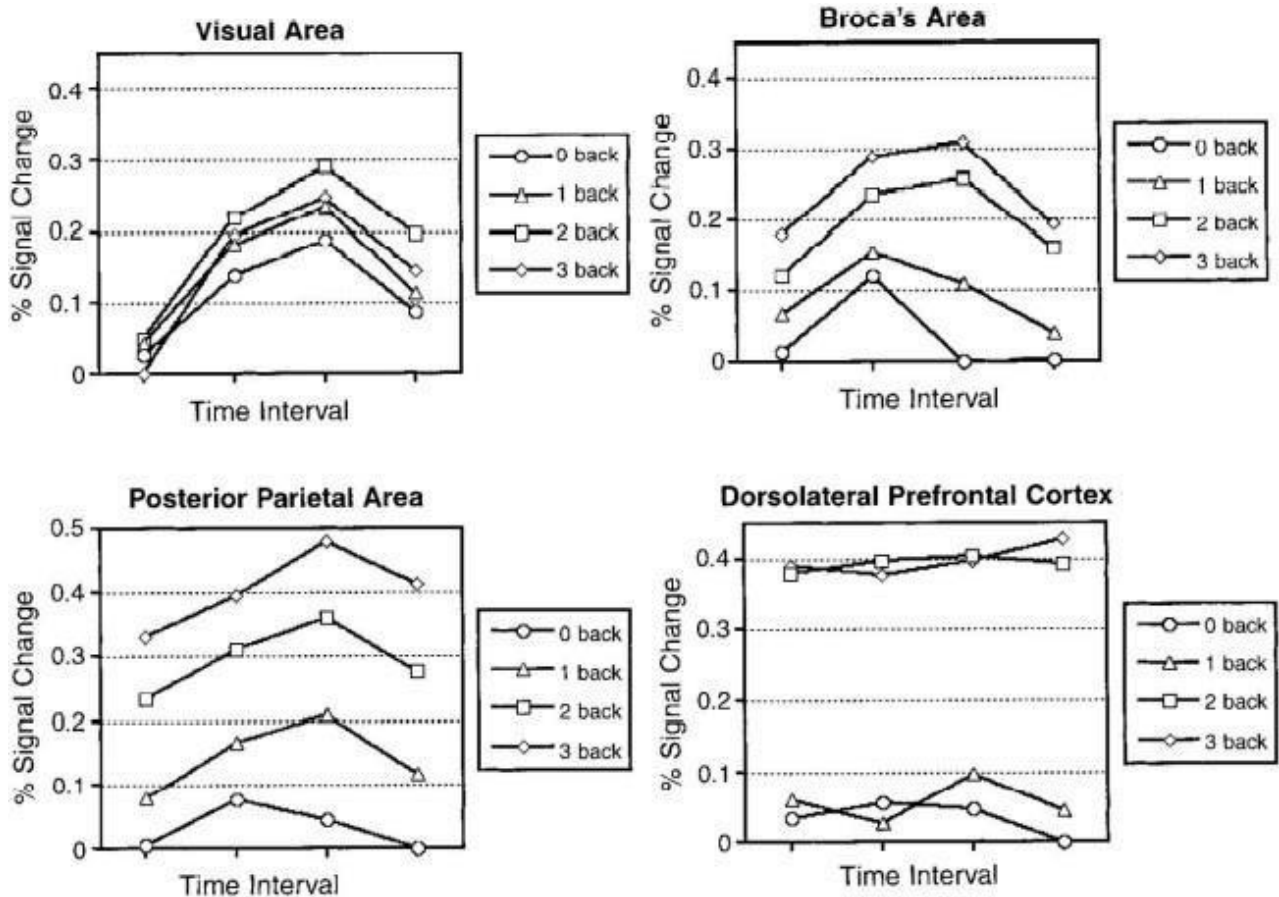


Figura 21 Studio della dinamica temporale. Percentuale di variazione del segnale fMRI in attivazione in funzione dell'intervallo temporale (Adattato da Cohen et al., 1996).

Questi risultati forniscono un forte sostegno al modello di HAROLD della compensazione neurale se si considera il fatto che vi sono evidenze che suggeriscono che gli anziani che mostrano un'attivazione bilaterale della PFC è associata ad una migliore performance cognitiva.

Quello che risulta ancora poco chiaro è il meccanismo sottostante che consente agli anziani di utilizzare pattern di attivazione bilaterale della DLPFC rispetto ai pattern decisamente più lateralizzati dei giovani.

Si potrebbe pensare che tutte queste funzioni cognitive abbiano qualche componente in comune e che sia proprio questa componente condivisa ad attivare la DLPFC. Questa componente potrebbe essere un processo metacognitivo che monitora le operazioni eseguite sulla memoria di lavoro o un processo

responsabile del mantenimento della struttura degli obiettivi necessaria per guidare l'elaborazione in qualsiasi attività (Cohen et al.).

Sono inoltre necessari ulteriori studi per comprendere se le differenze osservate tra giovani adulti ed anziani sono frutto dell'utilizzo di differenti strategie, oppure se le stesse strategie sono mediate in maniera diversa da differenti regioni del cervello.

4.4.4 Relazione tra attività cerebrale e prestazioni: argomentazioni a favore del modello HAROLD

Se si presume che la capacità di elaborazione sia una proprietà delle unità neurali e che l'invecchiamento sia associato a un calo della capacità di elaborazione, è ragionevole supporre anche che gli anziani possano reclutare più unità neurali per generare la stessa quantità di risorse generate dai giovani adulti (Reuter-Lorenz et al., 1999). Gli anziani potrebbero raggiungere questo obiettivo coinvolgendo aree cerebrali aggiuntive, come regioni controlaterali omologhe.

Avendo chiare le differenze che intercorrono tra un invecchiamento sano ed un invecchiamento patologico, risulta ragionevole credere che gli stessi meccanismi compensativi si applichino sia alle disfunzioni neuro cognitive legate all'età che alle disfunzioni provocate da patologia.

In effetti, possiamo trovare ulteriori prove che rispecchiano quanto possa essere positiva per il soggetto un'attivazione bilaterale. Ciò porta, anche se indirettamente, evidenze che supportano il modello di HAROLD della compensazione neurale.

Durante il recupero delle funzioni motorie dovute ad un ictus, ad esempio, sono state trovate numerose prove di un coinvolgimento dell'emisfero sano. E più nello specifico, un'evoluzione clinica favorevole dei deficit motori è stata associata ad un aumento bilaterale dell'attività cerebrale durante la performance motoria (Silvestrini et al., 1998).

Anche per quanto riguarda il recupero delle funzioni linguistiche, uno studio longitudinale con l'ecografia Doppler ha rilevato che, dopo un periodo di logopedia, la fluidità delle parole in un gruppo di pazienti afasici era associata ad un aumento bilaterale della velocità del flusso (Silvestrini et al., 1993).

Un potenziale corticale negativo correlato al linguaggio che normalmente è lateralizzato a sinistra è stato riscontrato bilateralmente in un gruppo di pazienti afasici, il che suggerisce che sia coinvolto anche l'emisfero destro (Thomas et al., 1997). Grazie all'utilizzo di fMRI è stato inoltre possibile dimostrare in un gruppo di soggetti con afasia provocata da un ictus, che i soggetti che mostravano un'attivazione bilaterale avevano un decorso più favorevole rispetto a quelli che non mostravano tale attivazione. Anche in questo caso, il recupero sembrerebbe facilitato dal reclutamento di regioni omologhe al danno, in questo caso, il reclutamento della PFC destra.

Se l'attività biemisferica svolge un ruolo compensatorio nelle persone con danno cerebrale, possiamo ragionevolmente presumere che svolga anche un ruolo compensatorio negli anziani. L'invecchiamento comporta un prolungato deterioramento neuronale anatomico e fisiologico, e la lentezza di questo processo può favorire un progressivo adattamento neurocognitivo.

Conclusioni

Alla luce di quanto detto, lo sviluppo e la conservazione della Riserva Cognitiva risultano influenzati da una complessa interazione che tiene conto delle esperienze di tutto l'arco di vita di una persona. I processi di plasticità cerebrale, d'altronde, non si fermano con l'avanzare dell'età e, a patto che si sia ricevuto un buon livello generale di stimolazione, si realizza una riorganizzazione complessa delle reti neurali che consentirà di affrontare meglio l'invecchiamento sano o patologico.

I soggetti anziani che hanno sviluppato strategie migliori negli aspetti di adattabilità, flessibilità ed efficienza dei propri network neuronali, possono contare su una maggiore Riserva Cognitiva che rende questi soggetti più resilienti rispetto all'impatto strutturale e funzionale del deterioramento cognitivo.

Data l'irreversibilità della demenza e del suo carattere degenerativo, una diagnosi tempestiva rimane l'unica strada percorribile per intervenire alle prime avvisaglie di deterioramento cognitivo. In questo senso, la stima della Riserva Cognitiva potrebbe essere un valido strumento, di ausilio clinico per discriminare soggetti con rischio maggiore di declino cognitivo e soprattutto potrebbe rappresentare la base per interventi non farmacologici precoci e mirati a ritardare l'esordio della malattia. La prevenzione primaria si caratterizza a buon diritto, come l'unico fattore in grado di condizionare positivamente la nostra vulnerabilità agli eventi avversi della nostra vita cerebrale.

Un intervento che verte solo su una terapia farmacologica, una volta che la demenza è conclamata, non può essere sufficiente a contenere il progressivo deterioramento delle funzioni cognitive del soggetto. Si è reso quindi necessario, accostare un trattamento psico-sociale che mira, nello specifico, ad individuare la funzionalità residua del paziente allo scopo di mantenere un'adeguata stimolazione che ne salvaguardi l'integrità.

Anche se non è possibile parlare in senso stretto di riabilitazione, poiché non è possibile recuperare le funzioni perse, la Terapia di Stimolazione Cognitiva promuove quei processi di plasticità cerebrale che consentirebbero al soggetto di rallentare la perdita funzionale causata dalla patologia dementigena.

Le basi della stimolazione cognitiva si fondano sull'evidenza che la mancanza di attività cognitiva accelera il declino cognitivo sia nell'invecchiamento normale sia nella demenza (Breuil, 1994; Small, 2002).

I risultati delle indagini di imaging funzionale e strutturale oltre ad aver dato un contributo fondamentale in termini di diagnosi differenziale, identificazione dei pattern di atrofia, e analisi dei biomarcatori neuronali, ci forniscono anche lo spunto per un'altra riflessione: non siamo semplici spettatori passivi del nostro funzionamento mentale. I comportamenti e le attività, che attuiamo durante tutto l'arco di vita, hanno un forte potere predittivo nei confronti della diagnosi di demenza.

Abbiamo a portata di mano l'unico fattore modificabile che ci rende responsabili dei comportamenti che attuiamo.

Non è mai troppo tardi per intraprendere attività nuove e stimolanti, per lasciarsi incuriosire e tenere la mente allenata e intervenire come protagonisti del nostro benessere mentale.

BIBLIOGRAFIA

- Stern, Y (2009). Cognitive reserve. *Neuropsychologia* 47, 2015–2028.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19467352/>
- Stern, Y., Arenaza-Urquijo, EM., Bartrés-Faz, D., Belleville, S., Cantilon, M., Chetelat, G., Ewers, Franzmeier, M., Kempermann, G., Kremen, WS., Okonkwo, O., Scarmeas, N., Soldan, A., Udeh-Momoh, C., Valenzuela, M., Vemuri, P., & Vuoksimaa, E. (2018). Whitepaper: Defining and investigating cognitive reserve, brain reserve, and brain maintenance. *Alzheimer's Dementia* 1-7.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30222945/>
- Soldan, A., Pettigrew, C., Cai, Q., Wang, J., Wang, MC., Moghekar, A., Miller, MI., & Albert, M. (2017). Cognitive reserve and long-term change in cognition in aging and preclinical Alzheimer's disease. *Neurobiology and Aging* 164-172. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28968586/>
- Guaita, A., Trabucchi, M (2016). *Le demenze. La cura e le cure*. Maggioli Editore.
- Chicherio, C., Ludwig, C., & Borella, E. (2012). La Capacità di riserva – cerebrale e cognitiva – nell'invecchiamento cognitivo. *Giornale Italiano di Psicologia* 315-339.
<https://www.researchgate.net/publication/236123859>
- Valenzuela, MJ., Sanchdev, P (2006). Brain reserve and dementia: a systematic review. *Psychological Medicine*. 441-454. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16207391/>
- Cabeza, R. (2002). Hemispheric Asymmetry Reduction in Older Adults: The HAROLD Model. *Psychology and Aging* 85-100. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11931290/>
- Habib, M. (2009). Dominanza emisferica. *Science Direct*.
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1634707209705070>
- Smith, EE., Jonides, J. (1997). Working Memory: A View from Neuroimaging. *Cognitive Psychology* 5–42.
<https://psycnet.apa.org/record/1997-06722-001>
- Roberto Cabeza, R., Nyberg, L., & Park, D. (2004). *Cognitive Neuroscience of Aging: Linking Cognitive and Cerebral Aging*. University Press Oxford Scholarship Online.

<https://oxford.universitypressscholarship.com/view/10.1093/acprof:oso/9780195156744.001.0001/acprof-9780195156744>.

- Madden, DJ., Timothy G. Turkington., Provenzale, JM., Denny, LL., Hawk, TC., Gottlob, LR., & Coleman, RE. (1999). Adult Age Differences in the functional neuroanatomy of verbal recognition memory. *Human Brain Mapping* 115–135. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9950069/>

- Nucci, M., Mapelli, D., & Mondini, S. (2012). The cognitive Reserve Questionnaire (CRIq): a new instrument for measuring the cognitive reserve. *Aging clinical and experimental research* 218-26. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21691143/>

- Faz, DB., Arenaza-Urquijo EM. (2011). Structural and functional imaging correlates of cognitive and brain reserve hypotheses in healthy and pathological aging. *Brain Topography* 340–357. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21853422/>

- Schoentgen, B., Gagliardi, G., & Défontaines, B. (2020). Environmental and Cognitive Enrichment in Childhood as Protective Factors in the Adult and Aging Brain. *Frontiers in Psychology*. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpsyg.2020.01814/full>

SITOGRAFIA

Almici, M. (1Settembre 2019). L'influenza della riserva cognitiva sulla progressione clinica della demenza. *Centroalzheimer.org*. <https://www.centroalzheimer.org/linfluenza-della-riserva-cognitiva-sulla-progressione-clinica-della-demenza/>

Sociale.regione.emilia-romagna.it

issalute@iss.it