

Capitolo 9

Le riserve cerebrali

Laura Petrosini^{1,2}, Laura Mandolesi³, Daniela Laricchiuta^{1,2}

¹ *Dipartimento di Psicologia, Università "Sapienza" di Roma*

² *IRCCS Fondazione Santa Lucia, Roma*

³ *Università "Parthenope" di Napoli*

Per spiegare come, a fronte di patologie neuro-degenerative della medesima natura e gravità, i pazienti differiscano notevolmente nella gravità dei sintomi di declino cognitivo e di demenza è stato proposto il concetto euristico di "riserva". L'ipotesi della riserva sostiene che esistono aspetti della struttura e della funzionalità del cervello in grado di tamponare gli effetti della neuro-degenerazione, cosicché maggiore è la riserva, maggiore deve essere la patologia per arrivare a causare un danno funzionale (Stern, 2002). Seguendo questa ipotesi le differenze inter-individuali sarebbero derivate sia da differenze innate (ad esempio, l'intelligenza del singolo individuo, per quanto il concetto di intelligenza sia piuttosto elusivo) sia dagli eventi della vita cui i soggetti sono stati esposti, eventi quali istruzione, impegno lavorativo, esperienze impegnative dal punto di vista cognitivo e motivazionale e attività del tempo libero. Quindi, quanto più i circuiti cerebrali sono efficienti e flessibili tanto meno saranno soggetti a degenerazione.

Numerosi studi clinici hanno mostrato l'importanza di un precoce e prolungato arricchimento cognitivo per mantenere a lungo prestazioni efficienti. L'istruzione è uno dei fattori di arricchimento più studiati ed è indicato come un fattore che influenza positivamente il declino cognitivo associato con l'età. Dati clinici indicano che sebbene un alto grado di istruzione non impedisca l'ammalarsi di malattie dementigene tipo demenza di Alzheimer, può fornire una protezione contro l'espressione dei sintomi clinici di tali patologie (Letenneur et al., 1999).

Basandosi sull'osservazione che i cambiamenti del flusso sanguigno cerebrale regionale sono specificamente correlati con la sottostante patologia neuro-degenerativa in modo tale che il flusso si riduce man mano che la pa-

tologia avanza, si è confrontato il flusso sanguigno cerebrale in pazienti affetti da malattia di Alzheimer (Alzheimer Disease, AD) con lo stesso grado di deterioramento cognitivo ma diverso livello di istruzione, o con lavoro di diverso impegno, o che svolgevano un diverso livello di attività fisica. Sorprendentemente, si è osservato che i pazienti con un grado di istruzione più alto (o con esperienze lavorative più impegnative o che svolgevano attività fisica più intensa) avevano un più grave deficit della perfusione parieto-temporale, ad indicazione che in questi soggetti la patologia neuro-degenerativa era più avanzata, pur essendo la loro sintomatologia di lieve entità (Stern et al., 1992). Questa osservazione avvalorava l'ipotesi che i sintomi di AD abbiano minori ripercussioni immediate in soggetti con livelli di istruzione più alti. In effetti, soggetti con un grado di istruzione maggiore diventano dementi più tardi. Nello stesso modo, individui con lo stesso quadro neuro-patologico, presentano ampie variazioni nelle loro prestazioni cognitive. Analisi autoptiche hanno riportato gravi segni neuro-patologici di AD in soggetti che non presentavano alcun segno di compromissione cognitiva. Tutto ciò suggerisce che l'istruzione ha un effetto protettivo nei confronti dei sintomi di AD (Roe et al., 2007; Garibotto et al. 2008; Koepsell et al., 2008). Da sottolineare che sebbene l'ipotesi della riserva sia stata proposta per spiegare le differenze individuali con specifico riferimento alle demenze e all'invecchiamento, l'ipotesi della riserva può essere chiamata in causa per spiegare anche la diversa incidenza di sintomi cognitivi nella patologia da HIV, nella schizofrenia, nei disordini bipolari, nella depressione, o nei traumi cranici.

Il concetto di riserva

Il modello della riserva afferma che gli individui possono sviluppare risorse che riducono il rischio di un successivo declino cognitivo. Soggetti con maggiore riserva cognitiva sopporteranno un maggiore grado di danno cerebrale prima di raggiungere la soglia per l'espressione clinica della compromissione cognitiva. La compromissione cognitiva di un individuo va dunque intesa come il prodotto finale dell'interazione fra un certo danno patologico e le capacità di quell'individuo di compensare quel danno. In altri termini, è indice della resilienza cerebrale del soggetto.

Il concetto di resilienza è usato in molte discipline (fisica, informatica, economia, ecologia,..) e generalmente si riferisce alle proprietà o strutturali o funzionali del sistema che permettono il recupero da (o la resistenza essendo affetto da) un qualche insulto, shock o disturbo al sistema stesso. A differenza di quanto detto, nel contesto delle neuroscienze, le proprietà di resilienza cerebrale sono legate sia alle componenti strutturali che a quelle funzionali, entrambe in grado di tamponare gli effetti del danno neuro-patologico, in quanto i fattori anatomici e funzionali interagiscono nella costruzione della riserva cerebrale.

La riserva è stata distinta in *riserva cerebrale* (brain reserve, BR) e *riserva cognitiva* (cognitive reserve, CR).

La BR è un modello strutturale passivo che si basa sul potenziale protettivo delle caratteristiche anatomiche del cervello stesso, quali il volume del cervello, la densità neuronale, la connettività sinaptica. Questa riserva è passiva in quanto è definita dalla quantità di danno encefalico che può essere sopportato prima di raggiungere la soglia per l'espressione dei sintomi clinici. Questo modello assume quindi che ci sia un punto soglia (o di cut-off) al di sopra del quale la compromissione cognitiva appare in tutti gli individui. Nel caso dell'AD, questa soglia sarebbe la deplezione di sinapsi fino ad un specifico punto, uguale per tutti. Questo modello non tiene conto di come il cervello elabori i vari compiti cognitivi in presenza del danno neuro-degenerativo.

Misure efficaci di BR sarebbero la circonferenza della testa, il volume encefalico, o assai meglio, il numero di neuroni, le ramificazioni dendritiche, il numero di sinapsi totali o il numero di sinapsi rimaste disponibili quando un certa percentuale è stata danneggiata dall'evento patologico.

In contrasto con questo modello, il modello della CR si basa sulla efficienza dei circuiti neuronali. Il potenziamento di questi ultimi dato dall'uso ripetuto permetterà efficace elaborazione dell'informazioni, aumentate capacità mnesiche, migliori capacità di problem solving. Questo modello è attivo in quanto propone che il cervello dinamicamente affronti il danno usando i pre-esistenti circuiti di elaborazione cognitiva o reclutando circuiti vicarianti (Stern, 2009).

Misure di CR indicatori delle esperienze che l'individuo ha fatto nella propria vita sono il grado di istruzione, l'impegno lavorativo, l'attività fisica e lo stile di vita.

Ovviamente i due modelli della BR e CR non si escludono a vicenda e la demarcazione fra le due riserve non è affatto evidente. Infatti, ogni differenza nella elaborazione cognitiva suggerita dal modello della CR deve avere una base strutturale. Inevitabilmente, i fattori associati con un'aumentata CR (cioè, le esperienze cognitivamente stimolanti prima descritte) avranno un'influenza diretta sulla struttura e sulla funzione del cervello. In effetti, ambienti stimolanti, attività fisica aumentata, stimolazioni cognitive prolungate promuovono la neurogenesi nel giro dentato, aumentano la produzione di fattori legati alla neuroplasticità, quali la neurotrofina BDNF, diminuiscono la apoptosi neuronale (Van Praag et al., 2000). In definitiva, ogni cambiamento morfologico comporta modificazioni delle proprietà funzionali di un circuito e ogni cambiamento dell'efficienza neuronale è basato su modificazioni morfologiche che si fondano su svariati processi molecolari (quali la fosforilazione proteica, espressione genica, sintesi proteica locale). In conclusione, il costrutto delle riserve deve necessariamente tener conto ed integrare molti processi assai diversi fra loro.

Lo sviluppo delle riserve è correlato a fattori già in atto nelle primissime fasi della vita, quali ad esempio il patrimonio genetico, e si continua con i fattori legati al primo ambiente materno e sociale cui l'individuo è esposto. Lo svilupparsi delle riserve è successivamente influenzato dalle esperienze fatte nel corso della vita che includono il livello di istruzione, l'impegno lavorativo, lo stile di vita, l'impegno cognitivo duraturo richiedente sforzo mentale ed attenzione ed infine la salute fisica e la messa in atto di comportamenti sani (Richards and Deary, 2005). In conclusione, il modello della riserva propone che stimolazioni cognitive complesse facilitino lo svilupparsi di proprietà neuroplastiche tali da permettere il prolungato mantenimento di un normale funzionamento cognitivo anche in presenza di patologie encefaliche. Da questo punto di vista, le esperienze cognitive delle prime fasi della vita appaiono essere in grado di influenzare l'organizzazione del cervello anche nelle fasi più avanzate.

Supponiamo che la patologia neuro-degenerativa inizi a svilupparsi molti anni prima che ce ne siano manifestazioni cliniche e che sia lentamente ingravescente. Ad un certo momento la patologia inizierà a produrre iniziali cambiamenti cognitivi, cosicchè alcune funzioni cognitive, come ad esempio le prestazioni mnesiche, inizieranno a deteriorarsi. Poco dopo la

patologia comporterà sintomi di tale gravità da far avanzare la diagnosi di demenza. Il modello della riserva predice che proprio a causa delle differenze individuali nella capacità della riserva, ci saranno differenze fra gli individui nel momento in cui appaiono i primi sintomi. In modo apparentemente paradossale, i soggetti con una riserva maggiore avranno un danno degenerativo più grave quando la malattia verrà diagnosticata. In definitiva, si possono proporre le seguenti predizioni sugli individui con alta riserva: le funzioni cognitive inizieranno a risentire della patologia neuro-degenerativa più tardi e quindi quando il danno è più grave; la diagnosi di demenza sarà emessa più tardivamente e quindi quando il danno è più avanzato; controintuitivamente, ma del tutto in linea con quanto finora proposto, una volta che la AD emerge, i soggetti con alta riserva avranno un più rapido declino cognitivo.

Malgrado la sua rilevanza clinica, è difficile determinare la presenza di riserve a causa delle molte variabili da controllare. Alcune misure di BR quali la circonferenza della testa o il volume del cervello sono facili da determinare ma troppo grossolane per rappresentare indicatori affidabili dello svilupparsi di BR. Altre quali la conta sinaptica o la ramificazione dendritica sarebbero molto più affidabili ma sono difficili da controllare. Inoltre molte di queste variabili sono continuamente modificate nel corso della vita e delle esperienze fatte e quindi sono difficili da confrontare in soggetti diversi ed in momenti diversi della vita. È stato proposto che cervelli più grandi contengano più neuroni e più connessioni cosicché si può supporre che abbiano una più ampia riserva. Misure del volume intracranico e del rapporto ventricoli/cervello in soggetti con trauma cranico hanno indicato che la probabilità di declino cognitivo è minore nei soggetti con volumi encefalici maggiori ma solo in presenza di un più elevato grado di istruzione. È stato recentemente riportato che soggetti con danni neuro-patologici gravi non manifestavano segni di compromissione cognitiva in presenza di strutture ippocampali più sviluppate (Erten-Lyons et al., 2009). Tuttavia, altri studi non hanno dimostrato alcuna associazione fra grandezza della testa o volume del cervello e comparsa di declino cognitivo.

Più affidabili informazioni potrebbero essere ottenute studiando la morfologia neuronale. In effetti il grado di istruzione ha una significativa influenza sulla estensione delle ramificazioni dendritiche delle cellule pira-

midali della corteccia temporale (area di Wernicke). Analizzando il numero delle sinapsi nelle corteccie associative e nella regione CA1 dell'ippocampo in soggetti con AD, o con deterioramento cognitivo lieve (MCI) o in soggetti sani, si è riscontrato che la perdita sinaptica è correlata con la presenza di AD (Scheff et al, 2007).

Lo svilupparsi delle riserve è stato indagato anche attraverso studi di neuroimmagine. Ancora una volta è stata evidenziata una maggiore compromissione della attività metabolica regionale e del flusso sanguigno in soggetti dementi con alto grado di istruzione. I dati delle neuroimmagini mostrano che c'è ampia variabilità nella attivazione delle varie regioni del cervello nell'invecchiamento normale e patologico, un dato che probabilmente riflette il reclutamento di circuiti neuronali vicarianti per garantire livelli di prestazione il più possibile normali malgrado la presenza del danno (Garibotto et al., 2008; Parkkola and Rinne, 2008). In conclusione, i dati clinici anche se non hanno definitivamente dimostrato che cervelli più grandi sono connessi con l'istaurarsi di riserve più cospicue, continuano ad indicare con sempre più chiara evidenza che grado di istruzione, impegno lavorativo, Q.I. o stile di vita portano allo svilupparsi di una riserva protettiva nei confronti di danni neuro-patologici. Non bisogna tuttavia dimenticare che istruzione e tipo di impegno lavorativo sono fortemente influenzati da fattori extrabiologici, quali lo stato socio-economico o le abilità personali innate e quindi non sono di per sé indicatori delle riserve. Per dimostrare in modo inequivocabile lo svilupparsi di riserve bisognerebbe controllare le esperienze di vita di un gruppo di soggetti dello stesso stato socio-economico. Questi studi dovrebbero includere un gruppo di soggetti con alto grado di istruzione, lavori impegnativi, attività del tempo libero assai stimolanti e bisognerebbe mettere a confronto le prestazioni cognitive di questi soggetti con quelle di un altro gruppo di individui simili dal punto di vista genetico ma con livello d'istruzione assai basso e non coinvolti in attività stimolanti. Ciò permetterebbe di determinare il ruolo delle condizioni di arricchimento cognitivo nello svilupparsi delle riserve. Inoltre per verificare l'azione neuroprotettiva delle riserve, sarebbe necessario quantificare la presenza della eventuale BR analizzando la connettività sinaptica e il grado di ramificazione dendritica nelle aree corticali che si ipotizza siano coinvolte nella BR. Ovviamente, questo tipo di studi non può essere effet-

tuato nell'uomo. Ed ecco che per superare la distanza tra il concetto di riserva e il suo substrato biologico entrano in gioco i modelli animali. Sebbene a prima vista, può sembrare impossibile modellare in animali variabili tipicamente "umane" quali istruzione, Q.I., comportamenti complessi o anche attività fisica sostenuta, il paradigma dell'arricchimento ambientale cui gli animali possono essere sottoposti si è dimostrato del tutto adatto per rafforzare le componenti cognitive, sociali e fisiche che caratterizzano uno stile di vita socialmente ed intellettualmente stimolante. La descrizione del paradigma dell'arricchimento ambientale ed i suoi correlati neurobiologici e comportamentali in presenza o meno di patologie neuro-degenerative è descritto in un successivo capitolo di questo volume.

C'è tuttavia da considerare che malgrado le molte ed approfondite conoscenze fornite dalla ricerca sperimentale, la teoria delle riserve continua ad avere punti di forza ma anche debolezze.

A favore della teoria della riserva, ci sono le sempre più numerose evidenze epidemiologiche e cliniche che sottolineano l'importanza dei fattori ambientali nel ritardare l'espressione dei sintomi di malattie neuro-degenerative. In questo senso la teoria delle riserve può spiegare la vulnerabilità o viceversa la protezione nei confronti di malattie dementigene. In particolare, tale teoria può aiutare a comprendere quali fattori incidano sull'evoluzione della MCI (Mild Cognitive Impairment). Tale patologia infatti può evolvere verso una chiara demenza o viceversa rimanere nei limiti dell'invecchiamento normale, marcando quindi il confine fra stadi fisiologici dell'invecchiamento e primi stadi di demenza. A tale proposito è molto importante sottolineare che la presenza di riserve può aiutare ad affrontare le sfide cognitive in qualsiasi fase della vita e rappresenta un importante ausilio per invecchiare con successo anche in assenza di specifiche patologie cerebrali. Fino ad ora, gli interventi tesi ad opporsi agli effetti o dell'invecchiamento o di eventi patologici si sono basati soprattutto sull'uso di trattamenti farmacologici mirati ad agire su specifiche popolazioni neurotrasmettitoriali ritenute coinvolte nel declino cognitivo. Al contrario, la teoria della riserva sostiene l'uso di strategie comportamentali, come l'arricchimento cognitivo o l'esercizio fisico, per contrastare il declino cognitivo.

Come suggerito in precedenza, la teoria delle riserve presenta anche punti di debolezza. Prima di tutto, è assai difficile dimostrare che si sia svi-

luppato un qualche tipo di riserva (cerebrale o cognitiva), perché da un lato per tale dimostrazione sarebbe necessaria la misurazione di un insieme di variabili raramente disponibili contemporaneamente nello stesso campione di individui (quali ad esempio le abilità mentali a diverse età) e dall'altro tale dimostrazione richiederebbe studi su larga scala per formare un campione uniforme di individui. Soprattutto però i più usati indicatori di riserve, quali il grado di istruzione o l'impegno di lavoro, non evidenziano solo gli effetti dell'esposizione ad ambienti complessi e cognitivamente stimolanti, ma sono profondamente influenzati anche dall'intelligenza innata. Come qualsiasi altra esperienza della vita, probabilmente anche queste esperienze si innestano ed hanno conseguenze diverse a seconda del substrato su cui incidono e questo substrato è evidentemente innato (Scarmeas and Stern, 2003). Gli effetti sinergici o separati dei singoli fattori suggeriscono che ogni esperienza della nostra vita contribuisce alla costruzione di riserve, ma come e quanto un singolo fattore vi contribuisca è lungi dall'essere chiarito. Inoltre, i correlati neurobiologici e i meccanismi attraverso cui lo svilupparsi di riserve può esercitare una azione neuro-protettiva sono ancora da chiarire ed è probabile che proprio la ricerca sperimentale, rendendo possibile la manipolazione di singoli fattori genetici o ambientali indipendentemente gli uni dagli altri, possa fornire qualche chiarimento su questo tema.

Molte questioni rimangono aperte sull'appassionante tema delle riserve. Ad esempio, per lo svilupparsi delle riserve è importante mantenere uno stile di vita attivo e cognitivamente stimolante per tutta la vita o solo durante periodi critici? Un cambiamento nello stile di vita in età adulta può essere sufficiente a costruire riserve? Quale è il ruolo dei fattori genetici nello sviluppo delle riserve? Quale componente gioca un ruolo più importante nel costruire una riserva, quella cognitiva, fisica o sociale? Come le varie componenti interagiscono fra loro? Un cervello in cui si siano sviluppate delle riserve e quindi un cervello per così dire "arricchito" lo è per sempre? Una volta acquisite, le nuove potenzialità si possono spendere in tutti i compiti o sono particolarmente efficaci nell'influenzare specifiche prestazioni?

In definitiva, la domanda finale è se e come sia possibile aumentare la resilienza del cervello. Rispondere a questo cruciale quesito ci aiuterà a definire meglio le popolazioni di soggetti in cui i futuri interventi potranno essere più efficaci, in modo da delineare le strategie preventive e terapeutiche più

opportune (Nithianantharajah and Hannan, 2006; 2009). In effetti, agire sui fattori ambientali appare sempre più essere un approccio cruciale per una nuova comprensione delle interazioni natura/cultura (o geni/ambiente) per sfruttare al massimo le potenzialità del cervello sano o malato.

Bibliografia

- Erten-Lyons D, Woltjer RL, Dodge H, Nixon R, Vorobik R, Calvert JF, Leahy M, Montine T, Kaye J. Factors associated with resistance to dementia despite high Alzheimer disease pathology. *Neurology* 2009; 72:354-360.
- Garibotto V, Borroni B, Kalbe E, Herholz K, Salmon E, Holtorf V, Sorbi S, Cappa SF, Padovani A, Fazio F, Perani D. Education and occupation as proxies for reserve in aMCI converters and AD: FDG-PET evidence. *Neurology* 2008;71:1342-1349.
- Koepsell TD, Kurland BF, Harel O, Johnson EA, Zhou XH, Kukull WA. Education, cognitive function, and severity of neuropathology in Alzheimer disease. *Neurology* 2008;70:1732-1739.
- Letenneur L, Gilleron V, Commenges D, Helmer C, Orgogozo JM, Darigues JF. Are sex and educational level independent predictors of dementia and Alzheimer's disease? Incidence data from the PAQUID project. *J Neurol Neurosurg Psych.* 1999;66:177-183.
- Nithianantharajah J, Hannan AJ. Enriched environments, experience-dependent plasticity and disorders of the nervous system. *Nat Rev Neurosci.* 2006;7:697-709.
- Nithianantharajah J, Hannan AJ. The neurobiology of brain and cognitive reserve: mental and physical activity as modulators of brain disorders. *Prog Neurobiol.* 2009;89:369-382.
- Parkkola MR, Rinne JO. Cognitive reserve hypothesis: Pittsburgh Compound B and fluorodeoxyglucose positron emission tomography in relation to education in mild Alzheimer's disease. *Ann Neurol.* 2008;63:112-118.

- Richards M, Deary IJ. A life course approach to cognitive reserve: a model for cognitive aging and development? *Ann Neurol.* 2005;58:617-622.
- Roe CM, Xiong C, Miller JP, Morris JC. Education and Alzheimer disease without dementia: support for the cognitive reserve. *Neurology* 2007;68:223-228.
- Scarmeas N, Stern Y. Cognitive reserve and lifestyle. *J Clin Exp Neuropsychol.* 2003;25:625-633.
- Scheff SW, Price DA, Schmitt FA, DeKosky ST, Mufson EJ. Synaptic alterations in CA1 in mild Alzheimer disease and mild cognitive impairment. *Neurology* 2007;68:1501-1508.
- Stern Y. What is cognitive reserve? Theory and research application of the reserve concept. *J Int Neuropsychol Soc.* 2002;8:448-460.
- Stern Y. Cognitive Reserve. *Neuropsychologia* 2009;47:2015-2028.
- Stern Y, Alexander GE, Prohovnik I, Mayeux R. Inverse relationship between education and parietotemporal perfusion deficit in Alzheimer's disease. *Ann Neurol.* 1992;32:371-375.
- Van Praag H, Kempermann G, Gage FH. Neural consequences of environmental enrichment. *Nature Rev Neurosci.* 2000;1:191-198.