



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

Dipartimento di Psicologia Generale

Corso di laurea in Scienze Psicologiche Cognitive e Psicobiologiche

Elaborato Finale

La riserva cognitiva e cerebrale nella neurodegenerazione

Cognitive and brain reserve in neurodegeneration

Relatore

Prof. Ambrosini Ettore

Laureanda: Marta Vendrame

Matricola: 1221496

Anno Accademico 2021/2022

*All'amore per la cultura di mio papà,
all'elegante eclettismo di mia mamma,
alla sensibile curiosità di mio fratello,
alla tenace saggezza di mia nonna,
al calore vivo dei miei amici,
e a Nicolò che ha creduto in me
tanto da portarmi a crederci anche io.*

INDICE

PREMESSA	1
CAPITOLO 1	3
LA NEURODEGENERAZIONE	3
1. IL DETERIORAMENTO MENTALE	3
1.1 Definizione	3
1.2 Dati epidemiologici del deterioramento mentale	3
2. LA MALATTIA DI ALZHEIMER	4
2.1 Definizione	4
2.2 Basi anatomo-fisiologiche	5
2.3 Fattori di rischio non modificabili nella demenza di Alzheimer	6
3. DEMENZE NON ALZHEIMER	6
3.1 Il Morbo di Parkinson	6
4. LA RISERVA	7
4.1 Definizione	7
CAPITOLO 2	9
LA RISERVA CEREBRALE E COGNITIVA NELL'ARRICCHIMENTO AMBIENTALE.	9
1. LA RISERVA CEREBRALE E LA RISERVA COGNITIVA	10
2. LE MISURE DELLA RISERVA	11
2.1 MISURE DELLA RISERVA COGNITIVA	11
2.1.1 Il questionario CRI	11
2.2 MISURE DELLA RISERVA CEREBRALE	12
2.2.1. Misurazione volumetrica del cervello	13
2.2.2. Misurazione dell'arborizzazione dendritica e del numero di sinapsi	13
2.2.3. Studi di imaging funzionale	14
2.3 LE CRITICITÀ DELLE MISURE DI RISERVA	14
3. L'ARRICCHIMENTO AMBIENTALE	15
3.1 DEFINIZIONE	15
3.2 BASI ANATOMO-FISIOLOGICHE	16
3.3 STUDI SPERIMENTALI	17
3.3.1 Modelli murini di malattia di Huntington	19
3.3.2 Modelli murini di malattia di Alzheimer AD11	19
3.3.3 Modelli murini con sovraespressione di proteina precursore dell'amiloide	20
3.3.4 Modelli murini con deplezione colinergica del prosencefalo basale	21
CAPITOLO 3	23

LA RIABILITAZIONE COGNITIVA E LA NEUROPLASTICITA'	23
1. Modello di training cognitivo computerizzato in pazienti Alzheimer	24
2. Stimolazione cognitiva basata su realtà virtuale per migliorare il funzionamento cognitivo negli anziani	26
3. La stimolazione rTMS per potenziare il training cognitivo in pazienti Alzheimer	27
4. Training in realtà virtuale per pazienti affetti dal morbo di Parkinson	28
CONCLUSIONI.....	31
BIBLIOGRAFIA	33

PREMESSA

Le demenze stanno assumendo un crescente ruolo di protagonismo nel panorama della salute mondiale e, a causa dell'assenza ad oggi di cure farmacologiche risolutive, è fondamentale focalizzarsi sul ruolo della prevenzione rispetto alla loro insorgenza. Le malattie neurodegenerative sono infatti il risultato dell'interazione di diversi fattori, che si possono ricondurre a due macrocategorie: genetica e ambiente. La prevenzione non potendo influire sulle predisposizioni genetiche può focalizzarsi però sul ruolo dell'ambiente.

Tale ambiente racchiude diverse componenti esperienziali della vita di un individuo: il livello di istruzione, l'occupazione lavorativa, l'impiego del tempo libero rientrano in questa categoria. Secondo il professore e neuroscienziato Yaakov Stern, gli individui che hanno un alto quoziente intellettivo, un alto livello di istruzione, un'occupazione lavorativa stimolante a livello cognitivo e un impiego svariato del tempo libero presentano un rischio ridotto di manifestare la sintomatologia di qualche forma di demenza, come ad esempio l'Alzheimer (Stern, 2006). Questo è fondamentalmente il postulato del concetto di riserva cognitiva che verrà trattato nella presente tesi. Da ciò consegue infatti l'assunto che, se la riserva cognitiva è coinvolta nel modulare l'espressione di una sintomatologia neurodegenerativa, esiste la possibilità che potenziando tale riserva cognitiva sia possibile prevenire ad esempio la diagnosi di malattia di Alzheimer (Stern, 2006) o di altre patologie neurodegenerative, garantendo il normale funzionamento del cervello anche in presenza di danno cerebrale.

L'obiettivo di questo lavoro di tesi è dunque esaminare il ruolo che il costrutto di riserva può assumere rispetto all'insorgere di deterioramento cerebrale, analizzando sia la sua componente cognitiva che il corrispettivo substrato neurale.

Verrà dunque mostrato come la conoscenza di questo costrutto apra la strada alla possibilità di prevenire o alleviare la sintomatologia in alcune patologie neurodegenerative per le quali attualmente non è prevista una cura.

CAPITOLO 1

LA NEURODEGENERAZIONE

1. IL DETERIORAMENTO MENTALE

1.1 Definizione

La demenza è una patologia che si acquisisce in età adulta o comunque dopo uno sviluppo cognitivo normale (Làvadas e Berti, 2020). Secondo il neurologo Spinnler (1985, pp. 1-39) la demenza è “una complessa modificazione comportamentale, di tipo quasi esclusivamente riduttivo, in cui si assommano molteplici difetti di natura cognitiva e psichiatrica [...] ad andamento evolutivo sistematicamente peggiorativo.” Tuttavia, la definizione di demenza è cambiata nel corso degli anni. Nel DSM-III-R erano elencati tre elementi principali per la definizione di demenza: i disturbi della memoria, altri disturbi delle funzioni mentali e le ripercussioni che questi hanno sulle attività socio-professionali del paziente. Il DSM-5 ha recentemente preferito sostituire il termine “demenza” con “disturbo neurocognitivo maggiore” e fare riferimento, per la diagnosi, non ad un unico elemento principale ma a un insieme di deficit in sei domini cognitivi (la memoria, le funzioni percettivo-motorie e attentive, il linguaggio, la cognizione sociale e le funzioni esecutive).

Un aspetto importante della sindrome demenziale è l’incapacità di affrontare le situazioni della vita quotidiana; Spinnler ha infatti messo in luce come il tratto fondamentale del deterioramento mentale sia proprio l’incapacità cognitiva ecologica: i comportamenti del paziente nelle situazioni sociali sono inadeguati e incongruenti con le aspettative di chi lo circonda.

1.2 Dati epidemiologici del deterioramento mentale

Il numero dei casi di demenza varia molto a seconda delle casistiche e delle fasce d’età considerate. Secondo l’ISS (Istituto superiore di Sanità) la prevalenza della demenza nella popolazione anziana è di circa l’8% nei soggetti con più di 65 anni, mentre negli ultraottantenni

sarebbe del 20-25%. In Italia il numero di pazienti con demenza è stimato oltre un milione (di questi circa 600.000 affetti da Alzheimer) e circa tre milioni sono le persone coinvolte nell'assistenza dei loro cari (Làvadas e Berti, 2020). Le malattie neurodegenerative sono inoltre in crescente aumento nella popolazione mondiale, a tal punto che un rapporto dell'OMS (Organizzazione Mondiale della Sanità) e dell'Alzheimer's Disease International (ADI) del 2020 ha definito la demenza una priorità mondiale di salute pubblica. Secondo il Ministero della Salute Italiano, oltre 55 milioni di persone al mondo sono affette da demenza. I dati del Global Action Plan 2017-2025 (2017) dell'OMS indicano che 47 milioni di persone sono state colpite da demenza del 2015, con la previsione che tale cifra aumenti a 75 milioni nel 2030, per raggiungere i 132 milioni nel 2050.

L'implicazione più immediata sarà un vertiginoso aumento dei costi, che andrà a sfidare la resistenza dei servizi sanitari nazionali. Per questo motivo è necessario che tutti i Paesi includano le demenze nei loro programmi di salute pubblica. È interessante notare che la curva d'incidenza della malattia non varia a seconda dei diversi paesi in cui sono state fatte le rilevazioni, e dunque sembrerebbe che non vi siano fattori razziali né di censo che favoriscano l'insorgere della demenza (Làvadas e Berti, 2020).

2. LA MALATTIA DI ALZHEIMER

2.1 Definizione

Il morbo di Alzheimer è la forma più comune di demenza degenerativa progressivamente invalidante con esordio prevalentemente in età presenile (Brookmeyer et al, 1998). L'esordio è generalmente caratterizzato da disturbi di memoria, disturbi delle funzioni strumentali e spesso disturbi psichiatrici. A livello morfologico cerebrale, tramite l'indagine TAC (tomografia assiale computerizzata) e RMN (risonanza magnetica nucleare), emerge il quadro di un'atrofia cortico-sottocorticale. La diagnosi certa di malattia d'Alzheimer però ad oggi è possibile solo tramite esame autoptico (post-mortem), di conseguenza finché il paziente è in vita si può solo diagnosticare una probabile demenza di Alzheimer (Làvadas e Berti, 2020), secondo i seguenti criteri diagnostici:

1. tramite l'esame clinico e neuroradiologico si è giunti alla diagnosi di una demenza accertata;

2. sono accertati uno o più deficit cognitivi (di cui uno deve essere il disturbo di memoria);
3. il disturbo di memoria e i disturbi di altre funzioni cognitive si rivelano essere progressivi;
4. non ci sono alterazioni della coscienza;
5. l'esordio è tra i 40 e 90 anni, solitamente dopo i 65;
6. non si riscontrano altre cause sistemiche o affezioni cerebrali che possano rendere conto del quadro clinico.

Infine, è necessario evidenziare che la demenza di Alzheimer viene classificata come malattia maligna che porta a morte in un periodo variabile da 3 a 15 anni. Dal momento che per questo tipo di patologia non esiste una cura risolutiva, assume un ruolo molto rilevante la prevenzione che individua alcuni fattori di rischio modificabili che permettono di diminuire l'incidenza della malattia. Tra questi fattori di rischio rientra la bassa scolarizzazione, di cui si spiegherà la rilevanza nei capitoli che seguiranno.

2.2 Basi anatomo-fisiologiche

A livello macroscopico, il cervello di un paziente soggetto a demenza di Alzheimer si caratterizza per una diminuzione di peso dovuta all'atrofia corticale, la quale può essere globale o localizzata in alcune regioni specifiche come i lobi frontali o le regioni parieto-temporo-occipitali.

A livello microscopico invece, si hanno le seguenti alterazioni: il depauperamento neuronale (ovvero la perdita di neuroni), il manifestarsi delle placche senili (cioè formazioni extracellulari in cui si accumula proteina amiloide), la degenerazione neurofibrillare e l'angiopatia congofila (depositi di materiale amiloide sulle pareti dei vasi sanguigni) (Làvadas e Berti, 2020). Le conseguenze di questi processi patologici a livello microscopico, che includono la neurodegenerazione con perdita di neuroni e sinapsi, portano al manifestarsi di quella atrofia cerebrale visibile a livello macroscopico descritta all'inizio di questo stesso paragrafo.

2.3 Fattori di rischio non modificabili nella demenza di Alzheimer

L'età sembra essere un fattore di rischio primario nello sviluppo della malattia di Alzheimer. Di conseguenza, con l'allungarsi della durata media della vita, e quindi con una popolazione più anziana, la probabilità di avere pazienti con Alzheimer aumenta sempre di più.

Un altro fattore di rischio sembrerebbe essere il sesso. Da numerosi studi è emerso che le donne hanno una maggiore prevalenza nella malattia di Alzheimer (Làvadas e Berti, 2020).

Un ulteriore fattore epidemiologico che sembra determinare l'insorgere della malattia di Alzheimer è il corredo genetico, soprattutto considerando l'esistenza della forma di quello che viene definito Alzheimer familiare e che sarebbe dovuto a mutazioni della proteina precursore dell'amiloide e dai geni della presenilina (entrambi collegati al metabolismo della beta-amiloide). Tuttavia, la forma più comune e diffusa di Alzheimer non è quella familiare bensì quella sporadica. Purtroppo, però, le cause della forma sporadica di Alzheimer e il ruolo svolto dalla genetica nella sua insorgenza non sono note, probabilmente perché questa è dovuta all'interazione di una molteplicità di fattori di rischio sia genetici che ambientali.

3. DEMENZE NON ALZHEIMER

La demenza di Alzheimer è la tipologia di demenza con maggiore incidenza nell'essere umano. Tuttavia, esistono altre tipologie di demenze corticali e sottocorticali che devono essere distinte ed escluse per non giungere a diagnosi errate. Tra queste le principali sono: la demenza frontotemporale, che comprende disordini clinici caratterizzati da cambiamenti nel comportamento, nel linguaggio, nel controllo esecutivo e nei sintomi motori; la demenza ai corpi di Levy, con sintomatologia caratterizzata da allucinazioni e sintomi motori simili al Parkinson; e le demenze sottocorticali, tra le quali è compreso il morbo di Parkinson (Làvadas e Berti, 2020).

3.1 Il Morbo di Parkinson

Il morbo di Parkinson rientra nella categoria delle demenze sottocorticali. Si tratta di disturbi cognitivi neurologici dovuti generalmente alla degenerazione dei nuclei grigi centrali (Làvadas

e Berti, 2020). La malattia di Parkinson (PD) è un disturbo neurodegenerativo che non ha cura ed è caratterizzato da sintomi motori quali bradicinesia, rigidità, instabilità posturale e tremore a riposo. Inoltre, si contraddistingue anche per la presenza di sintomi non motori quali depressione, deficit cognitivi e disturbi delle funzioni autonome (Antonio Cartabellotta et al., 2018).

La diagnosi di PD a livello neuropatico viene fatta quando risulta esserci una perdita neuronale di substantia nigra e si trovano degli ammassi proteici interneuronali chiamati corpi di Lewy (Charles H. Adler, 2011). A livello neurochimico invece la PD è caratterizzata da una perdita di dopamina nel sistema dopaminergico nigrostriatale. Questi deficit appena descritti a livello neuronale e neurotrasmettitoriale provocano il manifestarsi di quei sintomi, elencati in precedenza, che tipicizzano la PD (in particolare la sintomatologia motoria). Purtroppo, però quando le caratteristiche motorie diventano clinicamente evidenti ormai si ha già avuto una perdita di circa il 60% di neuroni dopaminergici dell'area nigrostriatale (Charles H. Adler, 2011). Per questo non risultano molto efficaci gli interventi mirati a rallentare il progredire della malattia. Piuttosto, come già anticipato nell'introduzione relativa alla malattia di Alzheimer, l'obiettivo deve essere quello di orientarsi alla prevenzione lavorando sull'ambiente che determina lo sviluppo del paziente. Ad esempio, una metanalisi di Hindle JV e colleghi (2014) ha mostrato come da alcuni studi emerga che livelli più alti di istruzione sono associati a migliori prestazioni cognitive e persino a un piccolo ma significativo rallentamento del declino cognitivo nella PD.

4. LA RISERVA

4.1 Definizione

Il concetto di riserva cognitiva o riserva cerebrale si riferisce alla capacità di tollerare i cambiamenti legati all'età e/o a patologia cerebrale senza sviluppare, almeno inizialmente, sintomi clinici o segni di malattia (L. Fratiglioni, H-X. Wang, 2007). La duplice accezione è riconducibile alla duplice forma che la riserva assume (Stern, 2006) e che verrà spiegata nel capitolo successivo (vedi paragrafo 1).

L'interesse verso il concetto di riserva nasce da una serie di osservazioni sull'evidenza che non sembrava esserci una relazione diretta tra il grado di patologia di cui il paziente era affetto e la

sua manifestazione sintomatica. Fu il gruppo di Katzman e collaboratori (Katzman et al, 1988) a notare per primo l'evidenza di un'assenza apparente di questa relazione. Nel 1988 essi pubblicarono un lavoro in cui presero in analisi gli esami post-mortem di 137 persone anziane rilevando una discrepanza tra il grado di avanzamento della malattia di Alzheimer e le manifestazioni cliniche che questi pazienti avevano mostrato fino alla morte. Questo studio sottolinea come alcuni soggetti, i cui cervelli a livello strutturale manifestavano chiaramente i gravi danni del deterioramento cerebrale causato dalla malattia, non mostravano in proporzione i sintomi che ci si sarebbe aspettati dal rispettivo livello di avanzamento della patologia. Inoltre, si osservava come i cervelli di tali soggetti avevano un peso e un numero di neuroni maggiore rispetto ai soggetti di controllo della loro stessa età, e si imputò a questa differenza morfologica la variabilità che si riscontrava nella sintomatologia. Fu la prima volta in letteratura che venne citato il termine "riserva" e si avviò l'interesse nei confronti di cosa determinasse la sua costituzione. Da allora numerosi studi si sono progressivamente interessati al fenomeno e hanno rilevato l'effettiva esistenza di variabilità nel rapporto tra il danno cerebrale e la sua manifestazione clinica (Nucci et al., 2012).

Partendo dall'assunto del costrutto di riserva, la ricerca si pone l'obiettivo di spiegare queste differenze interindividuali nella manifestazione dei sintomi delle patologie neurodegenerative partendo dall'osservazione che i soggetti che meglio sostengono il danno cerebrale, sono coloro che dispongono di un più alto livello di istruzione, posizione lavorativa e qualità delle attività del tempo libero prima dell'espressione clinica del deficit (Stern, 2006). La ricerca si è dunque diretta verso lo studio della riserva cognitiva come proprietà plastica del cervello che si attiva in risposta all'invecchiamento o alla patologia e permette di preservare la cognizione.

CAPITOLO 2

LA RISERVA CEREBRALE E COGNITIVA NELL'ARRICCHIMENTO AMBIENTALE

Prima di trattare del ruolo che assume la riserva nell'ambito della neurodegenerazione, è necessario sottolineare come le varie ipotesi relative a questo costrutto abbiano portato al delinearsi di due concetti distinti: la riserva cognitiva e la riserva cerebrale. Infatti, il costrutto di riserva cognitiva è inscindibile da quello di riserva cerebrale in qualsiasi tipo di analisi che riguarda il funzionamento del cervello in una patologia neurodegenerativa. Non è possibile analizzare il funzionamento del primo senza considerare il suo substrato biologico, ovvero la sua base neurale.

Infatti, per quanto in entrambi i costrutti il cosiddetto "arricchimento cognitivo" (che è costituito da una molteplicità di fattori che verranno trattati in seguito e che si possono categorizzare genericamente sotto il nome di esperienze del soggetto) favorirebbe la proprietà di neuroplasticità del cervello, favorendo il suo funzionamento ottimale anche in presenza di patologia cerebrale, essi assumono prospettive diverse che devono essere considerate in parallelo. Tale parallelismo permette infatti di avere una comprensione più ampia e globale del fenomeno e tracciare meglio quali siano le prospettive di potenziamento della riserva. Per questo motivo, nel presente capitolo andremo a indagare il ruolo protettivo della riserva cognitiva rispetto alla neurodegenerazione, mantenendo però sempre il contatto con le sue evidenze più manifeste, ovvero quelle rilevabili a livello di modificazioni morfologiche neurali: la riserva cerebrale.

È interessante osservare come, in accordo alla teoria della riserva cognitiva, la plasticità neuronale (in termini di connettività ed efficienza) aumenta in base all'esperienza, che include sia l'impegno cognitivo mentale che l'impegno fisico in ambienti complessi (Petrosini, et al., 2009). Entrambi, infatti, favoriscono il rafforzamento delle reti neurali preesistenti e lo sviluppo delle reti alternative per far fronte ai danni cerebrali.

1. LA RISERVA CEREBRALE E LA RISERVA COGNITIVA

Sebbene i concetti di riserva cognitiva e riserva cerebrale siano da considerare in sincrono nel loro ruolo protettivo contro i danni cerebrali, la prima è stata distinta dalla seconda (Stern, 2002). La riserva cerebrale, che viene anche definita “riserva passiva” in letteratura, si basa sulle differenze individuali nelle caratteristiche anatomiche cerebrali (quali le dimensioni del cervello, la densità neuronale e la connettività sinaptica) (Satz, 1993) che permettono di far fronte al danno neurologico (Nucci, Mondini, Mapelli, 2012). È definita passiva perché indica appunto la quantità di danno che il cervello può sostenere prima di raggiungere una soglia in cui manifesta i sintomi clinici (Stern, 2006). Al contrario la riserva cognitiva, secondo la teoria di Yakoov Stern, dovrebbe essere definita “riserva attiva” poiché rispecchia la proprietà del cervello di far fronte in modo dinamico al danno utilizzando reti di elaborazione cognitiva preesistenti o arruolando reti di compensazione (Stern, 2002).

Secondo Stern (2016) il concetto di riserva cognitiva è riferibile alle differenze tra gli individui nella modalità di elaborazione dei compiti, che permettono ad alcuni di compensare meglio di altri alla patologia cerebrale.

Quello che risulta chiaro è che i due concetti, sebbene distinti, non si escludono a vicenda, anzi. Infatti, ogni cambiamento morfologico del cervello si traduce in una modifica del suo funzionamento cognitivo esplicito e ogni modificazione cognitiva sottende qualche modificazione morfologica sostenuta a sua volta da diversi processi (ad esempio, fosforilazione delle proteine, espressione genica, sintesi proteica locale, modifiche post-traslazionali). Così, la concettualizzazione della riserva dovrebbe necessariamente integrare l’aspetto morfologico (riserva cerebrale) con quello cognitivo (riserva cognitiva). Ciò implica, nello specifico, che nello studio della riserva bisogna dirigere l’attenzione sia verso le differenze anatomiche a livello cerebrale tra soggetti con più o meno riserva, sia verso la loro modalità di elaborazione dei compiti cognitivi (Stern, 2006).

Lo sviluppo della riserva cerebrale è sicuramente determinato da una base di predisposizione genetica alla nascita e incrocia lo sviluppo di riserva cognitiva nel corso della vita tramite le esperienze a cui il soggetto è esposto (Richards e Wadsworth, 2004), tra cui rientrano: il livello di istruzione, i risultati professionali, le scelte di vita, l’impegno cognitivo e infine la salute fisica e i comportamenti di salute (Stern, 2006). Quello che emerge dunque è che probabilmente entrambi i concetti di riserva sono coinvolti nel garantire protezione rispetto ai danni cerebrali.

2. LE MISURE DELLA RISERVA

2.1 MISURE DELLA RISERVA COGNITIVA

Le misure più comunemente usate per la riserva cognitiva, secondo Stern, sono “le variabili descrittive dell’esperienza di vita” (Stern, 2006). Tra queste rientrano quelle elencate nei paragrafi precedenti, tra cui particolare rilevanza è da attribuirsi all’istruzione. Si tratta infatti di un indicatore ampiamente utilizzato per misurare la riserva, probabilmente perché in apparenza risulta il più facile da quantificare in modo standardizzato (Stern, 2006) in quanto è possibile stimarlo tramite il conteggio degli anni di scolarizzazione di un soggetto.

Altri studi invece sostengono che una misura più efficace di riserva potrebbe essere la stima del quoziente intellettivo (QI) (Stern, 2006). Altri gruppi ancora hanno osservato come ci sia un parallelismo tra l’alto livello di occupazione, istruzione e attività del tempo libero, suggerendo che ognuno di questi fattori contribuisca alla costruzione della riserva (Stern, 2006). Quello che risulta chiaro è che la misurazione della riserva cognitiva rimane non univoca e non standardizzata. Per questa ragione i ricercatori e professori Massimo Nucci, Sara Mondini e Daniela Mapelli hanno cercato di ovviare a questa problematica pubblicando nel 2012 la proposta di un nuovo questionario (Nucci, Mondini, Mapelli, 2012) per il calcolo standardizzato della riserva cognitiva, presentando i risultati ottenuti e l’applicabilità.

2.1.1 Il questionario CRI

Il Cognitive Reserve Index (CRI) è stato ideato per il calcolo standardizzato della riserva cognitiva. Gli autori hanno selezionato dalla letteratura tre indici per la sua costruzione: la scolarità, l’attività lavorativa e l’attività nel tempo libero. Sono stati scelti questi indici perché risultavano essere quelli più citati in letteratura come fonti di riserva cognitiva. Prima di procedere al calcolo del CRI, ai partecipanti è stato somministrato il test MMSE (Mini Mental State Examination) per escludere individui con sospetta compromissione cognitiva (punteggio MMSE inferiore a 24/30).

Il questionario è composto da quattro sezioni che riguardano rispettivamente le informazioni anagrafiche, il curriculum scolastico, l’occupazione lavorativa e il tempo libero. Delle

informazioni raccolte nella sezione anagrafica, l'unica che risulta rilevante ai fini del calcolo del CRI è l'età. La sezione delle informazioni scolastiche, chiamata sottoindice CRI-scuola, conteggia gli anni di formazione scolastica ed eventuali corsi formativi della durata di almeno 6 mesi. La sezione dell'attività lavorativa, sottoindice CRI-lavoro, classifica la tipologia di occupazione del soggetto in una scala a 5 livelli per grado di impegno cognitivo richiesto. Dunque, i lavori che richiedono uno scarso impegno cognitivo avranno un punteggio inferiore rispetto a impieghi maggiormente stimolanti. Infine, la sezione attività del tempo libero, sottoindice CRI-Tempo Libero, comprende 17 item riguardanti tutte le attività svolte al di fuori degli impegni lavorativi e scolastici. Tra queste rientrano, oltre a quelle di carattere intellettuali, le attività sportive o quelle che richiedono un coinvolgimento sociale.

Il questionario della CRI fornisce quindi una stima risultante dalla combinazione di tre sottoindici, che hanno il medesimo peso. Per il calcolo finale dell'indice totale, il punteggio grezzo di ogni sezione viene corretto per l'età del soggetto e poi standardizzato e viene calcolata la media delle tre sezioni così corrette. Dalla prima somministrazione ufficiale di Nucci e colleghi è emerso che tutti i sottoindici sono ben correlati con l'indice totale, ma che invece gli stessi sottoindici non sono molto correlati tra di loro. Questo probabilmente significa che i sottoindici raccolgono effettivamente informazioni molto diverse e tutte necessarie a stimare la riserva cognitiva di una persona.

In generale il questionario CRI sembra essere uno strumento efficace per la misurazione standardizzata della riserva cognitiva. Dal punto di vista applicativo risulta utile per diagnosticare le demenze senili e per prevedere e monitorare il decorso della patologia: emerge che gli individui con un'elevata riserva cognitiva mostrano più resistenza al danno neurologico (a livello di manifestazione dei sintomi a fronte del danno neurologico a cui sono soggetti), al contrario di coloro che hanno una bassa riserva cognitiva e manifestano il deterioramento cognitivo già dall'esordio.

2.2 MISURE DELLA RISERVA CEREBRALE

La presenza della riserva cerebrale è difficile da testare nelle sue doppie componenti (strutturale e funzionale), poiché sono molte le variabili da controllare e difficilmente si trovano nello stesso studio clinico (Petrosini, et al., 2009). Stern (2006) ha proposto alcune misure anatomiche della riserva cerebrale, tra le quali la circonferenza della testa, il volume del

cervello, il numero di sinapsi o la ramificazione dendritica. Secondo lo stesso Stern si tratta di misure “malleabili nel corso della vita e influenzate dall’esperienza” (Stern, 2006).

2.2.1. Misurazione volumetrica del cervello

Alcuni autori (Graves et al., 1996) hanno avanzato l'ipotesi che i cervelli più grandi contengano più neuroni e connessioni sinaptiche e quindi forniscano una riserva cerebrale maggiore. Per verificare tale ipotesi, sono state calcolate le misure volumetriche delle dimensioni del cervello attraverso le neuroimmagini. Attraverso questi studi del volume intracranico totale e del rapporto ventricolo-cervello, con lesioni patologiche dovute ad Alzheimer, è stato osservato che volumi del cervello più grandi (prima dell’insorgere della patologia neurodegenerativa) diminuivano l’entità dei deficit cognitivi (Kesler et al., 2003; Mortimer et al., 2008). A supporto di questa tesi, uno studio (Erten-Lyons et al., 2009) ha riportato come individui con elevato numero di lesioni patologiche causate dalla malattia di Alzheimer, non manifestano un evidente deterioramento cognitivo se hanno anche volumi cerebrali ippocampali e totali più grandi.

Tuttavia, i risultati sul tema sono controversi poiché altri studi hanno invece dimostrato che una maggiore circonferenza cranica non risulta associata a una manifestazione più tardiva dei sintomi dell’Alzheimer (Espinosa et al., 2006).

2.2.2. Misurazione dell’arborizzazione dendritica e del numero di sinapsi

Una misura più informativa potrebbe invece essere quella fornita dalla misurazione dell’arborizzazione dendritica e del numero di sinapsi. Jacobs et al. (1993) hanno studiato la relazione tra i dendriti basali delle cellule piramidali sopragranulari nell’area di Wernicke e le funzioni cognitive superiori in soggetti normali. Hanno trovato che l’educazione ha un ruolo impattante, tale per cui esiste un rapporto diretto tra l’aumento delle misure dendritiche e l’aumentare del livello di educazione.

Gli studi che indagano il numero di sinapsi in molte aree neocorticali e nella regione ippocampale in soggetti con Alzheimer, soggetti con decadimento cognitivo lieve o senza alcun deficit cognitivo, hanno trovato che la perdita di sinapsi era maggiore nel gruppo con Alzheimer rispetto agli altri due gruppi (Scheff et al., 2006).

2.2.3. Studi di imaging funzionale

Alcuni studi condotti tramite PET hanno mostrato come la scolarità abbia un ruolo nel mediare la riserva cerebrale. In particolare, tramite studi di imaging funzionale, Pernecky et al. (2006) hanno osservato che i pazienti con forme più gravi della malattia di Alzheimer, che però non manifestano i sintomi corrispettivi riuscendo a controllarne la gravità, tendono ad avere un maggiore livello di istruzione.

Inoltre, recentemente si è osservata una correlazione significativa tra un alto livello di istruzione e occupazione lavorativa e un minore metabolismo del glucosio cerebrale nelle aree di associazione temporoparietale. Tale correlazione sta a indicare che i soggetti altamente istruiti e con alte posizioni lavorative possono fronteggiare meglio i cambiamenti nel cervello dovuti all'Alzheimer rispetto a un gruppo di soggetti con un livello di istruzione e occupazione più basso (Garibotto et al., 2008).

Il difetto sostanziale di queste misure sta nel fatto che sono difficili da confrontare in diversi soggetti perché si modificano nel corso della vita e possono risultare grossolane (Petrosini, et al., 2009).

2.3 LE CRITICITÀ DELLE MISURE DI RISERVA

In conclusione, nonostante i risultati di ricerca sopra descritti (quali la misurazione volumetrica del cervello) relativi alla misurazione della grandezza di riserva cerebrale siano attualmente piuttosto controversi, sembra invece vi sia ampio accordo nel sostenere che una buona istruzione, un alto QI, una migliore posizione lavorativa e uno stile di vita attivo portino a una capacità superiore di fronteggiare la sintomatologia neurodegenerativa (Scarmeas e Stern, 2003).

Tuttavia, il problema che si riscontra con questi indicatori sta nella possibile influenza di numerose variabili a cui essi possono essere soggetti, quali ad esempio lo status socioeconomico (Laura Petrosini et al., 2009). Per questo motivo per dimostrare il costrutto di riserva risulta indispensabile monitorare le esperienze di vita di gruppi di soggetti simili (con, ad esempio, il medesimo status socioeconomico). Secondo Laura Petrosini e colleghi (2009), per condurre un'analisi metodologicamente accurata sarebbe necessario prendere due gruppi

di soggetti simili dal punto di vista genetico ma che differiscono per il livello di istruzione, occupazione e impiego del tempo libero. A quel punto, le valutazioni sulle prestazioni cognitive differenti dei due gruppi sarebbero riconducibili al ruolo dell'arricchimento ambientale nella costruzione della riserva cognitiva.

Inoltre, per determinare se effettivamente la presenza di una riserva cerebrale è garanzia di neuroprotezione, bisogna prima quantificare tale riserva analizzando tutti gli aspetti morfologici e funzionali del cervello che dovrebbero mediare la riserva cerebrale, come la connettività sinaptica e il grado di ramificazione dendritica nelle aree corticali. Questo perché, come sostengono i ricercatori Richards e Deary (2005), uno dei più gravi limiti della teoria della riserva cognitiva è il distacco dal substrato biologico: essa, infatti, è prevalentemente focalizzata sull'attribuzione di un ruolo protettivo ad alcuni fattori ambientali, senza però prestare la debita attenzione alle modificazioni cerebrali sottostanti che potrebbero supportare le ipotesi avanzate.

Per risolvere queste criticità, la ricerca si è focalizzata sull'analisi del ruolo protettivo che l'arricchimento ambientale assume rispetto alla neurodegenerazione, andando a considerare sia gli aspetti cognitivi che il relativo substrato biologico.

3. L'ARRICCHIMENTO AMBIENTALE

3.1 DEFINIZIONE

L'arricchimento ambientale è la stimolazione del cervello da parte dell'ambiente fisico e sociale in cui il soggetto è immerso. Un ambiente ricco e stimolante produce un incremento della sinaptogenesi, con il corrispettivo aumento dell'attività cerebrale.

Recentemente sono state condotte numerose ricerche sugli animali che hanno rilevato come l'arricchimento ambientale possa avere un ruolo determinante nel trattamento e nel recupero dei deficit che insorgono con le patologie neurodegenerative (es. Alzheimer). Infatti, si è osservato come l'arricchimento ambientale permetta il costituirsi di un maggior livello di riserva cognitiva, favorendo la capacità di resilienza ai deficit. Al contrario, un ambiente scarsamente stimolante può produrre l'effetto di non esercitare una sollecitazione allo sviluppo

cognitivo. Per questo motivo, un buon livello di istruzione e la partecipazione continuativa ad attività stimolanti sembra garantire una maggiore riserva cognitiva.

La ricerca del gruppo di Yakoov Stern indica che i fattori dello stile di vita sono strettamente associati nella riduzione del rischio di declino cognitivo. Tra questi fattori rientrano l'istruzione, l'occupazione lavorativa, la partecipazione ad attività sociali, l'impiego del tempo libero e il QI (Stern, 2002). L'istruzione è il maggior soggetto di studi ed è stato indicato come un predittore positivo del declino cognitivo associato all'età (Bennett et al., 2003). È stato osservato che nonostante non prevenga l'insorgere della malattia di Alzheimer, può risultare un fattore protettivo rispetto alla manifestazione dei suoi sintomi: i soggetti con un livello di istruzione più elevato manifestano la demenza più tardi rispetto ai soggetti meno istruiti (Letenneur et al., 1999; Snowden et al., 1996; Stern et al., 1994).

3.2 BASI ANATOMO-FISIOLOGICHE

Il ruolo dell'arricchimento ambientale è stato studiato in laboratorio da numerosi ricercatori in successione, che sono arrivati infine a stabilire che l'esposizione a un ambiente arricchito migliora effettivamente le capacità cognitive degli animali sani e può aiutare il recupero da un danno cerebrale.

I primi a focalizzarsi su come le condizioni ambientali influenzano la funzione cerebrale con cambiamenti significativi nell'anatomia del cervello furono Diamond et al. (1966, 1967), Krech et al. (1960, 1962), e Rosenzweig e Bennett (1996). Più di recente alcuni studi sono arrivati a stabilire che i cambiamenti strutturali del cervello, dopo l'esposizione all'ambiente arricchito, fossero associati a cambiamenti nella neurochimica e fisiologia cerebrale. Si è osservato come alcuni aspetti della funzione ippocampale, quali il potenziamento a lungo termine o la neurogenesi, risultino migliorati dall'arricchimento ambientale (Foster et al., 1996). Inoltre, dalla metanalisi di Laura Petrosini e colleghi (2009) emerge che nelle regioni neocorticali, l'arricchimento provoca diversi tipi di modifiche tra cui: un aumento dello spessore della corteccia, della ramificazione dendritica, del numero di vescicole presinaptiche e dei livelli della proteina sinaptofisina. Infine, l'esposizione ad ambienti complessi rafforza la neurotrasmissione sinaptica e la plasticità, determina un aumento della sopravvivenza neuronale (o ne diminuisce l'apoptosi) e migliora l'espressione di molecole coinvolte nella segnalazione neuronale (Laura Petrosini et al., 2009).

È interessante anche andare a focalizzarsi sul ruolo della nutrizione: molti studi hanno infatti indagato il ruolo di alcuni micronutrienti specifici, come la colina, dimostrando che essi producono effetti sulle prestazioni cognitive a lungo termine dei soggetti (McCann et al., 2006). In uno studio è stata somministrata colina prima della nascita a ratti poi testati in età adulta. Quello che si è riscontrato sono migliori prestazioni nei compiti di misurazione della memoria spaziale, elaborazione temporale e attenzione (Laura Petrosini et al., 2009). Oltre a questi cambiamenti duraturi nella capacità di memoria, la colina somministrata per via alimentare in giovane età determina il miglioramento della plasticità ippocampale in età adulta, che si manifesta nel potenziamento di funzioni quali la memoria e l'apprendimento. È interessante notare come gli effetti comportamentali benefici degli innesti di cellule colinergiche nella corteccia frontale sono amplificati dal successivo allevamento in ambiente arricchito (Kelche et al., 1995). L'arricchimento ambientale viene anche utilizzato come tecnica riabilitativa dopo danni colinergici (Paban et al., 2005) per stabilizzare o migliorare le funzioni cognitive.

Quindi risulta evidente come l'ambiente arricchito provochi delle modificazioni strutturali a livello cerebrale e neuronale con risvolti funzionali riconducibili al costrutto di riserva: l'esperienza cognitiva complessa permette effettivamente di incrementare le potenzialità cognitive del soggetto.

3.3 STUDI SPERIMENTALI

Una volta dimostrato che l'ambiente arricchito migliora effettivamente le capacità cognitive determinando delle modifiche strutturali del cervello (vedi paragrafo 3.2), resta da capire se tale ambiente fornisce le riserve da spendere in caso di lesione cerebrale determinando la modifica dell'espressione clinica delle patologie neurodegenerative. Per poterlo fare sarebbe necessario "costruire" sperimentalmente una riserva cognitiva (tramite un arricchimento ambientale) prima della lesione cerebrale. A quel punto il postulato dell'esistenza e del ruolo della riserva sarà dimostrato se, una volta sottoposti a eventi patologici, i soggetti precedentemente arricchiti mostreranno una ridotta o assente compromissione delle capacità cognitive rispetto al campione di controllo. Dal momento che per motivi etici non è possibile condurre questo tipo di studi di carattere sperimentale su individui umani, numerosi gruppi di ricerca hanno voluto indagare, nei termini sopra descritti, il ruolo dell'arricchimento ambientale in soggetti animali, in particolare nei roditori.

In questo paragrafo verranno dunque a riassunti i principali studi di ricerca sulla riserva cognitiva che si sono posti l'obiettivo di dimostrare se l'espressione clinica del danno dovuto a lesioni cerebrali può essere modulata dalla capacità cognitiva del soggetto, e se tale capacità può essere effettivamente rafforzata dall'esposizione a un ambiente complesso.

Prima di procedere all'esposizione dei diversi casi studio, è utile illustrare come il gruppo di ricerca di Laura Petrosini e colleghi, in un'interessante rassegna del 2009, abbia elencato i presupposti per cui è possibile mettere in parallelo l'arricchimento ambientale nei roditori con l'arricchimento cognitivo negli esseri umani tramite le seguenti relazioni:

1. un fattore umano che influenza l'efficienza neuronale è l'ambiente sociale a cui il soggetto è esposto, che può essere simulato con gli animali arricchiti tramite esposizione prolungata a un ambiente complesso ricco di stimoli;
2. negli umani sono anche influenti le abilità cognitive elevate, che includono il lavoro, le scelte di vita e l'impegno cognitivo richiesto da un qualsiasi sforzo mentale. Per simulare questi fattori, gli animali arricchiti sono esposti a novità (sostituzione continua degli oggetti presenti nelle gabbie) che permettano la maggior stimolazione cognitiva possibile;
3. ulteriore fattore da considerare è l'esercizio fisico, che nei roditori è provocato da movimenti esplorativi (per l'ispezione di oggetti ripetutamente rinnovati) o monotoni (uso della ruota da corsa);
4. infine, gli ultimi elementi da porre in relazione sono i comportamenti salutari dell'uomo che possono essere messi in parallelo, negli animali arricchiti, ad attività quotidiane, alimentazione corretta e funzioni cardiorespiratorie preservate.

Per osservare se nei soggetti animali l'esposizione a un ambiente arricchito è determinante nello sviluppo della riserva, in alcuni studi si è costruita sperimentalmente la simulazione di un ambiente in cui influivano variabili "umane" come l'istruzione, l'alfabetizzazione, il QI, i comportamenti complessi del tempo libero e l'attività fisica (Richards e Deary, 2005).

I soggetti animali sono stati esposti a stimoli sensorimotori, cognitivi e sociali, andando ad osservare se tale ambiente provocasse effettivamente dei cambiamenti nella biochimica del

cervello, nella connettività sinaptica e nella funzione neurale, come postulato dalla teoria della riserva.

3.3.1 Modelli murini di malattia di Huntington

Un gruppo di ricerca (Spires et al., 2004) ha dimostrato che l'iniziale esposizione di topi maschi ad un ambiente arricchito ha determinato nella fase di test successiva, in cui agli stessi topi è stata sperimentalmente indotta la malattia di Huntington (HD), un ritardo sia nell'insorgenza che nel decorso della malattia rispetto al gruppo di controllo. Si è osservato come i soggetti, esposti a stimolazione cognitiva e allo svolgimento di attività motoria, hanno mostrato in seguito una evidente riduzione dei deficit attesi di coordinazione motoria tipici dell'HD. Ne risulta che la combinazione di stimolazione sensoriale, esercizio mentale e attività fisica può essere impiegato nel mitigare la sintomatologia dell'HD. Questi dati dimostrano che l'esposizione a un ambiente arricchito favorisce la costituzione di una riserva che ritarda l'insorgenza dei deficit neurologici nei topi con HD. Secondo Lazic e colleghi (2006), tale riserva potrebbe essere basata in parte su cambiamenti nella neurogenesi nell'ippocampo: l'ambiente arricchito infatti stimolerebbe la produzione di neuroni in quest'area, provocando effetti benefici a livello di resilienza al danno.

Anche se questo studio era ristretto al campo della sintomatologia dovuta ad HD, può avere implicazioni anche in altre patologie cerebrali. È utile quindi esaminare gli effetti dell'arricchimento ambientale sui soggetti prima che siano lesionati da patologie cerebrali. Per farlo ci si basa appunto su modelli animali per permettere il confronto tra una condizione iniziale di assenza di deficit e una condizione successiva, sperimentalmente indotta, di danno cerebrale.

3.3.2 Modelli murini di malattia di Alzheimer AD11

Gli studi su questo modello prima espongono i roditori a un ambiente arricchito e poi gli provocano il deterioramento cognitivo. A questo punto vanno ad esaminare le loro alterazioni neuronali, causate dalle patologie neurodegenerative, per determinare se l'ambiente a cui sono stati precedentemente esposti ha avuto un effetto positivo, mitigante, su di esse. Se la teoria

della riserva fosse vera, i soggetti esposti all'ambiente arricchito dovrebbero manifestare un ritardo nell'inizio e nella progressione della malattia neurodegenerativa e del relativo declino cognitivo.

I topi con malattia di Alzheimer AD11 sviluppano una sintomatologia affine alle principali caratteristiche neuropatologiche dell'Alzheimer umano, con un progressivo deterioramento della memoria (Capsoni et al., 2000; De Rosa et al., 2005). In uno studio di Berardi e colleghi (2007) vengono messi a confronto topi AD11 precedentemente esposti ad ambiente arricchito con topi AD11 senza trattamento e si osserva come i primi rispetto ai secondi conservano capacità di memoria di riconoscimento visivo e spaziale: mantengono infatti un atteggiamento esplorativo più a lungo nei confronti di un oggetto nuovo rispetto a uno familiare e nel Water Maze Morris (compito per testare la memoria spaziale, basato sull'individuazione di una piattaforma in un labirinto acquatico) riescono a imparare la posizione della piattaforma. Dunque, in questo esperimento è emerso come l'arricchimento ambientale sia stato in grado di mitigare l'insorgenza di deficit mnestici tipici dell'Alzheimer. Anche in questo caso si può sostenere che si sia costituita una forma di riserva cognitiva.

3.3.3 Modelli murini con sovraespressione di proteina precursore dell'amiloide e/o presenilina

Anche dagli studi su topi transgenici femmina che producono maggiori quantità della proteina precursore dell'amiloide e della presenilina, proteine coinvolte nell'eziopatogenesi della malattia di Alzheimer e di altri disturbi neurodegenerativi, l'ambiente arricchito ha mitigato la manifestazione di deficit di apprendimento e di memoria. I ricercatori Jankowsky e colleghi (2005) hanno riprodotto la situazione sperimentale di messa a confronto tra gruppo di roditori transgenici esposti ad ambiente arricchito e gruppo non arricchito, e hanno osservato che nel compito Water Maze Morris i topi arricchiti ricordavano meglio la posizione della piattaforma nascosta nel labirinto d'acqua e facevano meno errori di memoria di lavoro rispetto all'altro gruppo. Questa forma di protezione funzionale si è verificata nonostante le placche neuritiche nell'ippocampo e gli alti livelli di amiloide presenti negli animali arricchiti, supportando ancora una volta la teoria che una forma di riserva cognitiva si sia effettivamente creata.

3.3.4 Modelli murini con deplezione colinergica del prosencefalo basale

Questo modello è stato studiato in laboratorio dal gruppo di ricerca di Laura Petrosini nel 2009 e prevede la riproduzione, in contesto sperimentale, dell'ipofunzionalità del sistema colinergico tipica di molti disturbi cognitivi. Inizialmente i topi sono stati suddivisi in due gruppi, uno posto in ambiente arricchito e l'altro in condizioni standard. La complessità dell'ambiente era determinata dalla presenza di oggetti che fornivano diverse possibilità per la stimolazione visiva, somatosensoriale e olfattiva (diversi giocattoli colorati, piccole costruzioni, una ruota per correre, un rifugio). Gli oggetti inoltre venivano continuamente spostati nella gabbia in modo da fornire sempre un elemento di novità e incoraggiare i comportamenti esplorativi. In questo modo i topi sono stati costantemente stimolati dal punto di vista cognitivo e anche dell'esercizio fisico.

Al termine del periodo di esposizione ai due ambienti, ai ratti venivano distrutti selettivamente i neuroni colinergici del prosencefalo basale tramite delle iniezioni di IgG-saporina che provocano dei danni all'innervazione colinergica. Nella fase di test finale (che prevedeva la somministrazione di alcuni compiti specifici, tra cui ad esempio il già citato labirinto d'acqua) i danni causati al funzionamento del sistema colinergico hanno prodotto risultati diversi negli animali arricchiti e in quelli allevati in condizioni standard: i primi, dopo la lesione, hanno mantenuto la flessibilità cognitiva e la capacità spaziale, a differenza dei secondi che hanno manifestato gravi deficit. Quindi ancora una volta l'esperimento conferma che l'ambiente arricchito ha permesso la formazione di una riserva con ruolo protettivo rispetto all'espressione dei sintomi.

Dunque, riassumendo le conclusioni dei diversi studi appena descritti, emerge che le lesioni cerebrali possono provocare un deterioramento cognitivo più o meno grave a seconda delle capacità del singolo soggetto di fronteggiare il danno. E tale capacità di fronteggiare il danno è significativamente rafforzata dall'esposizione ad un ambiente complesso che provoca delle evidenti alterazioni della struttura e della funzione cerebrale, fornendo quindi un grosso sostegno alla teoria della riserva.

CAPITOLO 3

LA RIABILITAZIONE COGNITIVA E LA NEUROPLASTICITA'

Sono stati eseguiti numerosi studi sperimentali volti a indagare il ruolo che il potenziamento cognitivo può assumere nella prevenzione, ma il costrutto di riserva si è rivelato valido anche nell'ambito riabilitativo in pazienti che hanno già sviluppato una sintomatologia a livello cognitivo. L'invecchiamento della popolazione è infatti un fenomeno demografico in rapida crescita nei Paesi industrializzati ormai da diversi decenni. La conseguenza di tale fenomeno è la difficoltà crescente dei sistemi sanitari nel far fronte all'aumento dei disturbi legati all'età avanzata. Tra questi il declino e il deterioramento cognitivo sono i disturbi più strettamente associati all'invecchiamento e finiscono per avere un forte impatto sul sistema sanitario. Per questo motivo lo sviluppo di programmi di trattamento riabilitativo per questi disturbi, oltre che di prevenzione, dovrebbe essere una priorità per i Paesi industrializzati.

Come trattato nel capitolo precedente, è stato dimostrato che impegnarsi in attività stimolanti dal punto di vista cognitivo aumenta la riserva cognitiva e cerebrale, aumentando la resilienza ai normali processi del declino cognitivo o addirittura prevenendo l'invecchiamento patologico, riducendo il rischio di manifestare demenza o deterioramento cognitivo (Gamito et al., 2020). Una volta definito il presupposto che avere una mente con alta riserva cognitiva e cerebrale implica la capacità del cervello di resistere ai danni e compensare i deficit, la ricerca si è volta allo studio di mezzi che permettessero di potenziare le risorse cognitive dei soggetti andando al di là della semplice somma di esperienze che i medesimi conducono in vita (e che portano al costituirsi di una maggiore o minore riserva).

Questa nuova spinta della ricerca è quindi recentemente sfociata nello sviluppo di diversi interventi di stimolazione e training cognitivo con la finalità di migliorare le prestazioni cognitive nei pazienti e indurre un incremento della neuroplasticità. Tali interventi sulla cognizione si basano infatti sul postulato che la stimolazione cognitiva in ambienti arricchiti condurrà a una riorganizzazione strutturale e funzionale del cervello, secondo il principio di neuroplasticità, determinando un guadagno nella performance cognitiva.

Di seguito si illustreranno alcuni interessanti studi sperimentali recenti che indagano proprio l'effetto della stimolazione o della riabilitazione cognitiva in pazienti affetti da declino

cognitivo, deterioramento cognitivo o patologie neurodegenerative quali Alzheimer e Parkinson, proponendo trattamenti tramite supporti tecnologici e innovativi.

1. Modello di training cognitivo computerizzato in pazienti Alzheimer

Nello studio di training cognitivo computerizzato (Shepherd et al., 2021), i soggetti sperimentali utilizzati erano roditori con malattia di Alzheimer suddivisi in due gruppi. Il primo gruppo, di controllo, non veniva sottoposto al training. Al secondo gruppo invece sono stati somministrati due compiti su schermo touchscreen: il compito Paired Associate Learning (PAL) e il compito Trial Unique Non-Matching to Location (TUNL). Entrambi i test sono sensibili ai deficit relativi sia al decadimento cognitivo lieve che all'Alzheimer e in questo caso sono stati utilizzati per analizzare la perdita di memoria dipendente dall'ippocampo nei modelli murini affetti da Alzheimer.

L'ipotesi di base dello studio è che l'allenamento quotidiano e a lungo termine con il touchscreen abbia determinato un potenziamento cognitivo nei soggetti allenati. Essi, infatti, hanno mostrato una migliore acquisizione dei compiti rispetto a quelli non allenati con touchscreen. A questo si aggiunge il fatto che nei topi allenati con touchscreen risulta esserci un incremento della proliferazione cellulare e del numero di neuroni nel giro dentato. Da ciò si ipotizza che l'allenamento con touchscreen sia determinante nel favorire un miglioramento cognitivo e che potrebbe coinvolgere un aumento della neurogenesi e di altre forme di plasticità cellulare.

L'addestramento al touchscreen prevede che nello schermo del computer, sensibile al tatto, vengano proiettati degli stimoli visivi che il topo deve selezionare in cambio di una ricompensa. Per rendere ulteriormente efficace il paradigma e spingere gli animali a completare molte prove durante una stessa sessione si è utilizzata la restrizione calorica. Si è osservato che l'addestramento al touchscreen può essere paragonato ai paradigmi di arricchimento ambientale che prevedono ad esempio l'esposizione a novità continue nell'ambiente in cui i topi vengono tenuti (es. cambiare frequentemente gli elementi presenti all'interno della gabbia). Tali paradigmi sono già stati studiati in relazione all'Alzheimer, al declino cognitivo e ad altre patologie e si è visto che comportano degli effetti positivi sulla cognizione e sulla plasticità cerebrale determinando l'aumento della riserva cerebrale e cognitiva; di conseguenza ciò fa ipotizzare che questi studi sperimentali tramite touchscreen possano condurre ai

medesimi risultati. Per questo motivo gli studi di allenamento tramite touchscreen meritano di essere considerati.

In questo studio specifico (Shepherd et al., 2021) si è testata l'ipotesi che l'allenamento con il touchscreen possa indurre, nei topi, delle modifiche nel fenotipo cognitivo (ovvero nella manifestazione comportamentale dei topi) del modello di demenza di Alzheimer preso in considerazione. Per farlo si è confrontato il gruppo sperimentale di topi con quello di controllo non sottoposto al training con touchscreen. Oltre alla valutazione cognitiva si è inoltre eseguita un'indagine sulla proliferazione cellulare e il numero di neuroni immaturi nel giro dentato. Dai risultati dello studio è emerso che i topi allenati con touchscreen hanno progressivamente migliorato la loro performance nei compiti PAL e TUNL somministrati, non mostrando deficit nell'apprendimento. Di conseguenza è possibile affermare che il training tramite touchscreen migliora la cognizione.

L'ipotesi che il training abbia un effetto positivo sulla neurogenesi ha portato i ricercatori dello studio a valutare i livelli di proliferazione neuronale e il numero di neuroni immaturi nel giro dentato. Da queste valutazioni è emerso che i topi a cui erano stati somministrati i compiti mostravano in effetti livelli elevati di proliferazione e di neuroni immaturi rispetto agli animali in condizioni standard non sottoposti al training. Ciò implica che l'allenamento con il touchscreen può aumentare la neurogenesi.

Questo studio è il primo a dimostrare che il test con touchscreen può agire come un potenziatore cognitivo che determina un miglioramento nell'acquisizione dei compiti di memoria a lungo termine e l'aumento della proliferazione cellulare e dei neuroni immaturi nell'ippocampo. I ricercatori che hanno condotto lo studio affermano che la neurogenesi e il miglioramento della cognizione potrebbe essere spiegato dal fatto che il test con il touchscreen, prolungato nel tempo, aumenta la riserva cerebrale e cognitiva. Si tratta di un importante risultato in quanto permette di dimostrare che nella riabilitazione con pazienti soggetti a patologie neurodegenerative o declino cognitivo, essi sono potenzialmente trattabili usufruendo di altre vie, differenti da quelle farmacologiche.

2. Stimolazione cognitiva basata su realtà virtuale per migliorare il funzionamento cognitivo negli anziani

Lo studio del gruppo di ricerca di Gamito e colleghi (2020) si poneva l'obiettivo di indagare i guadagni ottenuti dalla stimolazione cognitiva in realtà virtuale rispetto a quelli ottenuti dalla stimolazione cognitiva standard negli anziani. Per valutare le differenze tra i due gruppi sono state fatte una valutazione pre-trattamento e una valutazione post-trattamento che consistono in test per misurare il funzionamento cognitivo, il benessere soggettivo e la depressione.

L'esperimento è stato condotto su un campione di 43 anziani divisi in due gruppi: un gruppo veniva sottoposto alla stimolazione cognitiva basata sulla realtà virtuale, mentre il gruppo di controllo eseguiva compiti di stimolazione cognitiva tradizionale. Il primo gruppo prendeva parte a un insieme multidimensionale di compiti funzionali in realtà virtuale che mettevano in atto scenari della vita quotidiana; il secondo gruppo invece svolgeva compiti con formato simile ma utilizzando carta e matita. Il gruppo che partecipava alla stimolazione in realtà virtuale veniva prima sottoposto a un breve allenamento con il mouse al computer affinché fosse preparato allo svolgimento dell'esperimento, che consisteva in una rappresentazione virtuale di una città in cui i partecipanti dovevano svolgere diversi compiti di vita quotidiana sia all'interno di un appartamento virtuale che al di fuori nella città virtuale. I compiti erano progettati per allenare diverse funzioni cognitive: compiti di attenzione, di memoria di lavoro, di memoria uditiva e funzioni esecutive. Il livello di difficoltà dei compiti veniva gradualmente aumentato nello svolgimento dell'esperimento. La medesima logica e struttura dei compiti è stata applicata al gruppo della stimolazione cognitiva tradizionale con carta e matita.

Il presupposto dello studio è che l'utilizzo di una tecnologia di realtà virtuale può comportare diversi vantaggi rispetto agli interventi cognitivi standard: in primis il trattamento risulta molto flessibile e questo permette di adattare gli esercizi alle esigenze e allo stato cognitivo specifico dei pazienti. Inoltre, ulteriore fattore rilevante è la validità ecologica che questo tipo di trattamento garantisce: gli esercizi virtuali sono molto simili alle esperienze del soggetto nella vita quotidiana, richiedendo l'uso di processi cognitivi molto simili a quelli che si usano in contesti naturalistici, e questo incrementa la probabilità che le abilità apprese nel training possano essere trasferite alla realtà di tutti i giorni.

Dai risultati è emerso che il gruppo sottoposto alla stimolazione cognitiva in realtà virtuale mostrava degli esiti positivi e migliori rispetto al gruppo della stimolazione tradizionale,

soprattutto per i domini della cognizione globale e del funzionamento esecutivo. Il miglioramento interessava anche le aree dell'attenzione e della memoria.

3. La stimolazione rTMS per potenziare il training cognitivo in pazienti Alzheimer

La malattia di Alzheimer, descritta in precedenza, è uno dei disturbi neurodegenerativi più comuni e, per via delle limitate opzioni farmaceutiche disponibili per ripristinare le funzioni cerebrali danneggiate, essa risulta essere una delle principali sfide sanitarie nel campo degli interventi non farmacologici. Il training cognitivo è un intervento non farmacologico molto utilizzato nell'Alzheimer, di cui la letteratura ha già dimostrato i benefici. Recentemente, ha però guadagnato attenzione anche la stimolazione magnetica transcranica ripetitiva (rTMS) come trattamento non farmacologico dell'Alzheimer: sembrerebbe infatti che questo tipo di trattamento favorisca la neuroplasticità, ovvero la capacità del cervello di cambiare le sue funzioni e la sua struttura. I disturbi neurologici, infatti, possono portare all'alterazione di alcuni circuiti cerebrali e l'azione della rTMS è mirata al ripristino di tali circuiti. Si tratta di una tecnica di stimolazione cerebrale non invasiva e indolore che applica un breve impulso magnetico sulla testa del soggetto attraverso una bobina. Il campo magnetico creato induce un campo elettrico transitorio sulla superficie corticale sottostante che va a depolarizzare i neuroni nell'area, stimolando quindi le fibre nervose. La peculiarità della rTMS è che non agisce solo localmente dove viene applicata la stimolazione, ma si propaga alle regioni cerebrali connesse all'area stimolata.

Uno studio recente (Bagattini et al., 2020) si basava su questi assunti, istituendo un esperimento in doppio cieco (con un gruppo di controllo in placebo) per indagare l'effetto dell'aggiunta della stimolazione rTMS, applicata alla corteccia prefrontale dorsolaterale, a un classico protocollo di training cognitivo. I 50 partecipanti allo studio sono stati divisi in due gruppi: un gruppo a cui oltre al training cognitivo veniva somministrata realmente la rTMS e un gruppo a cui oltre al training cognitivo veniva somministrata una rTMS placebo. Gli obiettivi dei ricercatori che hanno condotto lo studio era quello di esplorare l'effetto del protocollo combinato, di rTMS e training cognitivo, sui domini cognitivi specifici e osservare se esso comportasse un miglioramento più ampio rispetto alla sola somministrazione del training cognitivo. Inoltre, si voleva indagare se la rTMS provocasse anche un miglioramento in funzioni cognitive non direttamente allenate, cioè in modo generalizzato.

La rTMS è stata applicata alla corteccia prefrontale dorsolaterale (DLPFC) perché è una regione centrale per la memoria episodica e per l'integrazione dei diversi circuiti cerebrali, che si occupa di mediare funzioni organizzative ed esecutive. Il training cognitivo è stato invece somministrato tramite un computer subito dopo l'applicazione della rTMS e consisteva in una fase di apprendimento di associazioni nome-volto e in una seguente fase di riconoscimento in cui il paziente identificava il volto corretto per ogni nome visualizzato.

Dai risultati dello studio è emerso che il training cognitivo computerizzato si conferma efficace nel potenziamento delle funzioni allenate. Infatti, dopo quattro settimane di sessioni giornaliere si è avuto un miglioramento nella memoria associativa. Tuttavia, è bene notare che il gruppo di soggetti sottoposto al training cognitivo preceduto dalla rTMS ha mostrato una performance migliore nella memoria associativa rispetto al gruppo allenato con il solo training cognitivo e a cui, al posto della reale rTMS, era somministrato il placebo.

Un interessante elemento aggiuntivo dello studio da tenere in considerazione è che i pazienti più istruiti mostravano un beneficio maggiore nella memoria associativa, indotto dalla rTMS. Uno dei fattori più determinanti nella formazione della riserva cognitiva è infatti proprio l'istruzione: i ricercatori ritengono che una riserva cognitiva più elevata si traduca non solo in migliori prestazioni cognitive ma che aiuti anche il reclutamento di reti compensatorie per agire contro i processi neurodegenerativi. Per questo motivo ipotizzano che la spiegazione alla miglior performance dei soggetti più istruiti sia da ritrovare nelle loro capacità di attivare percorsi cerebrali alternativi in risposta alla stimolazione.

4. Training in realtà virtuale per pazienti affetti dal morbo di Parkinson

Uno studio recente (Imbimbo, 2021) ha osservato che la riserva cognitiva può influenzare la riabilitazione dei pazienti affetti da morbo di Parkinson. Come descritto in precedenza, il morbo di Parkinson è una patologia neurodegenerativa caratterizzata da sintomi motori e non motori, che portano a diversi tipi di deficit. Su di esso possono influire diversi fattori, e il presente studio si è posto l'obiettivo di osservare se la riserva cognitiva rientra tra essi, ovvero se vi è la possibilità che essa influenzi la riabilitazione. La riserva cognitiva, infatti, rappresenta la capacità del cervello di sostenere un danno senza manifestare deficit intellettivi. Basandosi su questo presupposto, l'ipotesi dello studio è che un individuo che possiede alta riserva cognitiva,

e quindi reti neurali altamente efficienti e più flessibili, potrebbe affrontare meglio la malattia cerebrale.

L'esperimento prevedeva l'osservazione di trenta soggetti affetti da Parkinson in una situazione di realtà virtuale propedeutica alla riabilitazione dell'equilibrio e della deambulazione. Prima di sottoporsi all'esperimento i partecipanti sono stati valutati tramite il questionario Cognitive Reserve Index (CRIq), attraverso la somma dei punteggi ottenuti nei tre sottoindici di CRI-istruzione, CRI-Attività lavorativa e CRI-Tempo Libero. A questo punto sono stati somministrati il Six Minute Walk Test (6MWT) e la Berg Balance Scale (BBS) per valutare rispettivamente la deambulazione e l'equilibrio. Questi test sono stati somministrati ai pazienti sia prima dell'esperimento che in seguito al training in realtà virtuale.

L'ambiente virtuale è stato riprodotto tramite un sistema chiamato Nirvana, che ha permesso la stimolazione visiva e uditiva dei soggetti, e la rappresentazione dei movimenti dei soggetti tramite un apposito sensore. I pazienti sono stati sottoposti a 12 sessioni (45 minuti ciascuna) di training di realtà virtuale, per una durata complessiva di 6 settimane. Per ogni sessione i partecipanti dovevano eseguire un certo numero di esercizi in posizione eretta che avevano lo scopo di migliorare la coordinazione o l'equilibrio.

Dai dati raccolti nell'esperimento si osserva che gli esiti della riabilitazione (recupero dell'equilibrio e della coordinazione) in realtà virtuale non sono risultati statisticamente significativi; i ricercatori dello studio forniscono diverse spiegazioni potenziali e suggerimenti affinché questi dati di base vengano approfonditi, tramite ulteriori analisi, conducendo a risultati significativi. Tuttavia, l'aspetto interessante da osservare è che dai risultati è emersa una significativa correlazione positiva tra CRIq e 6MWT e tra CRIq e BBS. Infatti, i pazienti affetti da Parkinson con riserva cognitiva superiore, riabilitati nella situazione di realtà virtuale, sono migliorati maggiormente sia nell'equilibrio che nella distanza percorsa, rispetto a quelli con riserva cognitiva inferiore. La riabilitazione è quindi risultata più efficace nei pazienti con riserva cognitiva superiore. Ciò conferma l'importanza di indagare (oltre alla storia clinica) aspetti come il livello di istruzione dei soggetti, l'occupazione lavorativa, le esperienze culturali e le attività del tempo libero, ovvero quei fattori che vanno a costituire la riserva cognitiva che questo studio ha dimostrato essere, ancora una volta, impattante sulla riabilitazione.

CONCLUSIONI

Come evidenziato nel presente elaborato, la riserva cognitiva e cerebrale sono costrutti di grande rilevanza nel quadro complesso delle malattie neurodegenerative. La ricerca in questi ambiti è in via di sviluppo, come è possibile osservare dagli ultimi innovativi risultati riportati nel capitolo precedente. Quello che risulta chiaro è che attualmente, il mondo della sanità e della ricerca hanno ottenuto risultati ottimali soprattutto nell'ambito della prevenzione rispetto all'insorgenza diagnosticata di patologia.

È dunque di fondamentale importanza che la sanità pubblica sensibilizzi alla prevenzione nell'ambito delle patologie neurodegenerative, coinvolgendo i caregivers affinché la situazione dei soggetti affetti da patologia venga stabilizzata in anticipo prima che si avvii il declino e l'unica risorsa resti soltanto quella del rallentamento della progressione dei sintomi.

L'altro aspetto alquanto affascinante che emerge è il nucleo del costrutto di riserva, ovvero la stimolazione. La stimolazione del cervello è infatti l'elemento che determina la costruzione della riserva, e che comprende tutta la gamma di esperienze di vita dell'individuo: a partire dalle attività quotidiane, dal lavoro, dai gruppi di persone che frequenta. A questo tipo di stimolazione prettamente esperienziale si somma un tipo di stimolazione più culturale che può comprendere l'interesse del soggetto per l'arte, la lettura, la musica, la matematica e per qualsiasi forma di scienza che stimoli l'interesse intellettuale e con esso il cervello stesso. La riserva infatti viene a definirsi come somma delle scelte esperienziali e culturali dell'individuo, e maggiore sarà il bagaglio culturale, l'interesse per la conoscenza e per la scoperta di persone e realtà differenti, maggiore sarà l'entità di quella riserva cognitiva e cerebrale i cui meccanismi sono stati discussi in precedenza.

Non è più possibile dunque guardare alla cultura e alla conoscenza come a scelte facoltative, a cui non è necessario dedicarsi oltre gli anni di frequenza scolastica obbligatoria, poiché è ormai dimostrato il ruolo da protagoniste che esse assumono nella lotta biologica contro il declino, più o meno programmato, della nostra mente. Infatti, in un panorama attuale in cui la scienza non è ancora giunta a una proposta di trattamento farmacologico efficace e soddisfacente per le malattie neurodegenerative, la stimolazione del cervello diviene un importante strumento nel contrastare il declino cognitivo.

Combinando i due concetti di prevenzione e stimolazione, si può ipotizzare che sia necessario ridefinire il ruolo dell'ambiente dell'individuo a partire dai nuclei principali che costituiscono la sua realtà sin dall'infanzia, ovvero la famiglia e la scuola, che devono divenire contesti stimolanti intellettualmente e che favoriscano il desiderio di approfondire la conoscenza in modo autonomo e continuativo nella vita, affinché quella vita stessa sia preservata nel tempo con le massime facoltà mentali possibili.

BIBLIOGRAFIA

- Adler, C. H. (2011). Premotor Symptoms and Early Diagnosis of Parkinson's Disease. *International Journal of Neuroscience*, *121*(sup2), 3–8. <https://doi.org/10.3109/00207454.2011.620192>
- Bagattini, C., Zanni, M., Barocco, F., Caffarra, P., Brignani, D., Miniussi, C., & Defanti, C. A. (2020). Enhancing cognitive training effects in Alzheimer's disease: RTMS as an add-on treatment. *Brain Stimulation*, *13*(6), 1655–1664. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2020.09.010>
- Bennet, D. (s.d.). Education Modifies the Relation of AD Pathology to Level of Cognitive Function in Older Persons. *Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *60*, 2003.
- Berardi, N., Braschi, C., Capsoni, S., Cattaneo, A., & Maffei, L. (2007). Environmental enrichment delays the onset of memory deficits and reduces neuropathological hallmarks in a mouse model of Alzheimer-like neurodegeneration. *Journal of Alzheimer's Disease*, *11*.
- Brookmeyer, R., Gray, S., & Kawas, C. (1998). *Projections of Alzheimer's Disease in the United States and the Public Health Impact of Delaying Disease Onset*. *88*(9), 6.
- Capsoni, S., Ugolini, G., Comparini, A., Ruberti, F., Berardi, N., & Cattaneo, A. (s.d.). *Alzheimer-like neurodegeneration in aged antinerve growth factor transgenic mice*. 6.
- Cartabellotta, A., Berti, F., Patti, A. L., Quintana, S., & Eleopra, R. (2018). Linee guida per la diagnosi e il trattamento della malattia. *Best Practice*, *10*(4), 5.
- De Rosa, R., Garcia, A. A., Braschi, C., Capsoni, S., Maffei, L., Berardi, N., & Cattaneo, A. (2005). Intranasal administration of nerve growth factor (NGF) rescues recognition memory deficits in AD11 anti-NGF transgenic mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *102*(10), 3811–3816. <https://doi.org/10.1073/pnas.0500195102>
- Diamond MC, Law F, Rhodes H, Lindner B, Rosenzweig MR, Krech D, & Bennett EL. (s.d.). Increases in cortical depth and glia numbers in rats subjected to enriched environment. *J Comp Neurol*.
- Erten-Lyons D., Woltjer, R., Dodge H, Nixon R., Vorobik R., Calvert J. F., Montine T., & Kaye J. (2009). *Factors associated with resistance to dementia despite high Alzheimer disease pathology*.
- Espinosa, P. (2006). Alzheimer's Disease and Head Circumference. *Journal of Alzheimer's Disease*, *9*.
- Fratiglioni, L., & Wang, H.-X. (2007). Brain Reserve Hypothesis in Dementia. *Journal of Alzheimer's Disease*, *12*(1), 11–22. <https://doi.org/10.3233/JAD-2007-12103>

- Gamito, P., Oliveira, J., Alves, C., Santos, N., Coelho, C., & Brito, R. (2020). Virtual Reality-Based Cognitive Stimulation to Improve Cognitive Functioning in Community Elderly: A Controlled Study. *Cyberpsychology, Behavior, and Social Networking*, 23(3), 150–156. <https://doi.org/10.1089/cyber.2019.0271>
- Graves, A. B., Mortimer, J. A., Larson, E. B., Wenzlow, A., Bowen, J. D., & McCormick, W. C. (1996). Head Circumference as a Measure of Cognitive Reserve: Association with Severity of Impairment in Alzheimer's Disease. *British Journal of Psychiatry*, 169(1), 86–92. <https://doi.org/10.1192/bjp.169.1.86>
- Hindle, J. V., Martyr, A., & Clare, L. (2014). Cognitive reserve in Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *Parkinsonism & Related Disorders*, 20(1), 1–7. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2013.08.010>
- Imbimbo, I., Coraci, D., Santilli, C., Loreti, C., Piccinini, G., Ricciardi, D., Castelli, L., Fusco, A., Bentivoglio, A. R., & Padua, L. (2021). Parkinson's disease and virtual reality rehabilitation: Cognitive reserve influences the walking and balance outcome. *Neurological Sciences*, 42(11), 4615–4621. <https://doi.org/10.1007/s10072-021-05123-3>
- Jacobs, B., Schall, M., & Schibel, A. B. (1993). A quantitative dendritic analysis of Wernicke's area in humans. II. Gender, hemispheric, and environmental factors. *The Journal of Comparative neurology*, 97–111.
- Jankowsky, J. L. (2005). Environmental Enrichment Mitigates Cognitive Deficits in a Mouse Model of Alzheimer's Disease. *Journal of Neuroscience*, 25(21), 5217–5224. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5080-04.2005>
- Katzman Robert, Terry Robert, DeTeresa, R., Brown Theodore, Davies Peter, Fuld Paula, Renbing Xiong, & Peck Arthur. (1988). Clinical, pathological, and neurochemical changes in dementia: A subgroup with preserved mental status and numerous neocortical plaques. *Annals of Neurology*.
- Kelche C, Roeser C, Jeltsch H, Cassel JC, & Will B. (1995). The effects of intrahippocampal grafts, training, and postoperative housing on behavioral recovery after septohippocampal damage in the rat. *Neurobiol Learn Mem*.
- Kesler, S., Adams, Heather, Blasey, C., & Bigler, E. (2010). Premorbid Intellectual Functioning, Education, and Brain Size in Traumatic Brain Injury: An Investigation of the Cognitive Reserve Hypothesis. *Applied Neuropsychology*, 153–162.
- Lavàdas, E., & Berti, A. E. (2020). *Neuropsicologia* (4^a ed.). Il Mulino.
- Lazic, S. E., Grote, H. E., Blakemore, C., Hannan, A. J., van Dellen, A., Phillips, W., & Barker, R. A. (2006). Neurogenesis in the R6/1 transgenic mouse model of Huntington's disease: Effects of environmental enrichment: Neurogenesis in R6/1 mice. *European Journal of Neuroscience*, 23(7), 1829–1838. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2006.04715.x>

- Letenneur, L., Gilleron, V., Commenges, D., Helmer, C., Orgogozo, J. M., & Dartigues, J. F. (1999). Are sex and educational level independent predictors of dementia and Alzheimer's disease? Incidence data from the PAQUID project. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *66*(2), 177–183. <https://doi.org/10.1136/jnnp.66.2.177>
- Massimo Nucci, Sara Mondini, & Daniela Mapelli. (2012). Cognitive Reserve Index (CRI). Un questionario per la valutazione della riserva cognitiva. *Giornale italiano di psicologia*, *1*, 155–174. <https://doi.org/10.1421/37067>
- McCann, J. C., Hudes, M., & Ames, B. N. (2006). An overview of evidence for a causal relationship between dietary availability of choline during development and cognitive function in offspring. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *30*(5), 696–712. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2005.12.003>
- Mortimer, J., Snowdon, D., & Markesbery, W. (2008). Small head circumference is associated with less education in persons at risk for Alzheimer disease in later life. *Alzheimer Dis Assoc Disord*.
- Paban, V., Jaffard, M., Chambon, C., Malafosse, M., & Alescio-Lautier, B. (2005). Time course of behavioral changes following basal forebrain cholinergic damage in rats: Environmental enrichment as a therapeutic intervention. *Neuroscience*, *132*(1), 13–32. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2004.11.024>
- Pernecky, R., Drzezga, A., Diehl-Schmid, J., Schmid, G., Wohlschläger, A., Kars, S., Grimmer, T., Wagenpfeil, S., Monsch, A., & Kurz, A. (2006). Schooling mediates brain reserve in Alzheimer's disease: Findings of fluoro-deoxy-glucose-positron emission tomography. *Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *77*.
- Petrosini, L., De Bartolo, P., Foti, F., Gelfo, F., Cutuli, D., Leggio, M. G., & Mandolesi, L. (2009). On whether the environmental enrichment may provide cognitive and brain reserves. *Brain Research Reviews*, *61*(2), 221–239. <https://doi.org/10.1016/j.brainresrev.2009.07.002>
- Richards, M., & Deary, I. J. (2005). A life course approach to cognitive reserve: A model for cognitive aging and development? *Annals of Neurology*, *58*(4), 617–622. <https://doi.org/10.1002/ana.20637>
- Richards, M., & Wadsworth, M. E. J. (2004). Long term effects of early adversity on cognitive function. *Archives of Disease in Childhood*, *89*(10), 922–927. <https://doi.org/10.1136/ad.2003.032490>
- Satz, P. (1993). *Brain Reserve Capacity on Symptom Onset After Brain Injury: A Formulation and Review of Evidence for Threshold Theory*. 23.
- Scarmeas, N., & Stern, Y. (2003). Cognitive Reserve and Lifestyle. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *25*(5), 625–633. <https://doi.org/10.1076/jcen.25.5.625.14576>
- Scheff, S. W., Price, D. A., Schmitt, F. A., & Mufson, E. J. (2006). Hippocampal synaptic loss in early Alzheimer's disease and mild cognitive impairment.

- Neurobiology of Aging*, 27(10), 1372–1384.
<https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2005.09.012>
- Shepherd, A., Zhang, T., Hoffmann, L. B., Zeleznikow-Johnston, A. M., Churilov, L., Hannan, A. J., & Burrows, E. L. (2021). A Preclinical Model of Computerized Cognitive Training: Touchscreen Cognitive Testing Enhances Cognition and Hippocampal Cellular Plasticity in Wildtype and Alzheimer's Disease Mice. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 15, 766745.
<https://doi.org/10.3389/fnbeh.2021.766745>
- Snowdon, D. (1996). Linguistic Ability in Early Life and Cognitive Function and Alzheimer's Disease in Late Life: Findings from the Nun Study. *JAMA : the Journal of the American Medical Association*, 275.
- Spinnler, H. (1985). Il decadimento demenziale. Inquadramento neurologico e neuropsicologico. *Il Pensiero Scientifico*.
- Spires, T. L. (2004). Environmental Enrichment Rescues Protein Deficits in a Mouse Model of Huntington's Disease, Indicating a Possible Disease Mechanism. *Journal of Neuroscience*, 24(9), 2270–2276.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1658-03.2004>
- Stern, Y. (2002). What is cognitive reserve? Theory and research application of the reserve concept. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 8(3), 448–460. <https://doi.org/10.1017/S1355617702813248>
- Stern, Y. (2006). Cognitive Reserve and Alzheimer Disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 20, 6.
- Stern, Y., Gurland, B., Tatemichi, T. K., & Wilder, D. (1994). Influence of Education and Occupation on the Incidence of Alzheimer's Disease. *JAMA : The Journal of the American Medical Association*, 7.
- T.C. Foster, j. Gagne, & G. Massicotte. (1996). Mechanism of altered synaptic strength due to experience: Relation to long-term potentiation. *Brain Research*.
- World Health Organization. (2021). *Global status report on the public health response to dementia*. World Health Organization.
<https://apps.who.int/iris/handle/10665/344701>