



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

Dipartimento di Psicologia Generale

**Corso di Laurea Triennale in
Scienze Psicologiche Cognitive e Psicobiologiche**

Tesi di Laurea Triennale

**Controllo cognitivo ed inibizione nella sclerosi multipla:
una review sistematica della letteratura**

**Cognitive control and inhibition in multiple sclerosis:
a systematic review of the literature**

Relatrice

Dott.ssa Arianna Menardi

***Laureanda:* Linda Mangiola**

***Matricola:* 2124175**

Anno Accademico 2025/2026

Un albero alla volta

Indice

ABSTRACT	1
1. INTRODUZIONE	2
1.1 LA SCLEROSI MULTIPLA	2
1.1.1 <i>Caratteristiche ed incidenza</i>	2
1.1.2 <i>Basi neuropatologiche</i>	3
1.1.3 <i>Fattori di rischio</i>	3
1.1.4 <i>Fasi e progressione della malattia</i>	4
1.2 LE FUNZIONI ESECUTIVE NEL SANO E NELLA PATOLOGIA	5
1.3 OBIETTIVI DELLO STUDIO	8
2. MATERIALI E METODI	8
2.1 CRITERI DI INCLUSIONE ED ESCLUSIONE	8
2.2 STRATEGIE DI RICERCA	9
2.3 PROCESSO DI SELEZIONE	9
3. RISULTATI	11
3.1 CARATTERISTICHE DEGLI STUDI	11
3.2 ALTERAZIONI DELLE FUNZIONI ESECUTIVE	13
3.3 CORRELATI NEUROANATOMICI	15
3.4 CORRELATI ELETTROFISIOLOGICI	17
3.5 FUNZIONAMENTO SOCIO-EMOTIVO	18
3.6 INTERVENTI RIABILITATIVI	20
3.7 RISCHIO DI BIAS	25
4. DISCUSSIONE	27
5. CONCLUSIONI	34
BIBLIOGRAFIA	35

Abstract

Obiettivi: La Sclerosi Multipla (SM) è una malattia infiammatoria che causa demielinizzazione e danno assonale all'interno del sistema nervoso centrale. In questa tesi, abbiamo svolto una review sistematica della letteratura concentrandoci sulle disfunzioni esecutive ad essa associate. In accordo le più recenti linee guida PRISMA, la ricerca bibliografica si è svolta con particolare focus su articoli scientifici che concernono la valutazione del controllo cognitivo e dell'inibizione in questi pazienti. L'obiettivo è stato determinare in che misura le disfunzioni esecutive emergano a seguito del processo di demielinizzazione e quale sia il loro impatto nella vita quotidiana di questi pazienti.

Metodi: Al fine della ricerca bibliografica sono stati consultati i database Pubmed e Scopus. I criteri di inclusione comprendono articoli in lingua inglese, pubblicati tra il 2015 e il 2025, che indagano capacità di controllo cognitivo e inibizione in pazienti non pediatrici affetti da SM.

Risultati: Sono stati individuati un totale di 25 articoli di cui $n=3$ studi sperimentali e $n=22$ studi osservazionali, per un totale di 1.315 pazienti con SM analizzati. Dall'analisi dei risultati presenti in letteratura, viene confermata la presenza di difficoltà nel controllo cognitivo e nell'inibizione nei pazienti affetti da SM. Nella maggior parte degli studi, le disfunzioni esecutive vengono riportate sulla base della performance a test che misurano il controllo inibitorio, come lo Stroop e il Flanker, e test che misurano le abilità di switching, come Task-switching e Wisconsin Card Sorting Test. L'analisi di questi risultati evidenzia la presenza sia di un rallentamento nei tempi di reazione che di difficoltà nell'abbandono del setting cognitivo precedente.

Discussione: I deficit nell'accuratezza e nei tempi di reazione possono essere interpretati alla luce del danno demielinizzante e neurale che caratterizza la SM. Il rallentamento esecutivo può ostacolare le attività quotidiane dei pazienti in quanto compromette pianificazione, multitasking e capacità di adattamento. Per questo motivo approfondire i deficit esecutivi anche in fase di valutazione può agevolare il processo diagnostico e orientare la ricerca nella creazione di percorsi riabilitativi mirati.

1. Introduzione

1.1 La Sclerosi Multipla

1.1.1 Caratteristiche ed incidenza

La Sclerosi Multipla (SM) è una malattia cronica infiammatoria del cervello e del midollo spinale che porta al danneggiamento della mielina e degli assoni (Compston & Coles, 2008). Nella maggior parte dei pazienti, le manifestazioni cliniche riguardano il coinvolgimento dei sistemi motorio, sensoriale, visivo e autonomo, ma esiste un'ampia variabilità sintomatologica (Compston & Coles, 2008). Si stima che oltre 2 milioni di persone nel mondo ne siano affette e che questa malattia sia tra le cause più comuni di disabilità neurologica non traumatica nei giovani adulti (Kingwell et al., 2013). Kapica-Topczewska et al. (2025) riportano che il numero di persone affette da SM sembra essere in aumento in quanto dai 2,3 milioni di casi del 2013, sono stati registrati 2,8 milioni di casi nel 2020 e 2,9 milioni nel 2023. La prevalenza globale della SM varia significativamente a seconda della regione ed è influenzata da fattori ambientali, genetici e sanitari. Tassi più elevati si osservano alle latitudini settentrionali, probabilmente a causa della ridotta esposizione alla luce solare e alla carenza di vitamina D (Kapica-Topczewska et al., 2025). La SM può manifestarsi a qualsiasi età, ma in genere esordisce tra i 20 e i 40 anni (Tullman, 2013). Si tratta di una patologia più comune nelle donne in quanto si attesta un rapporto tra i sessi pari a 3:1 (Dobson & Giovannoni, 2019). Non solo la SM si conferma più frequente nelle donne rispetto agli uomini, ma depressione, deficit cognitivi e dolore risultano essere sintomi più frequentemente riscontrati nella popolazione femminile in tutte le fasi della malattia (Rommer et al., 2020). La SM non è letale, tuttavia la morte può essere conseguenza di una grave disabilità, dell'avanzare dell'età o di malattie concomitanti (Ragonese et al., 2008). Uno studio longitudinale della durata di 60 anni, condotto da Lunde et al. (2017), registra un'aspettativa di vita inferiore di 7 anni e una mortalità quasi tre volte superiore nelle persone affette da SM rispetto alla popolazione generale. Altri studi riportano un'aspettativa di vita nella popolazione affetta da SM ancora più ridotta (di 7-14 anni) rispetto alla popolazione generale sana (Scalfari et al., 2013). Dalle indagini sulla mortalità emerge inoltre che i pazienti più anziani all'esordio possono avere un'aspettativa di vita più breve (Scalfari et al., 2013).

1.1.2 Basi neuropatologiche

Studi sulla fisiopatologia immunologica di pazienti affetti da SM suggeriscono si tratti di una malattia immuno-mediata. Un virus, un batterio o un'altra tossina ambientale potrebbero indurre una risposta immunitaria in soggetti geneticamente predisposti (Tullman, 2013). Il danno tissutale nella SM deriva quindi da una complessa e dinamica interazione tra il sistema immunitario, le cellule glia (oligodendrociti che producono mielina e i loro precursori, microglia, e astrociti) e i neuroni (Reich et al., 2018). La mielina è una sostanza densa, ricca di lipidi e proteine ed è formata da lamelle concentriche del plasmalemma oligodendrogliale che avvolgono come una guaina gli assoni dei neuroni (Verkhatsky et al., 2019 p.126). Si tratta di un elemento essenziale sia per la rapida conduzione assonale che per l'integrità stessa dei neuroni (Verkhatsky et al., 2019 p.126). Danni a questa struttura hanno importanti conseguenze per l'assone. Una demielinizzazione segmentale innesca una serie di risposte adattative da parte dell'assone, tra cui cambiamenti nella distribuzione dei canali ionici lungo l'assolemma, rendendo la conduzione non più saltatoria e veloce, ma continua e lenta (Lubetzki & Stankoff, 2014). Gli assoni demielinizzati possono anche diventare più eccitabili e generare impulsi nel sito della demielinizzazione. Questa neurofisiologia è probabilmente associata ai sintomi positivi caratteristici della SM, come spasmi tonici, disartria parossistica e atassia, parestesie e dolore (Lubetzki & Stankoff, 2014). Uno dei modelli teorici che prova a spiegare la patogenesi della SM è definito “outside-in model”. Questo coinvolge un fattore sconosciuto che innesca la risposta autoimmune perifericamente, facendo sì che cellule linfocitarie invadano il sistema nervoso centrale demielinizzando le fibre nervose a causa del rilascio di citochina (Sriwastava et al., 2024). Più nello specifico, questo modello prevede che le cellule linfocitarie T-helper vengano attivate a contatto con un virus o un antigene nel compartimento immunitario periferico, per poi migrare nel sistema nervoso centrale oltrepassando la barriera emato-encefalica e generando un'inflammation locale richiamando altre cellule immunitarie (Quintana, 2024 p.249). Alcune evidenze suggeriscono anche un coinvolgimento da parte dei linfociti B, i quali svolgono un ruolo nell'aumento e diminuzione dell'inflammation, fungendo da cellule presentanti l'antigene e contribuendo a regolare l'interazione immunitaria con la mielina (Quintana, 2024 p.249).

1.1.3 Fattori di rischio

Le differenze nei meccanismi biologici legati ad età, sesso, etnia, stato socioeconomico, livelli sierici di vitamina D, interazioni tra fattori genetici e ambientali e malattie infettive (come il virus di Epstein-Barr) sembrano influenzare la frequenza delle ricadute, la progressione della

malattia e la gravità complessiva della stessa (Hedström et al., 2021). Per quanto concerne il fumo, le sostanze presenti nel tabacco, come la nicotina, danneggiano l'integrità della barriera emato-encefalica e generano effetti immunomodulatori e infiammatori (Arneth, 2020; Olsson et al., 2017). Il fumo inoltre è associato anche al rischio di sviluppare anticorpi neutralizzanti contro i farmaci utilizzati nel trattamento della SM (Olsson et al., 2017). Il livello di inquinamento dell'aria è anch'esso considerato un fattore di rischio; tuttavia, non è chiaro se gli effetti si manifestino attraverso un'azione diretta sul sistema immunitario, come conseguenza dell'infiammazione polmonare (come nel caso del fumo), o indirettamente, tramite l'effetto sul filtraggio della luce solare riducendo l'esposizione ai raggi UVB, essenziali per la sintesi della vitamina D nella pelle (Giovannoni et al., 2021). La vitamina D svolge un ruolo importante nella regolazione della funzione immunitaria e nella riduzione dell'infiammazione e la sua carenza è stata associata all'insorgenza della SM (Vitturi et al., 2025). L'effetto protettivo della vitamina D sulla SM è supportato dalla riduzione del rischio associata all'esposizione alla luce solare e all'uso di integratori di vitamina D (Correale & Gaitán, 2015; Olsson et al., 2017). Il virus Epstein-Barr, responsabile della mononucleosi infettiva, comporta un ulteriore fattore di rischio per lo sviluppo della SM (Bjornevik et al., 2022; Correale & Gaitán, 2015; Olsson et al., 2017). Individui che hanno contratto la mononucleosi mostrano infatti un rischio di SM da due a tre volte superiore rispetto alla media (Correale & Gaitán, 2015; Olsson et al., 2017).

1.1.4 Fasi e progressione della malattia

La fase iniziale della SM è caratterizzata da episodi di disfunzione neurologica solitamente temporanei. Tuttavia, con il passare del tempo, le alterazioni patologiche sono dominate da un attivazione microgliale diffusa, associata a una neurodegenerazione estesa e cronica, il cui corrispettivo clinico è un progressivo accumulo di disabilità (Compston & Coles, 2008). Si ritiene che la sclerosi multipla esordisca ben prima della comparsa dei sintomi clinici, a partire da una fase precoce, identificabile tramite risonanza magnetica, nota come sindrome radiologicamente isolata (RIS) (Quintana, 2024 p. 27). Il primo riscontro clinico si manifesta invece come sindrome clinicamente isolata (CIS), ovvero un singolo episodio neurologico che interessa tipicamente i nervi ottici, il tronco encefalico o il midollo spinale (Efendi, 2016).

A questa fa solitamente seguito la forma recidiva-remittente (RRMS), che rappresenta circa il 90% dei casi all'esordio ed è caratterizzata da un ampio spettro di manifestazioni cliniche seguite da risoluzione (Quintana, 2024 p. 27). Al contrario, le forme progressive si riscontrano solo nel 10% circa dei pazienti all'esordio e si distinguono per un graduale e continuo declino

neurologico, indipendente dalle ricadute acute. Questa condizione si suddivide in: “progressiva primaria” (PPMS) caratterizzata da un accumulo graduale di disabilità sin dalle prime fasi della malattia; e “progressiva secondaria” (SPMS) che rappresenta la transizione tardiva verso un peggioramento costante, successivo a un iniziale decorso recidivo-remittente (Quintana, 2024 p. 26). Esiste un sottogruppo di pazienti affetti da SM che mostrano una lieve o nessuna progressione della malattia e un livello minimo di disabilità, dopo decenni dalla prima manifestazione clinica. Questa condizione è chiamata progressione benigna della SM (BMS). L'effettiva esistenza di una forma benigna di SM è un argomento controverso e la sua definizione esatta è stata soggetta a cambiamenti nel tempo, sicché ad oggi non esiste un consenso generale sull'argomento (Ton et al., 2017). La risonanza magnetica è lo strumento più sensibile per rilevare la presenza di lesioni cerebrali e del midollo spinale nella sclerosi multipla ed è utile anche per escludere altre malattie (Oh et al., 2018). I criteri di McDonald del 2017 hanno dimostrato elevata sensibilità e accuratezza nel predire un secondo attacco clinico nei pazienti con CIS, consentendo una diagnosi precoce della SM (Quintana, 2024 p. 88). Le lesioni si distribuiscono sia nella sostanza bianca, ricca di fibre nervose, sia nella sostanza grigia (corteccia cerebrale e aree profonde), dove spesso originano a causa di un'inflammatione localizzata nelle meningi sovrastanti (Correale & Gaitán, 2015; Mainero et al., 2023). A seconda del sito anatomico del danno possono manifestarsi sintomi clinici specifici che possono includere paresi, anomalie sensoriali, neurite ottica, disfunzione del tronco encefalico, compromissione dell'equilibrio, disfunzione della vescica/intestino, affaticamento e disfunzione cognitiva (Quintana, 2024 p. 27).

1.2 Le funzioni esecutive nel sano e nella patologia

Il termine “funzioni esecutive” (FE) è un termine generico che comprende l'insieme delle capacità cognitive di ordine superiore. Queste funzioni consentono di comprendere concetti complessi o astratti, pianificare e risolvere problemi mai incontrati prima ed esercitare un controllo cognitivo sulle funzioni in atto (Cristofori et al., 2019). Parlando di FE solitamente ci si riferisce quindi a tre gruppi di funzioni, quali: attenzione/inibizione (controllo delle interferenze e controllo inibitorio), memoria di lavoro e problem solving/flessibilità cognitiva (Diamond, 2013). Il controllo delle interferenze agisce su un livello percettivo in quanto permette di prestare attenzione in modo selettivo sopprimendo l'attenzione su altri stimoli. Il controllo inibitorio implica la capacità di controllare i propri pensieri e/o le proprie emozioni ignorando una forte predisposizione interna o un'attrazione esterna. L'autocontrollo è invece

l'aspetto del controllo inibitorio che implica il controllo sul proprio comportamento (Diamond, 2013).

Il modello “Unity and Diversity” proposto da Miyake et al. (2000) rappresenta uno dei principali approcci teorici per comprendere la struttura delle FE. Secondo questo modello, queste ultime sarebbero caratterizzate da una componente comune (unity) che riflette processi condivisi di controllo cognitivo, ma anche da componenti specifiche (diversity) che distinguono abilità diverse come inibizione, memoria di lavoro e flessibilità cognitiva (Miyake et al., 2000). Al contrario, il “Fractionated Model” considera le funzioni esecutive come un insieme di processi relativamente indipendenti e sostiene che le capacità di aggiornamento delle informazioni, di inibizione delle risposte automatiche e di spostamento dell'attenzione possano essere studiate come sistemi distinti e relativamente autonomi (Jurado & Rosselli, 2007). Le reti fronto-parietali coinvolte nel controllo cognitivo mostrano infatti sia componenti condivise sia la presenza di aree specializzate, supportando una visione integrata delle funzioni esecutive (Collette et al., 2005; Diamond, 2013). Attualmente, molti studiosi considerano le FE come un sistema complesso in cui coesistono aspetti comuni e componenti differenziate principalmente localizzate nelle regioni frontali (Collette et al., 2005; Diamond, 2013).

Dal punto di vista neuroanatomico, la corteccia prefrontale è tradizionalmente suddivisa in diverse macro-regioni che intervengono nel funzionamento esecutivo. La corteccia prefrontale dorsolaterale (dlPFC) è coinvolta nella memoria di lavoro, nella pianificazione, nel ragionamento astratto e nella flessibilità cognitiva (Miller & Cohen, 2001). La corteccia orbitofrontale (OFC) e la corteccia prefrontale ventromediale (vmPFC) svolgono un ruolo nella valutazione delle ricompense e delle punizioni, nei processi decisionali e nella regolazione del comportamento sociale ed emotivo (Bechara, 2000). Infine, la corteccia cingolata anteriore (ACC) è coinvolta nel monitoraggio dei conflitti cognitivi, nel rilevamento degli errori e nell'orientamento dell'attenzione (Botvinick et al., 2004). Le FE dipendono anche dall'integrità dei circuiti frontostriatali, costituiti da connessioni reciproche tra corteccia prefrontale, gangli della base e talamo (Aron & Poldrack, 2006). Alterazioni a questi sistemi possono determinare deficit esecutivi analoghi a quelli dovuti a lesioni delle strutture prefrontali (Menon & D'Esposito, 2022). Nel complesso, le evidenze in letteratura suggeriscono che le funzioni esecutive siano il prodotto dell'interazione tra sistemi cerebrali specializzati e meccanismi di controllo condivisi (Friedman & Miyake, 2017; Miyake et al., 2000).

Esempi di misure psicologiche relative all'inibizione includono: lo Stroop Test, il Flanker test, i compiti antisaccadici, i compiti Go/No go. Tutti questi compiti richiedono al soggetto di inibire una risposta automatica resistendo a interferenze provenienti da stimoli irrilevanti,

mantenere l'attenzione sull'obiettivo del compito ed esercitare un controllo cognitivo top-down sul comportamento (Diamond, 2013). In particolare, lo Stroop Test misura la capacità di inibire la lettura automatica della parola per nominare il colore dell'inchiostro, il Flanker Task valuta la capacità di ignorare stimoli distraenti e focalizzarsi sullo stimolo centrale, i compiti antisaccadici misurano la capacità di inibire il riflesso automatico di guardare uno stimolo saliente e dirigere volontariamente lo sguardo nella direzione opposta, il Go/No go Task valuta l'inibizione di una risposta motoria (Diamond, 2013). La memoria di lavoro è uno spazio di lavoro che conserva informazioni online durante l'esecuzione di altre funzioni cognitive e viene solitamente testata tramite il n-back task, ovvero un test nel quale alla presentazione di una serie di stimoli i soggetti devono indicare se lo stimolo attuale corrisponde a quello apparso in precedenza nella serie (Cristofori et al., 2019). Infine, la flessibilità cognitiva consente di adattarsi ai cambiamenti ambientali, di generare nuove idee che stimolano l'innovazione e la risoluzione di problemi e di passare da un compito all'altro. Questo ultimo aspetto è solitamente studiato attraverso Wisconsin Card Sorting Test, che consiste nell'individuazione di un criterio di classificazione di alcune carte attraverso la ricezione di feedback positivi o negativi. Questo test richiede competenze come concettualizzare i criteri di ordinamento, formulare ipotesi sui criteri, monitorare le prestazioni e utilizzare il feedback per modificare la strategia una volta che la regola è cambiata (Cristofori et al., 2019). Lo studio delle alterazioni delle FE nei pazienti affetti da SM risulta essere di particolare interesse, in quanto implica un livello di alterazione comportamentale con ricadute sulla qualità di vita e nel grado di indipendenza della persona nella vita di tutti i giorni. Nel corso della malattia, i pazienti affetti da SM possono infatti riscontrare sintomi cognitivi riconducibili soprattutto ad un rallentamento nella velocità di elaborazione delle informazioni (Chiaravalloti & DeLuca, 2008). A causa della natura neurodegenerativa della malattia, si aggiungono marcate difficoltà nella pianificazione di compiti complessi, ridotta flessibilità cognitiva davanti alle novità e deficit nel multitasking dovuti al sovraccarico della memoria di lavoro (Guimarães & Sá, 2012; Wajda et al., 2013). Risulta danneggiato anche il controllo dell'attenzione, che si traduce nei pazienti in un'elevata distraibilità e in alterazioni della capacità inibitoria (Chiaravalloti & DeLuca, 2008). Benché tali alterazioni siano state riportate in un ampio numero di studi, affiancate anche da indagini sulle rispettive alterazioni a livello neurale, la letteratura manca di una revisione esaustiva su tale argomento.

1.3 Obiettivi dello studio

Questa tesi ha come obiettivo l'analisi della letteratura riguardante lo studio dei deficit delle FE nei pazienti affetti da SM. In particolare, si focalizza sulle difficoltà che questi ultimi possono riscontrare nello svolgimento di compiti che coinvolgono controllo cognitivo e inibizione. La demielinizzazione causata dalla SM determina un rallentamento diffuso delle funzioni neurologiche (Lubetzki, 2014), il che si può tradurre non solo in una ridotta velocità e coordinazione a livello motorio, ma anche in una possibile minore prontezza nei processi cognitivi, comprese le funzioni inibitorie. Indagare questi aspetti legati alla patologia aiuta a comprendere l'impatto che la malattia ha nella vita quotidiana, può agevolare il processo diagnostico e può orientare la ricerca nella creazione di percorsi riabilitativi mirati.

2. Materiali e Metodi

Ai fini della ricerca sono stati consultati i database PubMed e Scopus. L'analisi del materiale bibliografico è stata svolta nel periodo compreso tra Novembre 2025 a Febbraio 2026.

Al fine di focalizzare la ricerca bibliografica su di una letteratura relativamente recente si sono voluti considerare esclusivamente articoli pubblicati nell'ultima decade tra il 2015 e il 2025.

Tramite l'ausilio dei fattori Booleani, la ricerca in letteratura è stata svolta facendo uso delle seguenti parole chiavi: "Multiple Sclerosis AND executive function", "Multiple Sclerosis AND cognitive control", "Multiple Sclerosis AND inhibitory control".

2.1 Criteri di inclusione ed esclusione

In questa tesi i criteri di eleggibilità sono stati stabiliti sulla base di parametri di inclusione ed esclusione relativi a: anno di pubblicazione, tipo di studio, popolazione clinica e tipologia di funzioni esecutive indagate. In particolar modo, la presente revisione della letteratura applica i seguenti criteri di inclusione:

- a) articoli, in lingua inglese, pubblicati tra il 2015 e il 2025;
- b) articoli basati su studi osservazionali, sperimentali, cross-sectional, longitudinali e comparativi;
- c) articoli che trattano di pazienti non pediatrici affetti da SM. Al riguardo, sono state prese in considerazione tutte le forme di SM: Relapsing Remitting Multiple Sclerosis (RRMS), Primary Progressive Multiple Sclerosis (PPMS), Secondary Progressive

Multiple Sclerosis (SPMS), Benign Multiple Sclerosis (BMS), Clinically Isolated Syndrome (CIS);

d) articoli che indagano inibizione e controllo cognitivo.

I criteri di esclusione applicati agli articoli comprendono, invece:

- a) altre forme di pubblicazione o articoli in lingua diversa dall'inglese, antecedenti al 2015;
- b) articoli basati su studi descrittivi;
- c) articoli che coinvolgono una popolazione pediatrica e che non trattano di SM;
- d) articoli che non indagano le funzioni esecutive o che trattano di altri aspetti di queste ultime al di fuori di inibizione e controllo cognitivo.

2.2 Strategie di ricerca

Da una prima indagine di ricerca tramite i termini “Multiple Sclerosis AND executive function” sul database Pubmed, sono risultati un totale di 137 articoli. Lo stesso processo di ricerca è stato applicato al database Scopus, ottenendo così altri 850 articoli. Tuttavia, 111 di questi ultimi erano duplicati comuni presenti in entrambi i database.

Per mezzo dei termini “Multiple Sclerosis AND inhibitory control”, si sono ottenuti 5 articoli dal database Pubmed, e 38 articoli dal database Scopus, di cui 4 in comune. Tramite i termini “Multiple Sclerosis AND cognitive control”, sono stati isolati 12 articoli sul database Pubmed, e 28 sul database Scopus, di cui 11 in comune.

2.3 Processo di selezione

I risultati ottenuti dalle indagini sui database Pubmed e Scopus sono stati importati sul software Zotero per l'identificazione di duplicati e organizzazione e analisi dei dati. Eventuali review sistematiche della letteratura, metanalisi e capitoli di libri emersi durante la ricerca sono stati esclusi durante le prime fasi di selezione. Inoltre, numerosi articoli sono stati scartati poiché non propriamente focalizzati sulla SM (n=11) o sulle funzioni esecutive di interesse (n=17). Altri articoli, incentrati maggiormente sulle disfunzionalità motorie, cognizione sociale, stress, depressione e ansia, sono stati a loro volta estromessi (n=17). Il processo di selezione degli articoli è riassunto nello schema PRISMA (vedi Figura 1).

2.4 Estrazione dei dati e valutazione del bias

Alla fine del processo di selezione, 25 articoli sono stati considerati idonei, in base ai criteri di inclusione ed esclusione sopra citati. Le informazioni principali quali “autori”, “data di

pubblicazione”, “tipologia di SM”, “età dei partecipanti”, “tipo di studio”, “alterazioni delle FE”, “altri risultati di rilievo”, sono state estrapolate dai singoli articoli ed organizzati in tabella (vedi Tabella 1 e Tabella 2) al fine di ottenere una chiara visione riassuntiva e comparativa degli articoli considerati.

Il rischio di bias è stato valutato per mezzo della scala AXIS (Downes et al., 2016). Questa scala valuta la qualità metodologica degli articoli sulla base di tre dimensioni principali: la qualità metodologica, il rischio di bias e la qualità del reporting. In particolare, analizza la chiarezza degli obiettivi di ricerca, l'adeguatezza del disegno sperimentale, la definizione dei criteri di inclusione ed esclusione, la rappresentatività e la dimensione del campione e la validità e l'affidabilità delle misure utilizzate. Inoltre, considera la presenza di potenziali fonti di bias, come errori di selezione dei partecipanti o di misurazione delle variabili. Infine, valuta la completezza e la trasparenza delle informazioni riportate nello studio, esaminando la descrizione dei metodi, dei risultati, delle analisi statistiche e dei limiti della ricerca.

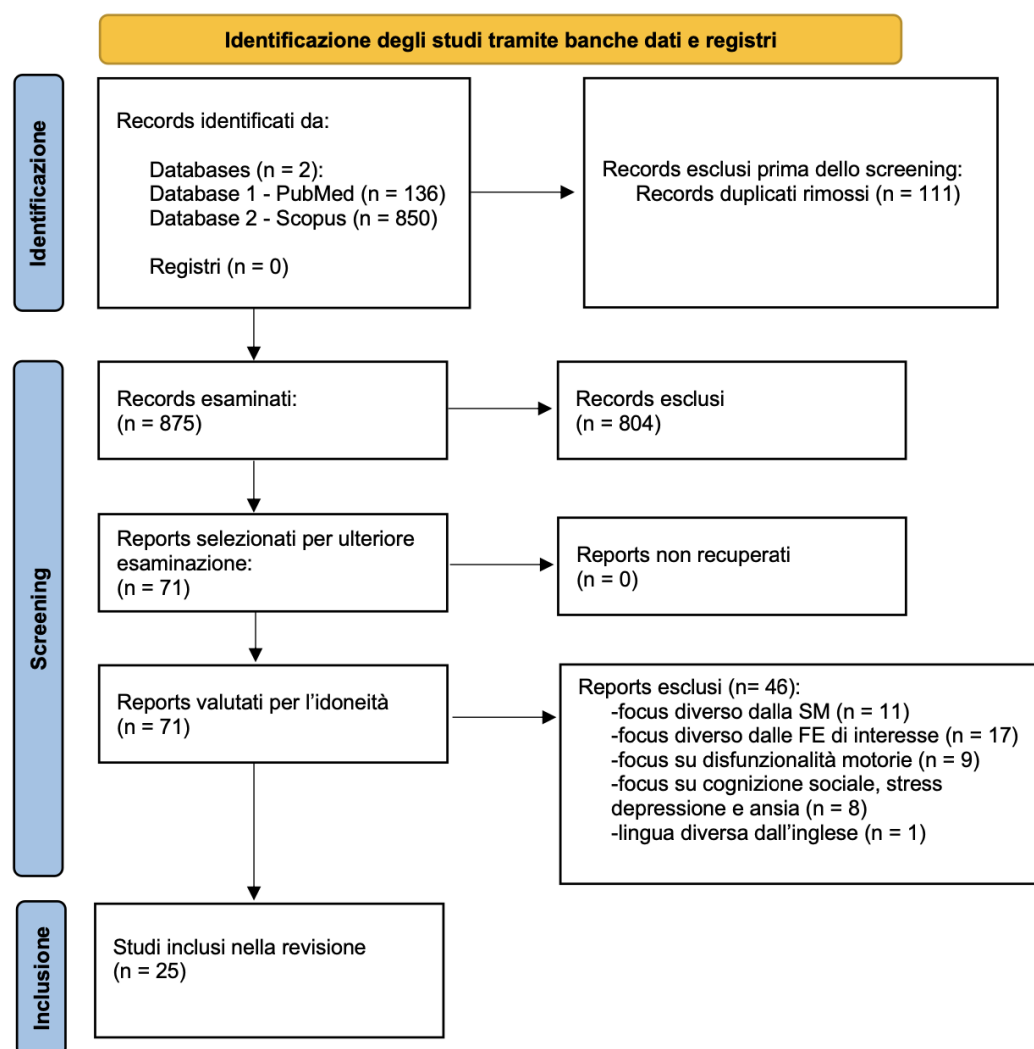


Figura 1. Diagramma PRISMA del processo di selezione degli articoli considerati nella revisione.

3. Risultati

A seguito della ricerca bibliografica condotta, sono stati identificati 25 studi che trattano di controllo cognitivo e inibizione in pazienti affetti da SM. Per la maggior parte, si tratta di studi osservazionali il cui obiettivo è di monitorare eventuali compromissioni delle funzioni esecutive in pazienti affetti da SM. Al fine di questa revisione, ci siamo focalizzati sul controllo cognitivo e inibizione, estraendo informazioni riguardanti la valutazione neuropsicologica. La Tabella 1 riporta le principali caratteristiche metodologiche e demografiche degli studi presi in esame.

3.1 Caratteristiche degli studi

Sono stati individuati n=3 studi sperimentali e n=22 studi osservazionali, di cui n=5 studi longitudinali, n=19 studi cross-sectional e n=1 studi cross-over. La maggioranza degli studi effettua un'indagine comparativa tra pazienti con SM e soggetti sani (n=17), o tra varie forme di SM (n=7). Le tipologie di SM considerate sono varie, tuttavia, un maggior numero di studi comprende pazienti affetti da RRMS (n=17). Le età medie dei pazienti riportate negli studi analizzati coprono un ampio range, includendo soggetti dalla prima età adulta fino all'età avanzata. Le principali caratteristiche degli studi presi in esame sono riportati in Tabella 1 e graficamente in Figura 2.

Tabella 1. Caratteristiche metodologiche e demografiche degli studi

Autori e anno	Tipo studio		Tipologia SM	Età controlli sani (media e DS)	Età pazienti SM (media e DS)
Akbariana et al. 2025	osservazionale	cross-sectional, comparativo	non specificato	47 (± 12)	47.85 (± 10.64)
Anderson et al. 2023	osservazionale	longitudinale, comparativo	RRMS + CIS	33.0 (± 8.1)	34.3 (± 7.6)
Beste et al. 2018	osservazionale	cross-sectional, comparativo	RRMS + SPMS	29.52 (± 5.89)	39.76 (± 12.29)
Cabib et al. 2016	osservazionale	cross-sectional, comparativo	RRMS	35.2 (± 8.0)	37.0 (± 7.0)
Cehelyka et al. 2019	osservazionale	cross-sectional	RRMS + SPMS	/	42.95 (± 9.75)

Clough et al. 2015	osservazionale	cross-sectional, comparativo	CIS; CDMS	35.64 (± 10.42)	34.6 (± 8.25); 40.22 (± 11.62)
Covey et al. 2016	osservazionale	cross-sectional, comparativo	RRMS + SPMS + PPMS	27.40 (± 4.58)	34.73 (± 8.34)
Dobryakova et al. 2016	osservazionale	cross-sectional, comparativo	RRMS; BMS; SPMS	38.1 (± 13.5)	37.4 (± 9.8); 41.2 (± 5.8); 46.1 (± 9.9)
Dobryakova et al. 2017	osservazionale	cross-sectional, comparativo	PPMS	46.3 (± 11.8)	50.5 (± 11.3)
Erani et al. 2022	osservazionale	cross-sectional	non specificato	/	47.4 (± 9.83)
Marchesi et al. 2021	osservazionale	cross-sectional, comparativo	RRMS + PMS	41.6 (± 10.4)	44.1 (± 10.7)
Migliore et al. 2018	osservazionale	cross-sectional, comparativo	RRMS	42.8 (± 10.2)	42.3 (± 9.4)
Pennington et al. 2024	osservazionale	cross-sectional, comparativo	non specificato	39.49 (± 12.47)	39.66 (± 12.57)
Raimo et al. 2016	osservazionale	cross-sectional, comparativo	RRMS	/	42.38 (± 10.57)
Raimo et al. 2020	osservazionale	longitudinale	RRMS	/	vedi Raimo et al. 2016
Raimo et al. 2022	osservazionale	longitudinale	RRMS	/	vedi Raimo et al. 2016
Sandroff et al. 2015	osservazionale	cross-sectional, comparativo	non specificato	42.9 (± 10.0)	44.0 (± 7.8)
Sandroff et al. 2015	osservazionale	cross-sectional, comparativo	non specificato	42.9 (± 10.0)	44.0 (± 7.8)
Sandroff et al. 2016	sperimentale	cross-over, randomizzato	RRMS	/	40.2 (± 8.7)
Schmalbrock et al. 2016	osservazionale	cross-sectional	RRMS	/	30-60
Simani et al. 2022	sperimentale	longitudinale	RRMS	/	18-50
Simani et al. 2025	osservazionale	cross-sectional, comparativo	RRMS	32.85 (± 9.19)	34.07 (± 7.69)
Ternes et al. 2018	osservazionale	cross-sectional, comparativo	RRMS	40.28 (± 11.37)	46.43 (± 9.92)
Ternes et al. 2019	osservazionale	cross-sectional, comparativo	RRMS	40.28 (± 11.37)	42.34 (± 9.45)

Turtola et al. 2021	sperimentale	longitudinale	non specificato	/	20-50
------------------------	--------------	---------------	--------------------	---	-------

RRMS= Relapsing Remitting Multiple Sclerosis; SPMS= Secondary Progressive Multiple Sclerosis; PPMS= Primary Progressive Multiple Sclerosis; BMS= Benign Multiple Sclerosis; CIS= Clinically Isolated Syndrome; CDMS= Clinically Definite Multiple Sclerosis

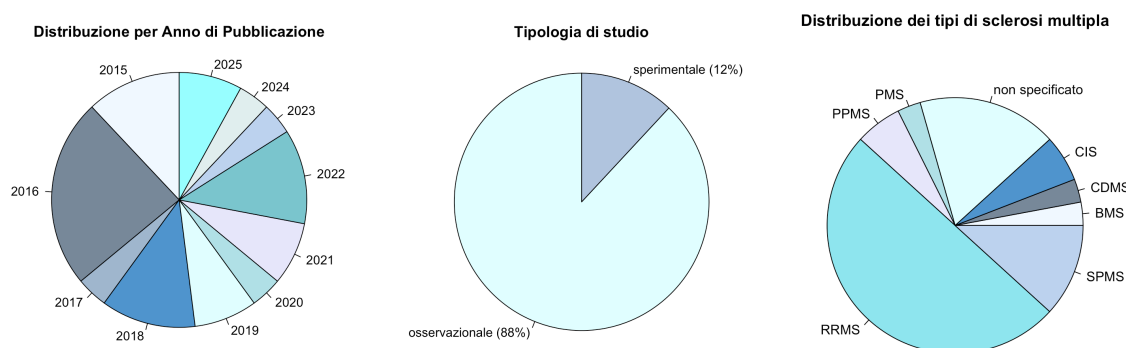


Figura 2. Grafici su distribuzione degli studi negli anni, tipologia di studio e tipologia di sclerosi considerata.

3.2 Alterazioni delle funzioni esecutive

Sulla base degli articoli esaminati, i risultati sembrano identificare la presenza di deficit significativi delle FE. Nello specifico, controllo cognitivo ed inibizione si confermano essere elementi rilevanti dal punto di vista dell'impairment clinico nella patologia. La maggior parte degli studi (n=15) ricorre ai compiti Stroop e/o Flanker al fine di monitorare controllo cognitivo e capacità di inibizione della risposta. Questi studi riportano una difficoltà dei pazienti con SM nel sopprimere le risposte automatiche inappropriate: una scarsa accuratezza nel compito Stroop è un indice di deficit nei processi di soppressione dell'interferenza; mentre un rallentamento della risposta nel compito Flanker si associa ad una compromissione a livello di regolazione e filtraggio delle informazioni irrilevanti (Schmalbrock et al., 2016).

In particolare, uno studio condotto da Dobryakova et al. (2016) confronta le prestazioni al compito Stroop di diversi tipi di pazienti con SM. L'accuratezza dei pazienti con SPMS risulta significativamente deficitaria nelle prove congruenti e incongruenti rispetto ai partecipanti sani. Rispetto ai pazienti RRMS l'accuratezza dei pazienti SPMS risulta peggiore solo nelle prove incongruenti. Non sono state riscontrate differenze di accuratezza tra i gruppi SPMS e BMS e tra i gruppi RRMS e BMS. Per quanto concerne i tempi di reazione (RT), il gruppo SPMS mostrava RT più lenti nelle prove incongruenti e congruenti rispetto al gruppo RRMS. Rispetto al gruppo BMS i pazienti SPMS appaiono rallentati solo nelle prove incongruenti. I gruppi

RRMS e BMS risultavano significativamente più lenti solo rispetto ai partecipanti sani. Questi risultati suggeriscono che l'entità dei deficit nelle prestazioni in termini di accuratezza e tempi di reazione varia tra le diverse forme di SM (Dobryakova et al., 2016). Gli autori di questo studio ipotizzano che con l'aumentare della durata della malattia, alcuni meccanismi compensatori possano risultare maladattivi causando i deficit di accuratezza e dei RT osservati nei pazienti (vedi paragrafo 3.3 correlati anatomici).

Per quanto concerne la prestazione dei pazienti con SM al test di Flanker, gli studi di Sandroff, et al. (2015, 2016) rappresentano dei casi esemplificativi in letteratura. In particolare, dimostrano la presenza di una dissociazione tra RT e accuratezza nelle prestazioni dei partecipanti che porta gli autori ad interpretare i deficit del controllo inibitorio come conseguenza di un rallentamento cognitivo piuttosto che di una difficoltà nell'accuratezza della risposta (Sandroff et al., 2016).

Al di là dei compiti Stroop e Flanker, diversi altri studi impiegano test alternativi ma sempre indirizzati a valutare i processi inibitori, confermando la presenza di deficit nell'inibizione della risposta nei pazienti con SM. Esempi di questi test alternativi sono i) il compito Go/No go, utilizzato per monitorare il controllo degli impulsi comportamentali, ii) il compito di antisaccade, che consente di valutare il controllo inibitorio oculomotorio, ed iii) il test dei tempi di reazione, utile per misurare la velocità di elaborazione delle informazioni e l'efficienza dei processi percettivo-decisionali. Dalla letteratura presa in esame, la performance a tutti e tre i tipi di test risulta deficitaria nei pazienti con SM, i quali sembrano possedere una scarsa abilità nel controllo dell'azione rispetto ai partecipanti sani (Ternes et al., 2019a), una ridotta capacità di inibizione delle risposte oculomotorie automatiche (Ternes et al., 2019a) ed in generale un rallentamento dei tempi di reazione nei pazienti rispetto ai partecipanti sani (Cabib et al., 2016). Le abilità di controllo cognitivo dei pazienti con SM vengono testate tramite un'ulteriore serie di test focalizzati su flessibilità e alternanza. Tra questi, emerge il Trial Making Test (TMT), che misura in parte attenzione e velocità di elaborazione (-A) ed in parte la flessibilità cognitiva (-B). In questo compito i pazienti, rispetto ai controlli sani, mostrano punteggi sottosoglia in particolar modo in relazione al TMT-B (Erani et al., 2022). Ulteriori evidenze a sostegno di alterazione nella flessibilità cognitiva dei pazienti emergono da studi che hanno impiegato il Wisconsin Card Sorting Test (WCST), utile per valutare le abilità di adattamento e i processi inibitori in presenza di cambiamenti nelle regole. Come per il TMT-B, anche al WCST i pazienti mostrano una ridotta capacità di disimpegno dal compito precedentemente appreso e quindi di modificare la propria risposta comportamentale al cambiare delle regole (Marchesi et al., 2021). Per gli stessi meccanismi, anche l'esecuzione nei compiti switching risulta alterata,

i quali testano l'abilità di passaggio tra un susseguirsi di compiti, a conferma che i pazienti mostrano difficoltà nel controllo esecutivo (Migliore et al., 2018). La rigidità che caratterizza i risultati dei test dei pazienti con SM si associa quindi ad una difficoltà nell'abbandono del setting cognitivo precedente e porta conseguentemente ad una generalizzata riduzione della velocità e dell'efficienza del controllo esecutivo. Molti studi, infatti, riportano evidenze di un rallentamento dei tempi di reazione nei pazienti con SM rispetto ai soggetti sani, oltre a registrare un maggior numero di errori nei test neuropsicologici somministrati (Beste et al., 2018; Covey et al., 2016; Dobryakova et al., 2016; Sandroff et al., 2016; Sandroff, Hillman, et al., 2015). Queste anomalie nella velocità di esecuzione e accuratezza si osservano in particolar modo nei compiti di controllo inibitorio e flessibilità cognitiva, benché sembrino estendersi anche ad attenzione sostenuta e memoria di lavoro (Pennington et al., 2024).

La Tabella 2 riporta i principali risultati estrapolati dai vari studi.

3.3 Correlati neuroanatomici

Un totale di n= 6 studi compie indagini di risonanza magnetica strutturale (MRI) e/o funzionale (fMRI) al fine di osservare caratteristiche anatomiche e livelli di attivazione nei pazienti con SM durante lo svolgimento dei compiti esecutivi.

Tutti gli studi considerati, basati su indagini MRI, descrivono la SM come una malattia da disconnessione, caratterizzata da danni legati alla connettività cerebrale. Uno di questi studi in particolare effettua un confronto tra diverse tipologie di SM da un punto di vista cognitivo e strutturale (Dobryakova et al., 2016). I risultati mostrano un volume cerebrale totale inferiore nei pazienti con BMS e SPMS rispetto ai controlli sani. I pazienti con SPMS presentano a loro volta un volume totale cerebrale inferiore rispetto ai pazienti RRMS. Da un punto di vista funzionale, le alterazioni strutturali sembrano ripercuotersi anche in alterazioni della rete cerebrale. In particolare, viene riportato un indebolimento delle connessioni nelle aree frontali e parietali rispetto ai controlli sani accompagnate da un'iperconnettività compensatoria disadattiva, soprattutto in individui con BMS (Dobryakova et al., 2016).

In maggiore dettaglio, la totalità dei pazienti con SM in questo studio mostrava una ridotta connessione tra il nucleo caudato sinistro e la corteccia cingolata anteriore destra (dACC), e tra la corteccia prefrontale dorsolaterale (DLPFC) e la dACC; le quali sono strutture anatomiche coinvolte nei processi di controllo cognitivo e monitoraggio del conflitto (Dobryakova et al., 2016) che potrebbero quindi spiegare i deficit cognitivi sopra riportati (cfr paragrafo 3.2). Nello stesso studio, Dobryakova et al. (2016) hanno anche osservato che pazienti con BMS e SPMS presentavano una maggiore connettività in alcune regioni frontali e parietali, specialmente tra

la corteccia parietale posteriore (PCC), il lobulo parietale posteriore (PPL) sinistro e l'insula sinistra, così come tra la corteccia prefrontale ventromediale (VMPFC) sinistra e la corteccia prefrontale dorsolaterale (DLPFC) sinistra. Il gruppo SPMS, rispetto al gruppo BMS, presentava un rafforzamento ancora maggiore tra l'insula destra e sinistra e tra regioni parietali posteriori. Per contro, i pazienti con RRMS mostravano solo un lieve aumento della connettività, principalmente nell'emisfero sinistro. Vista la correlazione negativa tra alterazioni funzionali e performance cognitiva al compito Stroop in pazienti con SPMS, ma non in pazienti con RRMS, gli autori hanno dedotto che, con l'aumentare della durata della malattia, l'aumento di connettività possa diventare disadattivo e portare a deficit sia nell'accuratezza che nei tempi di reazione (Dobryakova et al., 2016).

È interessante osservare che lo stesso gruppo di ricerca ha poi effettuato un'ulteriore indagine su pazienti affetti da PPMS ad un anno di distanza (Dobryakova et al., 2017). Ancora una volta, gli autori osservano una dominanza dell'emisfero sinistro durante lo svolgimento del compito Stroop, legata alla presenza di una maggiore attività nei pazienti rispetto ai controlli sani. In particolare, si osserva un'aumentata attività del DLPFC sinistro, implicato in numerosi processi esecutivi come memoria di lavoro, pianificazione e integrazione dell'informazione (Dobryakova et al., 2017) che sembra emergere al fine di compensare l'iperattività della corteccia VMPFC. Tuttavia, i pazienti mantengono prestazioni deficitarie dal punto di vista dell'accuratezza rispetto ai controlli sani, a conferma della natura maladattiva dell'iperconnettività al progredire della malattia.

L'osservazione che la SM sia caratterizzata da alterazioni funzionali del network cerebrale viene confermata anche da altri studi, riportanti alterazioni in vari network quali il network della memoria di lavoro (WMN), il network del controllo esecutivo (ECN), il network del default mode (DMN) ed il network della salienza (SN) (Marchesi et al., 2021). In particolare, gli autori riportano una scarsa attivazione a livello del precuneo, corteccia cingolata anteriore e lobi frontali, ma un'iperattivazione a livello delle aree frontoparietali simile agli studi di Dobryakova et al. (2016, 2017). Poiché lo studio di Marchesi et al. (2021) utilizza anche dati di risonanza magnetica con tensore di diffusione (DTI), gli autori hanno potuto analizzare anche il livello di alterazione nelle connessioni strutturali del cervello. In particolare, la ridotta integrità strutturale a livello di corpo calloso e peduncolo cerebellare superiore viene riportata correlare con peggiori prestazioni esecutive nel WCST (Marchesi et al., 2021).

In un altro studio DTI, Cabib et al., (2016) hanno investigato la correlazione che sussiste tra risposte motorie e lesioni della sostanza bianca nel corpo calloso e tronco encefalico. Nei pazienti con tempi di reazione più rallentati sono state identificate alterazioni strutturali a

livello del corpo calloso a cui si associa un volume ridotto del tronco encefalico, segno di atrofia (Cabib et al., 2016). Altri pattern di atrofia sembrano interessare i lobi frontali e i gangli della base, strutture sottocorticali funzionali al controllo e alla modulazione del comportamento motorio e cognitivo (Ternes et al., 2019b). Anche in questo studio, viene riportata una maggiore atrofia della sostanza bianca nelle aree frontali, causando un indebolimento dell'integrità strutturale del cervello, che correla fortemente con un maggior numero di errori nei compiti di antisaccade (Ternes et al., 2019b). Al contrario, il volume dei gangli non risulta correlato alle prestazioni dei compiti antisaccadici (Ternes et al., 2019b). Tuttavia, indagini più approfondite sulle alterazioni dei gangli della base nella SM sembrano rivelarne il coinvolgimento in aspetti sia cognitivi che motori. Ad esempio, l'uso della mappatura quantitativa della suscettibilità (QSM) per rilevare diminuzione di mielina e accumulo di ferro nei gangli ha portato Schmalbrock et al. (2016) ad attribuire un ruolo di biomarcatore del declino cognitivo al caudato e putamen anteriore, mentre le difficoltà nel movimento sembrano essere maggiormente imputabili a lesioni del putamen posteriore. La QSM sembra, inoltre, essere molto sensibile a cambiamenti legati alla cognizione in relazione al compito Flanker, ma sorprendentemente non allo Stroop (Schmalbrock et al., 2016).

3.4 Correlati elettrofisiologici

Tra gli studi presi in esame, solamente n=2 studi monitorano l'attività elettrica cerebrale attraverso l'elettroencefalogramma (EEG) o la magnetoencefalografia (MEG).

Per quanto riguarda lo studio EEG, Covey et al. (2016) indagano i potenziali evento relati (ERP) in pazienti con SM e controlli sani in relazione al test di Flanker (Covey et al., 2016). Dai risultati si nota un rallentamento generalizzato dell'elaborazione delle informazioni a partire dalle fasi più precoci del controllo cognitivo. In maggior dettaglio, la componente P1, che misura l'attenzione precoce, e la componente P2, che misura attenzione e valutazione, presentano una latenza prolungata nei pazienti con SM rispetto ai controlli. Questo si osserva in particolare di fronte a stimoli incongruenti o forti distrattori, i quali sono processati più lentamente e con maggiore difficoltà. Il monitoraggio del conflitto, misurato tramite la componente N2, risulta anch'esso rallentato per quanto l'ampiezza del segnale sia simile tra pazienti con SM e partecipanti sani. Il conflitto viene quindi rilevato, ma più lentamente nei pazienti rispetto ai sani. La componente P3, elicitata da stimoli rilevanti e nuovi, rispetto ai controlli sani risulta attenuata in ampiezza nei pazienti con SM in presenza di stimoli Go, mentre aumenta in ampiezza di fronte a stimoli No go. L'aumento dell'ampiezza P3 No go potrebbe riflettere la necessità di un maggiore reclutamento di risorse inibitorie, funzionale ad

una sorta di compensazione. Inoltre, anche la latenza P3 risulta ritardata nei pazienti con SM rispetto ai soggetti di controllo sani, in tutte le condizioni, suggerendo la presenza di un rallentamento nella valutazione dello stimolo e/o nel controllo inibitorio. Infine, lo studio compie un'indagine esplorativa sul possibile ruolo della componente PNp, complesso positivo-negativo precoce antecedente a P1, in quanto potenziale marcatore precoce della disfunzione dei processi di priming nei pazienti con SM. I risultati mostrano che le componenti positive e negative di questo complesso sembrano essere visibilmente attenuate nel gruppo SM (Covey et al., 2016).

Per quanto riguarda l'utilizzo della MEG, una ricerca si focalizza sullo studio dello spettro di potenza del segnale tramite l'analisi della cosiddetta pendenza $1/f$, la quale si ritiene che rifletta l'equilibrio tra eccitazione e inibizione neuronale (Akbarian et al., 2025). Una pendenza più ripida indica solitamente una maggiore attività inibitoria, mentre una pendenza più piatta indica una maggiore attività eccitatoria. Ai partecipanti veniva somministrato un compito oddball uditivo e un compito di memoria di lavoro n-back. Akbarian et al. (2025) osservano un aumento della pendenza $1/f$ in risposta ad ogni stimolo. Gli autori ipotizzano che questa variazione sia funzionale a bloccare ogni attività in corso per facilitare l'elaborazione del nuovo stimolo. Tuttavia, stimoli "non standard", come stimoli target e distrattori, sembrano produrre un aumento della pendenza $1/f$ ancora più pronunciato. Gli autori ipotizzano che una risposta inibitoria efficace supporti la cognizione, in quanto una maggiore pendenza $1/f$ si associa a migliori prestazioni nei compiti di memoria visuospatiale.

A differenza dei partecipanti sani, i pazienti con SM hanno mostrato un minore aumento della pendenza $1/f$ in risposta ai distrattori rispetto ai target, indicando una carenza di inibizione fasica. Questa attenuazione evidenzia le alterazioni nei processi neurali inibitori alla base dei deficit cognitivi legati alla patologia. La pendenza aperiodica $1/f$ risulta essere, quindi, un marcatore sensibile al controllo cognitivo e all'equilibrio tra eccitazione/inibizione nei pazienti con SM (Akbarian et al., 2025).

3.5 Funzionamento socio-emotivo

Alcuni tra gli studi considerati ($n = 5$) si focalizzano su specifiche componenti del funzionamento socio-emotivo come depressione, apatia e social cognition, in relazione ai deficit esecutivi nei pazienti con SM. In questo senso, sembrano essere state identificate determinate correlazioni tra questi elementi e difficoltà nell'inibizione e nel controllo cognitivo.

Una serie di studi (n= 3), condotti dalla stessa equipe di ricerca, dimostra come l'apatia sia una sindrome disesecutiva, un sintomo capace di predire il declino cognitivo nella SM a differenza dei sintomi depressivi (Raimo et al., 2016, 2020, 2022). Il primo studio osservazionale (Raimo et al., 2016) evidenzia il rapporto di indipendenza che sussiste tra sintomi di apatia, associati a deficit esecutivi del controllo inibitorio, e depressione, non associata a deficit cognitivi significativi, in pazienti con SM. Lo stesso gruppo di ricerca (Raimo et al., 2020) conduce uno studio longitudinale breve di 2 anni. Dall'indagine condotta identificano nell'apatia un predittore cognitivo precoce, in particolare in relazione alle funzioni esecutive, al contrario della depressione. I pazienti con apatia pura presentano deficit nel controllo inibitorio e nella memoria di lavoro, e mostrano un peggioramento cognitivo nei 2 anni di follow-up. In un ulteriore studio longitudinale lungo di 4 anni (Raimo et al., 2022), i partecipanti con già presente apatia persistente e coloro che hanno sviluppato apatia, hanno mostrato scarsi livelli di controllo inibitorio e un aumento del declino delle funzioni esecutive durante il follow-up di 4 anni rispetto ai partecipanti che non avevano mai ricevuto la diagnosi di apatia. L'apatia potrebbe quindi rappresentare un marcatore precoce del declino cognitivo nella SM. Tutti e tre questi studi dimostrano l'utilità di una valutazione precoce dei livelli di apatia per guidare interventi riabilitativi e per il monitoraggio clinico. Il primo studio circoscrive l'apatia differenziandola dalla depressione (Raimo et al., 2016), il secondo studio dimostra la predittività del marker nel breve termine su minimi cambiamenti (Raimo et al., 2020), mentre l'ultimo studio conferma la robustezza del marker anche nel lungo termine su cambiamenti più evidenti (Raimo et al., 2022).

Anderson et al. (2023), al contrario degli studi precedenti, si concentrano esclusivamente sui sintomi depressivi e non effettua una differenziazione tra questi e l'apatia. Lo studio presenta un follow-up di 3 anni e registra una correlazione tra depressione e deficit del controllo esecutivo dell'attenzione, ovvero l'abilità di gestione dell'interferenza e di conflitti cognitivi. Sembra che nella SM la depressione colpisca specifici aspetti del funzionamento esecutivo, senza intaccare memoria o cognizione generale. Gli autori ipotizzano che una scarsa motivazione, generata dall'infiammazione della patologia, porti a un peggioramento nella prestazione in compiti percepiti come difficili, come ad esempio quelli di inibizione e conflitto. Quindi monitorare i sintomi di anedonia e intervenire sulla depressione potrebbe apportare miglioramenti al funzionamento esecutivo e portare benefici nella vita quotidiana dei pazienti (Anderson et al., 2023). Attraverso uno studio osservazionale Pennington et al. (2024) cercano di identificare la funzione esecutiva maggiormente coinvolta nelle difficoltà sociali dei pazienti con SM. I risultati dei test adibiti alla misurazione dell'inibizione della risposta, per quanto

deficitari, non risultano correlati alle abilità sociali nei pazienti affetti dalla patologia. Piuttosto, la memoria di lavoro sembra essere un elemento chiave in relazione alle problematiche sociali, intese come abilità nel riconoscimento delle emozioni e Teoria della Mente, rispetto ai partecipanti sani. Gli autori ipotizzano che la difficoltà di aggiornamento delle informazioni nella memoria di lavoro possa ostacolare la comprensione degli altri e causare un disagio sociale. Un training finalizzato a migliorare la memoria di lavoro potrebbe apportare benefici non solo alla cognizione ma anche alle abilità sociali (Pennington et al., 2024).

3.6 Interventi riabilitativi

Degli articoli selezionati $n=4$ di questi si interessano ad approfondire eventuali interventi di riabilitazione che possano agire sui deficit esecutivi.

Tutti gli studi sperimentali considerati si concentrano su aspetti riabilitativi e testano l'efficacia di alcune tecniche in relazione a una possibile riduzione dell'impairment nelle funzioni esecutive. Uno di questi studi sottopone i pazienti con SM a esercizi di camminata sul tapis roulant di varie intensità (Sandroff et al., 2016) e per mezzo del compito Flanker registra un abbassamento dei tempi di reazione, ma una percentuale di accuratezza invariata.

Anche uno degli studi osservazionali (Sandroff, Hillman, et al., 2015), ricorrendo nuovamente al compito Flanker, monitora l'associazione tra fitness e tempi di reazione, e rileva l'esistenza di possibili benefici legati ad un allenamento aerobico in un contesto di controllo inibitorio.

Simani et al. (2022) conducono uno studio sperimentale al fine di confrontare l'efficacia di tecniche di stimolazione cerebrale, accompagnate o meno da un training cognitivo, per monitorare eventuali miglioramenti al test IVA-2, utilizzato per misurare attenzione e controllo degli impulsi (Simani et al., 2022). I risultati mostrano un esito simile sia in assenza che in presenza del training cognitivo: vengono registrati dei miglioramenti nell'attenzione e nel controllo inibitorio immediatamente, a un mese e a tre mesi dal trattamento; tuttavia, gli effetti su alcune sottoscale sembrano scomparire dopo 12 settimane.

Un ulteriore studio sperimentale condotto da Turtola & Covey (2021) si focalizza su un training delle FE, in particolare legato alla Working Memory tramite il compito n-back. Dai risultati del Flanker test, i miglioramenti sembrano aver sconfinato anche in domini delle FE non allenati, come attenzione e controllo cognitivo (Turtola & Covey, 2021). La Tabella 2 riporta i principali risultati estrapolati dai vari studi

Tabella 2. Risultati principali

Autori e anno	Test FE	Alterazioni nel controllo cognitivo ed inibizione	Altri risultati
Akbariana et al. 2025	Oddball; N-back	È stata trovata una correlazione positiva tra la modulazione della slope e auditory Oddball e N-back visivo-verbale. I pazienti con SM riescono a mantenere un'inibizione di base, ma non riescono ad aumentarla quando la richiesta cognitiva cresce.	La pendenza 1/f risulta essere un biomarcatore neurofisiologico sensibile del controllo esecutivo nella SM. Durante l'esecuzione di compiti complessi, infatti, la pendenza risulta meno marcata nei pazienti rispetto ai controlli sani, riflettendo l'equilibrio tra eccitazione e inibizione neuronale.
Anderson et al. 2023	Stroop test	Al peggioramento dei sintomi depressivi corrisponde un peggioramento delle prestazioni nel compito Stroop. Al miglioramento dei sintomi depressivi corrisponde un minor deficit del funzionamento esecutivo.	La depressione nella SM sembra influenzare il controllo esecutivo e la capacità di gestire interferenze, conflitti e distrazioni. Intervenire sui sintomi depressivi potrebbe avere benefici cognitivi.
Beste et al. 2018	Dual task	Nel Dual-task l'accuratezza dei pazienti con SM peggiora all'aumentare della difficoltà, al contrario dei tempi di reazione rallentati, i quali tendono a rimanere stabili. Il paradigma PRP (periodo refrattario psicologico) potrebbe rappresentare uno strumento diagnostico sensibile per individuare deficit esecutivi nella SM.	/
Cabib et al. 2016	Reaction time	I pazienti con SM mostrano un ridotto controllo inibitorio motorio e una maggiore eccitabilità riflessa, sin dalle fasi iniziali della malattia.	Dall'indagine fMRI i meccanismi inibitori interemisferici risultano compromessi, danni a corpo calloso e strutture del tronco encefalico riducono il controllo e aumentano l'attivazione bilaterale indesiderata. Il deficit coinvolge i meccanismi di soppressione dell'attività non richiesta.

Cehelyka et al. 2019	BCNT (Blocked Cyclic Naming Task)	Nei pazienti con SM si è osservato un peggioramento della prestazione nel tempo durante compiti di controllo cognitivo, associato alla fatica soggettivamente percepita. Il BCNT potrebbe essere uno strumento utile alla valutazione dell'affaticamento legato al controllo cognitivo nei soggetti con SM.	/
Clough et al. 2015	OM (Ocular Motor inhibition task)	Tutti i gruppi di pazienti hanno commesso più errori rispetto ai controlli in tutti i compiti OM. La latenza delle saccadi aumenta con la durata della malattia. Le misure OM rappresentano un potenziale biomarcatore di progressione nella SM.	/
Covey et al. 2016	Flanker	Le interferenze del compito Flanker hanno influenzato entrambi i gruppi; tuttavia, i pazienti con SM hanno mostrato un rallentamento generalizzato nei trial Go.	Dall'analisi EEG nei pazienti con SM sono emerse alterazioni in più fasi del controllo cognitivo, soprattutto a livello di attenzione selettiva precoce (ritardo frontale di P1 e P2), filtraggio del conflitto (latenza aumentata di N2) e inibizione della risposta (latenza aumentata di P3).
Dobryakova et al. 2017	Stroop test	Pazienti con PPMS mostrano prestazioni anomale nel compito Stroop, suggerendo deficit del controllo cognitivo e l'uso di strategie alternative durante l'esecuzione.	Dall'analisi fMRI emerge che l'emisfero sinistro contribuisce in modo maggiore all'esecuzione del compito di Stroop.
Dobryakova et al. 2016	Stroop test	L'accuratezza dei pazienti con SPMS risulta sommariamente deficitaria e significativamente peggiore nelle prove congruenti rispetto ai pazienti con RRMS. Si osserva un rallentamento dei tempi di reazione in tutti i pazienti.	Dall'analisi fMRI tutti i fenotipi SM mostrano alterazioni del network di controllo cognitivo con indebolimento delle connessioni, iperconnettività, inversione della direzionalità e perdita di connessioni.

Erani et al. 2022	TMT; PASAT	Peggiori prestazioni al TMT-B sembrano essere associate a livelli di fatica più alti percepiti nei pazienti con SM. Lo switching sembra essere un fattore chiave associato alla fatica. Il TMT potrebbe essere uno strumento utile per valutare aspetti cognitivi legati alla fatica.	/
Marchesi et al. 2021	WCST (Wisconsin Card Sorting Test)	I pazienti con SM hanno ottenuto punteggi più bassi nel WCST, mostrando una connettività funzionale del resting state inferiore nel precuneo sinistro.	Dall'indagine fMRI danni microstrutturali a corpo calloso e peduncolo cerebellare superiore, insieme ad anomalie nella connettività funzionale durante resting state, possono indicare la presenza di deficit esecutivi nella SM.
Migliore et al. 2018	T-Switching	I deficit osservati nel Task-switching sembrano compromettere la velocità e l'efficienza del controllo esecutivo. I pazienti mostrano una ridotta capacità nel disimpegnarsi dal compito precedente.	/
Pennington et al. 2024	Stroop test; CSS (Color-Shape Switching Task); KTT (Keep Track Task)	Il gruppo SM mostra deficit a livello di memoria di lavoro e inibizione della risposta.	I deficit sociali potrebbero essere conseguenza di un'alterazione della memoria di lavoro, ma slegati dal deficit di inibizione della risposta.
Raimo et al. 2016	TMT; IML; Stroop test	Sintomi di apatia con o senza depressione si associano a deficit esecutivi, soprattutto a livello di controllo inibitorio. Pazienti affetti da depressione senza apatia non mostrano deficit esecutivi significativi.	Nella SM, l'apatia sembra essere un sintomo specifico associato a deficit esecutivi, i quali non vengono compromessi in contesti di depressione senza apatia.
Raimo et al. 2020	Stroop test	I pazienti affetti da SM con sintomi di apatia, senza depressione, ottengono punteggi inferiori nel compito Stroop rispetto ai pazienti senza apatia.	Sintomi di apatia potrebbero essere predittori di declino cognitivo nel tempo, specificatamente in riferimento all'inibizione della risposta.

Raimo et al. 2022	Stroop test; TMT (Trial Making Test); IML (Inverse Motor Learning Test)	Soggetti con apatia mostrano peggiori prestazioni a livello di controllo inibitorio e flessibilità cognitiva.	L'apatia sembra predire un peggioramento specifico delle funzioni esecutive, al contrario della depressione. L'apatia è un possibile segnale precoce di deterioramento frontale ed esecutivo.
Sandroff et al. 2015	Flanker; Dual-task	La SM non sembra compromettere il compito Dual-task; tuttavia, i pazienti hanno mostrato prestazioni deficitarie nel controllo inibitorio.	/
Sandroff et al. 2016	Flanker	Nei pazienti con RRMS il sistema esecutivo risulta efficiente seppur rallentato. Deficit del controllo inibitorio sono conseguenza di un rallentamento cognitivo piuttosto che di una difficoltà nell'accuratezza della risposta.	Intervento riabilitativo: l'esercizio di camminata sul tapis roulant può essere appropriato al fine di migliorare gli aspetti del controllo inibitorio correlati alla velocità. Tuttavia, potrebbe non essere efficace per migliorare gli aspetti legati all'accuratezza.
Sandroff, et al. 2015	Flanker	I soggetti con SM mostrano prestazioni significativamente più lente e meno accurate rispetto ai controlli. Individui con una minore preparazione fisica mostrano tempi di reazione più lunghi, ma non differenze nell'accuratezza.	Intervento riabilitativo: interventi di allenamento aerobico potrebbero apportare benefici nei tempi di reazione in contesti di paradigmi di controllo inibitorio nei soggetti con SM.
Schmalbrock et al. 2016	Flanker; Stroop test	I test cognitivi non correlano tra loro e si comportano in modo indipendente.	Le prestazioni nel compito Flanker correlano con la QSM (Quantitative Susceptibility Mapping) nel nucleo caudato e nel putamen anteriore. Questo suggerisce che l'attività dei gangli della base possa rivelare alterazioni tissutali implicate in compiti di controllo inibitorio.
Simani et al. 2022	IVA-2	Nei pazienti con SM si rilevano disfunzioni a livello dei circuiti esecutivi, come l'inibizione, in aggiunta ai deficit attentivi e di WM (Working Memory).	Intervento riabilitativo: stimolazione cerebrale e training cognitivo risultano essere interventi efficaci. I miglioramenti sono generalmente presenti fino a 3 mesi.

Simani et al. 2025	IVA-CPT (Visual and Auditory Continuous Performance Test)	I pazienti con SM hanno ottenuto punteggi significativamente più bassi in tutte le scale IVA-CPT rispetto ai controlli. Il deficit risulta più marcato nell'attenzione rispetto al controllo della risposta.	/
Ternes et al. 2018	Go/No go; Stroop test; Antisaccade	I pazienti con SM hanno mostrato prestazioni deficitarie nel compito antisaccade, una tendenza a peggiori prestazioni nel compito Stroop e nessuna differenza significativa nei compiti Go/No go.	/
Ternes et al. 2019	Antisaccade; Stroop test	I pazienti con SM hanno commesso più errori nel compito antisaccade e hanno mostrato una maggiore interferenza nel compito Stroop.	Dall'indagine fMRI un maggior numero di errori nel compito antisaccade è stato associato a minore volume della sostanza bianca frontale.
Turtola et al. 2021	Flanker; N-back	Il training n-back non migliora solo il compito allenato, ma produce cambiamenti anche su domini non allenati.	Intervento riabilitativo: il training della WM con n-back sembra migliorare attenzione e controllo cognitivo nei pazienti con SM; tuttavia, alcuni processi cognitivi più avanzati mostrano una plasticità ridotta rispetto ai controlli sani.

3.7 Rischio di bias

Il rischio di bias è stato valutato per mezzo della scala AXIS (Downes et al., 2016). Sulla base dell'analisi svolta, sono emerse alcune limitazioni degli studi presi in esame. In particolar modo, nessuno studio tra quelli considerati giustifica la grandezza del campione di partecipanti e non vengono adottate misure per individuare e classificare gli individui che non hanno acconsentito a partecipare alla ricerca, indice di un possibile bias nella selezione del campione. Inoltre, diversi articoli non definiscono con precisione la popolazione di riferimento per lo studio. Benché non sia necessariamente un limite, tre degli studi considerati (n=3) sono condotti su uno stesso gruppo di pazienti (Raimo et al., 2016, 2020, 2022) e di conseguenza rimane da verificare la generalizzabilità dei risultati riportati dagli autori. La Tabella 3 mostra una panoramica dei bias relativi a tutti gli studi selezionati.

Tabella 3. Valutazione del rischio di bias negli studi presi in esame.

	Intro	Metodi										Risultati					Discus sione		Altro		Punteggio finale
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	
Akbariana, et al. 2025																					
Anderson, et al. 2023																					
Beste, et al. 2018																					
Cabib, et al. 2016																					
Cehelyka, et al. 2019																					
Clough, et al. 2015																					
Covey, et al. 2016																					
Dobryakova, et al. 2016																					
Dobryakova, et al. 2017																					
Erani, et al. 2022																					
Marchesi, et al. 2021																					
Migliore, et al. 2018																					
Pennington, et al. 2024																					
Raimo, et al. 2016																					
Raimo, et al. 2020																					
Raimo, et al. 2022																					
Sandroff, et al.2015																					
Sandroff, et al. 2015																					
Sandroff, et al. 2016																					
Schmalbrock, et al. 2016																					
Simani, et al. 2022																					
Simani, et al. 2025																					
Ternes, et al. 2018																					
Ternes, et al. 2019																					
Turtola, et al. 2021																					

4. Discussione

Le evidenze emerse dalla letteratura delineano un quadro multicomponentiale del deficit esecutivo della SM che collega le manifestazioni comportamentali e neuropsicologiche ai rispettivi correlati neuroanatomici, strutturali, elettrofisiologici e socio-emotivi. In particolare, si conferma la centralità delle difficoltà nel controllo cognitivo, nell'inibizione della risposta e nella flessibilità cognitiva. A livello neurobiologico queste difficoltà si associano a lesioni della sostanza bianca che ostacolano la comunicazione tra network distanti (Chylińska et al., 2023). In particolare, l'atrofia della sostanza bianca cerebellare sembra essere visibile sin dalle primissime fasi cliniche della malattia (Ramasamy et al., 2009). Il coinvolgimento della sostanza grigia comprende la presenza di lesioni corticali e una progressiva atrofia di strutture profonde chiave, tra cui il talamo. La degenerazione di queste strutture determina una deafferentazione dei circuiti fronto-sottocorticali, i network neurologici primariamente responsabili del controllo cognitivo (Calabrese et al., 2009; Štecková et al., 2014).

La maggior parte degli studi presi in considerazione ricorre allo Stroop test e al Flanker test per valutare i livelli di compromissione del controllo cognitivo e dell'inibizione. I risultati rilevano prestazioni significativamente inferiori nei pazienti con SM rispetto ai controlli sani per quanto riguarda l'abilità di sopprimere informazioni interferenti e risposte automatiche (Covey et al., 2016; Dobryakova et al., 2016, 2017; Pennington et al., 2024; Sandroff, Benedict, et al., 2015; Ternes et al., 2019a, 2019b). Questi risultati mostrano come il deficit coinvolga sia la velocità di elaborazione, che la qualità del controllo cognitivo in condizioni di interferenza. Alcuni studi evidenziano una dissociazione tra tempi di reazione e accuratezza, suggerendo che i pazienti, pur riuscendo in alcuni casi a mantenere livelli di precisione comparabili ai controlli, lo facciano con una maggiore lentezza (Sandroff et al., 2016; Sandroff, Hillman, et al., 2015). Lo stretto legame tra accuratezza e tempi di reazione è stato evidenziato anche da altri studi presenti in letteratura. In particolare, le difficoltà osservate nei compiti di controllo cognitivo e flessibilità cognitiva sembrano riflettere non tanto un deficit esecutivo isolato, quanto più una generale riduzione dell'efficienza dei processi di elaborazione. Il rallentamento cognitivo sembra quindi contribuire in modo significativo alle prestazioni deficitarie rilevate nei compiti esecutivi (DeLuca et al., 2004; Drew et al., 2009; Kail, 1998; Leavitt et al., 2014).

Alcuni studi hanno utilizzato strumenti aggiuntivi per valutare le funzioni esecutive e la velocità di elaborazione nella sclerosi multipla, tra cui il WCST, il TMT e paradigmi di Task

Switching. Complessivamente, i risultati evidenziano prestazioni inferiori dei pazienti in questi compiti, indicando alterazioni delle funzioni esecutive, dell'attenzione e della velocità di elaborazione cognitiva (Erani et al., 2022; Marchesi et al., 2021; Migliore et al., 2018).

Sandroff et al. (2015) e Beste et al. (2018) hanno impiegato paradigmi di Dual task in pazienti con SM, osservando un'assenza di deficit marcati nelle condizioni a basso carico cognitivo. Se nelle condizioni più complesse i pazienti mostravano prestazioni significativamente inferiori ai controlli, nei compiti più semplici le performance risultavano comparabili a quelle dei soggetti sani (Beste et al., 2018). Un ulteriore elemento rilevante riguarda le differenze tra sottotipi di SM e le conseguenze della progressione della malattia. Lo studio comparativo tra forme cliniche differenti (RRMS, SPMS, BMS e PPMS) di Dobryakova et al. (2016) mostra un peggioramento delle prestazioni cognitive con l'aumentare della severità e della durata della malattia. In particolare, pazienti con PPMS tendono a presentare deficit più marcati sia nell'accuratezza che nei tempi di reazione rispetto ai pazienti con RRMS. Questo dato supporta l'ipotesi secondo cui il deterioramento cognitivo progressivo nella SM è influenzato dall'accumulo dei danni neurobiologici nel tempo e dall'inefficienza di meccanismi di compensazione (Dobryakova et al., 2016, 2017).

Ulteriori evidenze presenti in letteratura confermano le differenze cognitive tra i diversi fenotipi della SM osservate negli studi precedenti. I deficit delle FE tendono ad aumentare con la progressione della malattia, ma il rallentamento dei tempi di elaborazione e di reazione può manifestarsi già nelle fasi iniziali e peggiorare gradualmente nel tempo (Brochet & Ruet, 2019). Si riconfermano anche le evidenze di una maggiore prevalenza e gravità della compromissione cognitiva nelle forme progressive rispetto a quelle recidivanti-remittenti (Brochet & Ruet, 2019). Tuttavia, altri studi suggeriscono che le differenze cognitive osservate tra fenotipi della malattia potrebbero attribuirsi a fattori quali età del paziente e grado di disabilità fisica piuttosto che al sottotipo di malattia in sé (Ruano et al., 2017).

Alcuni studi tra quelli considerati indagano la neuroanatomia funzionale di questi meccanismi compensatori caratteristici della patologia in relazione ai deficit cognitivi. Dall'analisi fMRI dello studio di Dobryakova et al. (2016), emerge come i diversi fenotipi della SM condividano alterazioni funzionali del network di controllo cognitivo, come iperconnettività, indebolimento, perdita e cambiamenti nella direzionalità delle connessioni. L'iperconnettività consiste in un aumento della connettività funzionale come meccanismo adattivo di compensazione, attraverso il quale il cervello cerca di mantenere prestazioni cognitive adeguate nonostante la progressiva compromissione strutturale indotta dalla malattia (Pantano et al., 2006). Tuttavia, tale fenomeno si associa a prestazioni cognitive peggiori in particolare nei soggetti affetti da SPMS

e PPMS, ovvero con una forma progressiva della malattia (Dobryakova et al., 2017). Nella SM la compensazione funzionale iniziale evolve verso una riorganizzazione inefficiente delle reti cerebrali nel momento in cui il danno neurologico è talmente esteso da impedire al cervello qualsiasi forma di compensazione (Dobryakova et al., 2016, 2017). La perdita e l'indebolimento delle connessioni tra regioni corticali e sottocorticali costituisce un ulteriore elemento chiave per comprendere la correlazione tra degenerazione e deficit cognitivo nella patologia. In particolare, nella SM sono state descritte alterazioni dei circuiti fronto-striatali e cingolati che coinvolgono la DLPFC, l'ACC ed il nucleo caudato. Tali alterazioni possono manifestarsi sia come riduzione, sia come aumento della connettività funzionale, in relazione allo stadio di malattia e a meccanismi compensatori di riorganizzazione cerebrale (Cui et al., 2017; Dobryakova et al., 2016; Meng et al., 2021). Tali circuiti sono noti per il loro ruolo nei processi di monitoraggio del conflitto, controllo inibitorio e regolazione cognitiva, e la loro compromissione fornisce una spiegazione plausibile dei deficit osservati nei compiti esecutivi (Dobryakova et al., 2016).

Oltre alle alterazioni legate alla connettività funzionale, diversi studi riportano la presenza di danni strutturali che contribuiscono fortemente al deficit cognitivo nella SM. La demielinizzazione risulta essere la principale causa di rallentamento dei tempi di reazione nella patologia. Al di fuori dei danni demielinizzanti localizzati nella sostanza bianca, sono state identificate lesioni a livello di demielinizzazione corticale (Dubessy & Stankoff, 2026; Dutta & Trapp, 2014). La demielinizzazione della materia grigia sembra essere più frequente nelle forme progressive di SM e si ipotizza possa essere profondamente coinvolta nei deficit cognitivi (Vercellino et al., 2009). In particolare, alcuni studi sembrano riscontrare un'atrofia selettiva della sostanza grigia profonda principalmente a livello del talamo associata a compromissioni a livello di funzioni esecutive, attenzione, tempi di reazione e memoria di lavoro (Ramasamy et al., 2009; Štecková et al., 2014). La riduzione del volume cerebrale globale e l'atrofia di strutture specifiche come il corpo calloso, il tronco encefalico e i gangli della base sono state associate a peggiori prestazioni cognitive e a un rallentamento nei tempi di reazione (Cabib et al., 2016). In generale, l'assottigliamento corticale è più comunemente presente negli stadi più avanzati della SM e il livello di gravità dell'atrofia sembra essere correlato a maggiore disabilità neurologica (Ramasamy et al., 2009). Sia la compromissione dell'integrazione della rete funzionale che il volume inferiore del GM corticale predicono un imminente declino cognitivo nei pazienti con SM; tuttavia, il carico di lesioni della sostanza bianca non sembra essere predittivo (Nauta et al., 2021).

Gli studi elettrofisiologici sulle funzioni esecutive in pazienti affetti da SM hanno evidenziato alterazioni dei processi di controllo cognitivo a diversi livelli. In uno studio basato sul Go/No go Flanker, sono stati registrati tempi di reazione più lenti e ritardi nelle componenti evento-relate associate all'attenzione selettiva (P1, P2), al monitoraggio del conflitto (N2) e al controllo inibitorio (P3), indicando una ridotta efficienza nell'elaborazione delle informazioni e nella gestione delle interferenze (Covey et al., 2016). Questi risultati si trovano in accordo con la letteratura nella quale sono riscontrate una minore accuratezza, latenze più lunghe e una ridotta attività nelle regioni frontali nei pazienti affetti da SM durante l'esecuzione dei compiti cognitivi come lo Stroop (Amato et al., 2016; Ferreira et al., 2024). In generale, questi risultati supportano l'idea che le alterazioni misurabili tramite EEG riflettano una ridotta sincronizzazione e un'inefficiente organizzazione funzionale delle connessioni frontali coinvolte nello svolgimento delle funzioni esecutive. In alcune fasi della malattia, l'aumento dell'ampiezza della P3 o l'iperattivazione di specifiche regioni corticali potrebbero rappresentare meccanismi compensatori finalizzati al mantenimento della prestazione cognitiva e potrebbero fungere da marcatori precoci per la diagnosi (Ferreira et al., 2024; Paolicelli et al., 2021).

Un ulteriore contributo proviene dagli studi MEG che quantificano i network funzionali analizzando in maniera diretta l'attività neurale. Diversi studi affermano che il livello di integrazione funzionale della rete cerebrale sia un marcatore predittivo indipendente del declino cognitivo, oltre alla gravità del danno strutturale (Khan et al., 2021; Nauta et al., 2021). In particolare, le alterazioni dell'indice di pendenza 1/f, interpretato come marker dell'equilibrio eccitazione/inibizione, indicano una ridotta capacità dei pazienti con SM di modulare efficacemente i processi inibitori in risposta a stimoli rilevanti o distraenti (Akbarian et al., 2025).

Alcuni tra gli studi considerati analizzano varie possibili misurazioni che potrebbero fungere da predittori per garantire una diagnosi precoce della malattia, per discriminare tra le varie fasi o per predire l'andamento della stessa.

Ad esempio, in uno studio condotto da Beste et al. (2018) attraverso un paradigma di dual task monitorando il Periodo Refrattario Psicologico (PRP) è stata valutata la capacità di gestire due compiti presentati in rapida successione: quando il secondo stimolo compare poco dopo il primo, la risposta al secondo compito risulta rallentata (Beste et al., 2018). Tale fenomeno riflette una limitata capacità dei processi di selezione della risposta, ed è considerato un indicatore sensibile di disfunzione esecutiva. Utilizzando il paradigma PRP, si ipotizza si

possano rilevare deficit di multitasking e controllo cognitivo nei pazienti con SM anche a partire dalle fasi iniziali della malattia (Beste et al., 2018).

Un'altra ipotesi di biomarker predittivo riguarda i compiti di inibizione oculo-motori (OM). Uno studio condotto da Clough et al. (2015) mostra infatti come i movimenti saccadici guidati visivamente, dalla memoria e con segnali endogeni, presentavano latenze aumentate in funzione della durata della malattia e risultavano compromessi rispetto ai controlli. Questi risultati si traducono in alterazioni dei processi di controllo inibitorio e della velocità di elaborazione già a partire dalle fasi iniziali della malattia, suggerendo l'utilità degli OM come possibili indici precoci di declino cognitivo nella SM (Clough et al., 2015).

Un altro aspetto centrale nella SM riguarda lo studio dell'affaticabilità, molto marcata in questi pazienti. Ad esempio, Cehelyk et al. (2019) conducono un'indagine volta a studiare l'associazione tra affaticabilità oggettiva, indotta da un compito di controllo cognitivo Blocked Cyclic Naming Task (BCNT), affaticamento soggettivo e funzionamento cognitivo nei pazienti con SM. È stato osservato che i partecipanti con SM mostravano una progressiva riduzione delle prestazioni durante il compito, in quanto l'affaticabilità cognitiva oggettiva, correlava fortemente con i livelli di fatica percepita. Questo suggerirebbe che il BCNT e le misure di controllo cognitivo possano essere strumenti utili per valutare la fatica cognitiva in questa popolazione, suggerendo una stretta relazione tra esperienza percepita e declino delle prestazioni cognitive (Cehelyk et al., 2019).

Analogamente, uno studio che ha impiegato il TMT (Erani et al., 2022) ha rilevato una relazione tra fatica e abilità di switching cognitivo, confermando l'ipotesi che i processi di controllo cognitivo possano rappresentare un correlato oggettivo della fatica riportata dai pazienti. Tuttavia, altri studi in letteratura hanno prodotto risultati differenti. In una ricerca che utilizzava il compito n-back per valutare attenzione e memoria di lavoro, i partecipanti con SM riportavano un aumento della fatica soggettiva nel corso della prova pur mostrando scarse evidenze di affaticabilità cognitiva oggettiva (Bailey et al., 2007). Nel complesso, questi risultati suggeriscono che la relazione tra fatica soggettiva e oggettiva nella SM possa dipendere dal tipo di compito somministrato e dai processi cognitivi coinvolti. In particolare, compiti che richiedono controllo e flessibilità cognitiva, come il BCNT e il TMT, sembrano più efficaci nel rilevare correlati oggettivi della fatica rispetto a compiti di memoria di lavoro come l'n-back (Chiaravalloti & DeLuca, 2008).

Oltre che dai deficit cognitivi legati alla fatica il quadro neurodegenerativo della patologia risulta ulteriormente esacerbato da fattori clinici associati quali depressione e ansia, che possono aggravare le difficoltà cognitive e quindi modulare le prestazioni esecutive

(Guimarães & Sá, 2012). I dati di un gran numero di pazienti indicano una maggiore prevalenza di depressione e ansia nella SM (Boeschoten et al., 2017). Queste ultime possono influenzare negativamente il funzionamento neuropsicologico (Landrø et al., 2004). La depressione colpisce molti aspetti del funzionamento cognitivo, tra cui la memoria di lavoro, la velocità di elaborazione, le funzioni di apprendimento e memoria, il ragionamento astratto e il funzionamento esecutivo (Chiaravallotti & DeLuca, 2008). Lo studio longitudinale condotto da Anderson et al. (2023) mostra come al peggioramento dei sintomi depressivi corrispondeva un peggioramento delle prestazioni nel compito Stroop, mentre un miglioramento dei sintomi depressivi si accompagnava ad un minor deficit del funzionamento esecutivo. Gli autori ipotizzano che da un intervento mirato sui sintomi depressivi potrebbero derivare benefici cognitivi relativi a controllo esecutivo, capacità di gestire interferenze, conflitti e distrazioni (Anderson et al., 2023).

Diversamente, i tre studi di Raimo et al., (2016, 2020, 2022) differenziano i sintomi depressivi dall'apatia e identificano quest'ultima come strettamente associata a deficit delle funzioni esecutive, in particolare del controllo inibitorio e della flessibilità cognitiva. Il primo studio trasversale sostiene che l'apatia può presentarsi anche in assenza di depressione ed è associata a peggiori prestazioni nei compiti esecutivi, mentre la depressione da sola non sembra correlata a deficit cognitivi rilevanti (Raimo et al., 2016). Gli altri due studi longitudinali confermano questi risultati e mostrano che l'apatia rappresenta un predittore di declino cognitivo nel tempo. Dopo 2 e 4 anni, i pazienti con apatia presentano un maggiore deterioramento delle funzioni esecutive rispetto ai pazienti senza apatia, indipendentemente dalla presenza di sintomi depressivi (Raimo et al., 2020, 2022). Nel complesso, questi risultati suggerirebbero che l'apatia potrebbe costituire un importante fattore di vulnerabilità nel predire il declino cognitivo nella SM (Raimo et al., 2020, 2022).

Vista l'evidenza di fattori modificabili che potrebbero portare ad un miglioramento e/o rallentamento del deficit cognitivo, è importante valutare l'efficacia di possibili interventi riabilitativi nei pazienti con SM.

A questo riguardo, sono state condotte delle indagini volte a migliorare la prestazione dei pazienti nei compiti esecutivi attraverso stimolazione elettrica transcranica (a-tDCS). Mattioli et al. (2016) hanno confrontato un gruppo di pazienti sottoposti a 10 sessioni di a-tDCS sulla DLPFC ad intensità 2 mA associata a un training cognitivo, con un gruppo sottoposto a stimolazione fittizia. I risultati hanno evidenziato miglioramenti significativamente maggiori nelle funzioni esecutive, in particolare nelle prestazioni allo SDMT e al WCST al termine del trattamento e al PASAT e WCST dopo sei mesi di follow-up. Inoltre, i pazienti trattati con a-

tDCS hanno raggiunto più rapidamente i livelli più elevati del training cognitivo. Risultati analoghi sono stati riportati da Simani et al. (2022), che hanno valutato gli effetti di un programma di riabilitazione cognitiva (RehaCom), associato o meno ad a-tDCS. Dopo 10 giorni di stimolazione della DLPFC a 2 mA, i pazienti hanno mostrato miglioramenti nelle principali funzioni cognitive, tra cui attenzione, controllo inibitorio, memoria episodica, memoria di lavoro e abilità visuospatiali. Tuttavia, non sono emerse differenze significative tra i diversi protocolli di intervento, suggerendo che sia la tDCS sia il training cognitivo possano contribuire ai benefici osservati. Più recentemente, Zakibakhsh et al. (2024) hanno monitorato gli effetti di 10 sessioni di tDCS anodica e catodica applicata alla DLPFC sinistra e alla corteccia polare frontale destra. Rispetto al gruppo placebo, i pazienti sottoposti a stimolazione reale hanno mostrato un miglioramento della qualità della vita, una riduzione del disagio psicologico e dei disturbi del sonno, accompagnati da un incremento della velocità psicomotoria e dell'attenzione. In generale le evidenze suggerirebbero che la tDCS possa rappresentare un intervento promettente per il trattamento dei deficit cognitivi associati alla SM.

Alcuni studi indagano eventuali training di riabilitazione volti specificamente a migliorare le prestazioni dei pazienti nei compiti che richiedono controllo inibitorio, lavorando sulla riduzione dei tempi di reazione. Livelli più elevati di fitness aerobico risultano associati a tempi di risposta più rapidi nei compiti esecutivi, suggerendo una relazione positiva tra forma fisica e funzionamento cognitivo (Sandroff, Hillman, et al., 2015). Sulla base di questi risultati uno studio sperimentale ha mostrato come l'esercizio aerobico, in particolare il cammino su tapis roulant a intensità lieve, moderata o vigorosa, può migliorare selettivamente i tempi di reazione, ma non l'accuratezza, nei compiti di interferenza (Sandroff et al., 2016). Gli autori ipotizzano che potenziare l'attività fisica possa fungere da intervento riabilitativo per il controllo inibitorio in pazienti con SM (Sandroff et al., 2016).

Alcuni studi in letteratura ideano percorsi di riabilitazione dei deficit esecutivi motori tramite Action Observation Treatment (AOT). Nei pazienti con SM e deficit dell'arto superiore, un training di circa due settimane ha prodotto miglioramenti della forza e della destrezza manuale (Cordani et al., 2021; Rocca et al., 2019). Le analisi di neuroimaging hanno mostrato che tali miglioramenti sono associati a cambiamenti nelle reti cerebrali coinvolte nel movimento e nell'osservazione delle azioni, in particolare nel Mirror Neuron System. L'AOT ha inoltre determinato un aumento della connettività fra reti attentive, esecutive, sensori-motorie e il DMN (Cordani et al., 2021). In particolare, l'aumento della connettività del giro inferiore frontale sinistro e delle regioni ippocampali del DMN suggerisce che il recupero motorio

coinvolga anche processi attentivi, visuospaziali e di controllo cognitivo (Cordani et al., 2021). Per quanto concerne la cognizione, tutti i gruppi hanno ottenuto un miglioramento in alcuni test cognitivi di attenzione sostenuta, senza dimostrare un effetto cognitivo specifico dovuto all'AOT (Rocca et al., 2019). Sebbene l'AOT modifichi reti coinvolte nell'attenzione e nel controllo esecutivo (Cordani et al., 2021), i benefici osservati sembrano principalmente legati al recupero motorio piuttosto che a un miglioramento diretto delle funzioni cognitive (Rocca et al., 2019). Nel complesso, l'AOT rappresenta una strategia riabilitativa efficace capace di migliorare la funzione motoria attraverso la modulazione delle reti motorie, tuttavia non ci sono prove univoche a sostegno che migliori direttamente le funzioni cognitive nella SM, per quanto potrebbe influenzare alcuni processi cognitivi coinvolti nel controllo dell'azione e dell'attenzione (Cordani et al., 2021; Rocca et al., 2019).

5. Conclusioni

L'insieme delle evidenze analizzate conferma la presenza di deficit esecutivi in pazienti affetti da SM. Tali difficoltà si manifestano attraverso una riduzione della velocità e dell'efficienza dei processi cognitivi e con compromissioni della coordinazione motoria, del controllo inibitorio e della capacità di adattare il comportamento alle richieste dell'ambiente. I deficit sembrano avere una natura multifattoriale in quanto derivano da diversi meccanismi quali disconnessione strutturale, alterazione funzionale dei network cerebrali, meccanismi compensatori e rallentamento dei processi cognitivi. Per questo motivo l'identificazione di marker cognitivi e neurobiologici potrebbe rappresentare un elemento chiave sia per una diagnosi più precoce e accurata sia per lo sviluppo di interventi riabilitativi mirati. Sarebbe inoltre necessario promuovere ulteriori ricerche volte ad approfondire i meccanismi alla base delle disfunzioni esecutive nella SM e a valutare l'efficacia di approcci riabilitativi innovativi, con l'obiettivo di potenziare elementi come il controllo cognitivo, migliorando la qualità della vita dei pazienti.

Bibliografia

- Akbarian, F., Gyurkovics, M., D'hooghe, M. B., D'haeseleer, M., Nagels, G., & Van Schependom, J. (2025). Task-induced 1/f slope modulation as a paradigm-independent marker of cognitive control in multiple sclerosis. *Imaging Neuroscience*, 3, IMAG.a.973. <https://doi.org/10.1162/IMAG.a.973>
- Amato, N., Cursi, M., Rodegher, M., Moiola, L., Colombo, B., Falautano, M., Possa, F., Comi, G., Martinelli, V., & Leocani, L. (2016). Stroop event-related potentials as a bioelectrical correlate of frontal lobe dysfunction in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis and Demyelinating Disorders*, 1(1), 8. <https://doi.org/10.1186/s40893-016-0007-x>
- Anderson, J. R., Fitzgerald, K. C., Murrough, J. W., Katz Sand, I. B., Sorets, T. R., Krieger, S. C., Riley, C. S., Fabian, M. T., & Sumowski, J. F. (2023). Depression symptoms and cognition in multiple sclerosis: Longitudinal evidence of a specific link to executive control. *Multiple Sclerosis Journal*, 29(13), 1632–1645. <https://doi.org/10.1177/13524585231198746>
- Arnetz, B. (2020). Multiple Sclerosis and Smoking. *The American Journal of Medicine*, 133(7), 783–788. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2020.03.008>
- Aron, A. R., & Poldrack, R. A. (2006). Cortical and Subcortical Contributions to Stop Signal Response Inhibition: Role of the Subthalamic Nucleus. *The Journal of Neuroscience*, 26(9), 2424–2433. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4682-05.2006>
- Bailey, A., Channon, S., & Beaumont, J. G. (2007). The relationship between subjective fatigue and cognitive fatigue in advanced multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*, 13(1), 73–80. <https://doi.org/10.1177/1352458506071162>

- Bechara, A. (2000). Emotion, Decision Making and the Orbitofrontal Cortex. *Cerebral Cortex*, 10(3), 295–307. <https://doi.org/10.1093/cercor/10.3.295>
- Beste, C., Mückschel, M., Paucke, M., & Ziemssen, T. (2018). Dual-Tasking in Multiple Sclerosis—Implications for a Cognitive Screening Instrument. *Frontiers in Human Neuroscience*, 12, 24. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2018.00024>
- Bjornevik, K., Cortese, M., Healy, B. C., Kuhle, J., Mina, M. J., Leng, Y., Elledge, S. J., Niebuhr, D. W., Scher, A. I., Munger, K. L., & Ascherio, A. (2022). Longitudinal analysis reveals high prevalence of Epstein-Barr virus associated with multiple sclerosis. *Science*, 375(6578), 296–301. <https://doi.org/10.1126/science.abj8222>
- Boeschoten, R. E., Braamse, A. M. J., Beekman, A. T. F., Cuijpers, P., Van Oppen, P., Dekker, J., & Uitdehaag, B. M. J. (2017). Prevalence of depression and anxiety in Multiple Sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Journal of the Neurological Sciences*, 372, 331–341. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2016.11.067>
- Botvinick, M. M., Cohen, J. D., & Carter, C. S. (2004). Conflict monitoring and anterior cingulate cortex: An update. *Trends in Cognitive Sciences*, 8(12), 539–546. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2004.10.003>
- Brochet, B., & Ruet, A. (2019). Cognitive Impairment in Multiple Sclerosis With Regards to Disease Duration and Clinical Phenotypes. *Frontiers in Neurology*, 10, 261. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00261>
- Cabib, C., Llufríu, S., Martínez-Heras, E., Saiz, A., & Valls-Solé, J. (2016). Enhanced mirror activity in ‘crossed’ reaction time tasks in multiple sclerosis. *Clinical Neurophysiology*, 127(4), 2001–2009. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2016.01.017>
- Calabrese, M., Agosta, F., Rinaldi, F., Mattisi, I., Grossi, P., Favaretto, A., Atzori, M., Bernardi, V., Barachino, L., Rinaldi, L., Perini, P., Gallo, P., & Filippi, M. (2009). Cortical Lesions and Atrophy Associated With Cognitive Impairment in Relapsing-

- Remitting Multiple Sclerosis. *Archives of Neurology*, 66(9).
<https://doi.org/10.1001/archneurol.2009.174>
- Cehelyk, E. K., Harvey, D. Y., Grubb, M. L., Jalel, R., El-Sibai, M. S., Markowitz, C. E., Berger, J. R., Hamilton, R. H., & Chahin, S. (2019). Uncovering the association between fatigue and fatigability in multiple sclerosis using cognitive control. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 27, 269–275.
<https://doi.org/10.1016/j.msard.2018.10.112>
- Chiaravalloti, N. D., & DeLuca, J. (2008). *Cognitive impairment in multiple sclerosis*.
- Chylińska, M., Karaszewski, B., Komendziński, J., Wyszomirski, A., Hałas, M., Szurowska, E., & Sabisz, A. (2023). The association between white matter tract structural connectivity and information processing speed in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurological Sciences*, 44(9), 3221–3232. <https://doi.org/10.1007/s10072-023-06817-6>
- Clough, M., Millist, L., Lizak, N., Beh, S., Frohman, T. C., Frohman, E. M., White, O. B., & Fielding, J. (2015). Ocular motor measures of cognitive dysfunction in multiple sclerosis I: Inhibitory control. *Journal of Neurology*, 262(5), 1130–1137.
<https://doi.org/10.1007/s00415-015-7645-3>
- Collette, F., Van Der Linden, M., Laureys, S., Delfiore, G., Degueldre, C., Luxen, A., & Salmon, E. (2005). Exploring the unity and diversity of the neural substrates of executive functioning. *Human Brain Mapping*, 25(4), 409–423.
<https://doi.org/10.1002/hbm.20118>
- Compston, A., & Coles, A. (2008). *Multiple sclerosis*.
- Cordani, C., Valsasina, P., Preziosa, P., Meani, A., Filippi, M., & Rocca, M. A. (2021). Action observation training promotes motor improvement and modulates functional

- network dynamic connectivity in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*, 27(1), 139–146. <https://doi.org/10.1177/1352458519887332>
- Correale, J., & Gaitán, M. I. (2015). Multiple sclerosis and environmental factors: The role of vitamin D, parasites, and Epstein-Barr virus infection. *Acta Neurologica Scandinavica*, 132, 46–55. <https://doi.org/10.1111/ane.12431>
- Covey, T. J., Shucard, J. L., & Shucard, D. W. (2016). Evaluation of Cognitive Control and Distraction Using Event-Related Potentials in Healthy Individuals and Patients with Multiple Sclerosis. In D. D. Schmorrow & C. M. Fidopiastis (Eds.), *Foundations of Augmented Cognition: Neuroergonomics and Operational Neuroscience* (pp. 165–176). Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-319-39955-3_16
- Cristofori, I., Cohen-Zimmerman, S., & Grafman, J. (2019). Executive functions. In *Handbook of Clinical Neurology* (Vol. 163, pp. 197–219). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-804281-6.00011-2>
- Cui, F., Zhou, L., Wang, Z., Lang, C., Park, J., Tan, Z., Yu, Y., Sun, C., Gao, Y., & Kong, J. (2017). Altered Functional Connectivity of Striatal Subregions in Patients with Multiple Sclerosis. *Frontiers in Neurology*, 8, 129. <https://doi.org/10.3389/fneur.2017.00129>
- DeLuca, J., Chelune, G. J., Tulskey, D. S., Lengenfelder, J., & Chiaravalloti, N. D. (2004). Is Speed of Processing or Working Memory the Primary Information Processing Deficit in Multiple Sclerosis? *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 26(4), 550–562. <https://doi.org/10.1080/13803390490496641>
- Diamond, A. (2013). Executive Functions. *Annual Review of Psychology*, 64(1), 135–168. <https://doi.org/10.1146/annurev-psych-113011-143750>

- Dobryakova, E., Rocca, M. A., Valsasina, P., DeLuca, J., & Filippi, M. (2017). Altered neural mechanisms of cognitive control in patients with primary progressive multiple sclerosis: An effective connectivity study. *Human Brain Mapping, 38*(5), 2580–2588. <https://doi.org/10.1002/hbm.23542>
- Dobryakova, E., Rocca, M. A., Valsasina, P., Ghezzi, A., Colombo, B., Martinelli, V., Comi, G., Deluca, J., & Filippi, M. (2016). Abnormalities of the executive control network in multiple sclerosis phenotypes: An fMRI effective connectivity study. *Human Brain Mapping, 37*(6), 2293–2304. <https://doi.org/10.1002/hbm.23174>
- Dobson, R., & Giovannoni, G. (2019). Multiple sclerosis – a review. *European Journal of Neurology, 26*(1), 27–40. <https://doi.org/10.1111/ene.13819>
- Downes, M. J., Brennan, M. L., Williams, H. C., & Dean, R. S. (2016). Development of a critical appraisal tool to assess the quality of cross-sectional studies (AXIS). *BMJ Open, 6*(12), e011458. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-011458>
- Drew, M. A., Starkey, N. J., & Isler, R. B. (2009). Examining the Link between Information Processing Speed and Executive Functioning in Multiple Sclerosis. *Archives of Clinical Neuropsychology, 24*(1), 47–58. <https://doi.org/10.1093/arclin/acp007>
- Dubessy, A.-L., & Stankoff, B. (2026). Fisiopatologia della sclerosi multipla. *EMC - Neurologia, 26*(1), 1–12. [https://doi.org/10.1016/S1634-7072\(25\)51364-8](https://doi.org/10.1016/S1634-7072(25)51364-8)
- Dutta, R., & Trapp, B. D. (2014). Relapsing and progressive forms of multiple sclerosis: Insights from pathology. *Current Opinion in Neurology, 27*(3), 271–278. <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000094>
- Efendi, H. (2016). Clinically Isolated Syndromes: Clinical Characteristics, Differential Diagnosis, and Management. *Noro Psikiyatri Arsivi, 52*(Suppl.1), 1–11. <https://doi.org/10.5152/npa.2015.12608>

- Erani, F., McKeever, J., Medaglia, J. D., & Schultheis, M. T. (2022). The Relationship between Fatigue and a Clinically Accessible Measure of Switching in Individuals with Multiple Sclerosis. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 37(6), 1208–1213. <https://doi.org/10.1093/arclin/acac017>
- Ferreira, J. A., Pinto, N., Maricoto, T., & Pato, M. V. (2024). Relationship between event-related potentials and cognitive dysfunction in multiple sclerosis: A systematic review. *Clinical Neurophysiology*, 163, 174–184. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2024.04.024>
- Friedman, N. P., & Miyake, A. (2017). Unity and diversity of executive functions: Individual differences as a window on cognitive structure. *Cortex*, 86, 186–204. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2016.04.023>
- Giovannoni, G., Hawkes, C. H., Lechner-Scott, J., Levy, M., & Pohl, D. (2021). Air pollution and multiple sclerosis risk. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 48, 102797. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2021.102797>
- Guimarães, J., & Sá, M. J. (2012). Cognitive Dysfunction in Multiple Sclerosis. *Frontiers in Neurology*, 3. <https://doi.org/10.3389/fneur.2012.00074>
- Hedström, A. K., Hillert, J., Olsson, T., & Alfredsson, L. (2021). Factors affecting the risk of relapsing-onset and progressive-onset multiple sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 92(10), 1096–1102. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2020-325688>
- Jurado, M. B., & Rosselli, M. (2007). The Elusive Nature of Executive Functions: A Review of our Current Understanding. *Neuropsychology Review*, 17(3), 213–233. <https://doi.org/10.1007/s11065-007-9040-z>

- Kail, R. (1998). Speed of Information Processing in Patients with Multiple Sclerosis. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 20(1), 98–106.
<https://doi.org/10.1076/jcen.20.1.98.1483>
- Kapica-Topczewska, K., Kułakowska, A., Kochanowicz, J., & Broła, W. (2025). Epidemiology of multiple sclerosis: Global trends, regional differences, and clinical implications. *Neurologia i Neurochirurgia Polska*, 59(4), 375–384.
<https://doi.org/10.5603/pjnns.103955>
- Khan, H., Sami, M. B., & Litvak, V. (2021). The utility of Magnetoencephalography in multiple sclerosis – A systematic review. *NeuroImage: Clinical*, 32, 102814.
<https://doi.org/10.1016/j.nicl.2021.102814>
- Kingwell, E., Marriott, J. J., Jetté, N., Pringsheim, T., Makhani, N., Morrow, S. A., Fisk, J. D., Evans, C., Béland, S. G., Kulaga, S., Dykeman, J., Wolfson, C., Koch, M. W., & Marrie, R. A. (2013). Incidence and prevalence of multiple sclerosis in Europe: A systematic review. *BMC Neurology*, 13(1), 128. <https://doi.org/10.1186/1471-2377-13-128>
- Landrø, N. I., Celius, E. G., & Sletvold, H. (2004). Depressive symptoms account for deficient information processing speed but not for impaired working memory in early phase multiple sclerosis (MS). *Journal of the Neurological Sciences*, 217(2), 211–216. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2003.10.012>
- Leavitt, V. M., Wylie, G., Krch, D., Chiaravalloti, N., DeLuca, J., & Sumowski, J. F. (2014). Does slowed processing speed account for executive deficits in multiple sclerosis? Evidence from neuropsychological performance and structural neuroimaging. *Rehabilitation Psychology*, 59(4), 422–428. <https://doi.org/10.1037/a0037517>
- Lubetzki, C., & Stankoff, B. (2014). Demyelination in multiple sclerosis. *Handbook of clinical neurology*, 122, 89–99. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-52001-2.00004-2>

- Lunde, H. M. B., Assmus, J., Myhr, K.-M., Bø, L., & Grytten, N. (2017). Survival and cause of death in multiple sclerosis: A 60-year longitudinal population study. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 88(8), 621–625. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2016-315238>
- Mainero, C., Treaba, C. A., & Barbuti, E. (2023). Imaging cortical lesions in multiple sclerosis. *Current Opinion in Neurology*, 36(3), 222–228. <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000001152>
- Marchesi, O., Bonacchi, R., Valsasina, P., Preziosa, P., Pagani, E., Cacciaguerra, L., Meani, A., Conti, L., Mistri, D., Rocca, M. A., & Filippi, M. (2021). Functional and structural MRI correlates of executive functions in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*.
- Mattioli, F., Bellomi, F., Stampatori, C., Capra, R., & Miniussi, C. (2016). Neuroenhancement through cognitive training and anodal tDCS in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*, 22(2), 222–230. <https://doi.org/10.1177/1352458515587597>
- Meng, D., Welton, T., Elsarraj, A., Morgan, P. S., Das Nair, R., Constantinescu, C. S., Evangelou, N., Auer, D. P., & Dineen, R. A. (2021). Dorsolateral prefrontal circuit effective connectivity mediates the relationship between white matter structure and PASAT -3 performance in multiple sclerosis. *Human Brain Mapping*, 42(2), 495–509. <https://doi.org/10.1002/hbm.25239>
- Menon, V., & D’Esposito, M. (2022). The role of PFC networks in cognitive control and executive function. *Neuropsychopharmacology*, 47(1), 90–103. <https://doi.org/10.1038/s41386-021-01152-w>
- Migliore, S., Curcio, G., Couyoumdjian, A., Ghazaryan, A., Landi, D., Moffa, F., Quintiliani, L., Squitieri, F., Palmieri, M. G., Filippi, M. M., & Vernieri, F. (2018). Executive

- functioning in relapsing-remitting multiple sclerosis patients without cognitive impairment: A task-switching protocol. *Multiple Sclerosis Journal*, 24(10), 1328–1336. <https://doi.org/10.1177/1352458517719149>
- Miller, E. K., & Cohen, J. D. (2001). An Integrative Theory of Prefrontal Cortex Function. *Annual Review of Neuroscience*, 24(1), 167–202. <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.24.1.167>
- Miyake, A., Friedman, N. P., Emerson, M. J., Witzki, A. H., Howerter, A., & Wager, T. D. (2000). The Unity and Diversity of Executive Functions and Their Contributions to Complex “Frontal Lobe” Tasks: A Latent Variable Analysis. *Cognitive Psychology*, 41(1), 49–100. <https://doi.org/10.1006/cogp.1999.0734>
- Nauta, I. M., Kulik, S. D., Breedts, L. C., Eijlers, A. J., Strijbis, E. M., Bertens, D., Tawarie, P., Hillebrand, A., Stam, C. J., Uitdehaag, B. M., Geurts, J. J., Douw, L., De Jong, B. A., & Schoonheim, M. M. (2021). Functional brain network organization measured with magnetoencephalography predicts cognitive decline in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*, 27(11), 1727–1737. <https://doi.org/10.1177/1352458520977160>
- Oh, J., Vidal-Jordana, A., & Montalban, X. (2018). Multiple sclerosis: Clinical aspects. *Current Opinion in Neurology*, 31(6), 752–759. <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000622>
- Olsson, T., Barcellos, L. F., & Alfredsson, L. (2017). Interactions between genetic, lifestyle and environmental risk factors for multiple sclerosis. *Nature Reviews Neurology*, 13(1), 25–36. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2016.187>
- Pantano, P., Mainiero, C., & Caramia, F. (2006). Functional Brain Reorganization in Multiple Sclerosis: Evidence from fMRI Studies. *Journal of Neuroimaging*, 16(2), 104–114. <https://doi.org/10.1111/j.1552-6569.2006.00029.x>

- Paolicelli, D., Manni, A., Iaffaldano, A., Tancredi, G., Ricci, K., Gentile, E., Viterbo, R. G., Quitadamo, S. G., De Tommaso, M., & Trojano, M. (2021). Magnetoencephalography and High-Density Electroencephalography Study of Acoustic Event Related Potentials in Early Stage of Multiple Sclerosis: A Pilot Study on Cognitive Impairment and Fatigue. *Brain Sciences*, *11*(4), 481. <https://doi.org/10.3390/brainsci111040481>
- Pennington, C. R., Oxtoby, M. C.-S.-Y., & Shaw, D. J. (2024). Social cognitive disruptions in multiple sclerosis: The role of executive (dys)function. *Neuropsychology*, *38*(2), 157–168. <https://doi.org/10.1037/neu0000917>
- Quintana, F. J. (Ed.). (2024). *Mechanisms of disease pathogenesis in multiple sclerosis*. Academic Press.
- Ragonese, P., Aridon, P., Salemi, G., D'Amelio, M., & Savettieri, G. (2008). Mortality in multiple sclerosis: A review. *European Journal of Neurology*, *15*(2), 123–127. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2007.02019.x>
- Raimo, S., Spitaleri, D., Trojano, L., & Santangelo, G. (2020). Apathy as a herald of cognitive changes in multiple sclerosis: A 2-year follow-up study. *Multiple Sclerosis Journal*, *26*(3), 363–371. <https://doi.org/10.1177/1352458519828296>
- Raimo, S., Trojano, L., Gaita, M., d'Onofrio, F., Spitaleri, D., & Santangelo, G. (2022). Relationship between apathy and cognitive dysfunctions in multiple sclerosis: A 4-year prospective longitudinal study. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, *63*, 103929. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2022.103929>
- Raimo, S., Trojano, L., Spitaleri, D., Petretta, V., Grossi, D., & Santangelo, G. (2016). The relationships between apathy and executive dysfunction in multiple sclerosis. *Neuropsychology*, *30*(6), 767–774. (2016-16655-001). <https://doi.org/10.1037/neu0000279>

- Ramasamy, D. P., Benedict, R. H. B., Cox, J. L., Fritz, D., Abdelrahman, N., Hussein, S., Minagar, A., Dwyer, M. G., & Zivadinov, R. (2009). Extent of cerebellum, subcortical and cortical atrophy in patients with MS. *Journal of the Neurological Sciences*, 282(1–2), 47–54. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2008.12.034>
- Reich, D. S., Lucchinetti, C. F., & Calabresi, P. A. (2018). Multiple Sclerosis. *New England Journal of Medicine*, 378(2), 169–180. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1401483>
- Rocca, M. A., Meani, A., Fumagalli, S., Pagani, E., Gatti, R., Martinelli-Boneschi, F., Esposito, F., Preziosa, P., Cordani, C., Comi, G., & Filippi, M. (2019). Functional and structural plasticity following action observation training in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*, 25(11), 1472–1487. <https://doi.org/10.1177/1352458518792771>
- Rommer, P. S., Ellenberger, D., Hellwig, K., Haas, J., Pöhlau, D., Stahmann, A., Zettl, U. K., & on behalf of the Scientific Advisory Group of the German MS-Register by the German MS Society. (2020). Relapsing and progressive MS: The sex-specific perspective. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*, 13, 1756286420956495. <https://doi.org/10.1177/1756286420956495>
- Ruano, L., Portaccio, E., Goretti, B., Nicolai, C., Severo, M., Patti, F., Cilia, S., Gallo, P., Grossi, P., Ghezzi, A., Roscio, M., Mattioli, F., Stampatori, C., Trojano, M., Viterbo, R. G., & Amato, M. P. (2017). Age and disability drive cognitive impairment in multiple sclerosis across disease subtypes. *Multiple Sclerosis Journal*, 23(9), 1258–1267. <https://doi.org/10.1177/1352458516674367>
- Sandroff, B. M., Benedict, R. H., & Motl, R. W. (2015). Nonsignificant Associations Between Measures of Inhibitory Control and Walking While Thinking in Persons With Multiple Sclerosis. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 96(8), 1518–1524. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2015.04.015>

- Sandroff, B. M., Hillman, C. H., Benedict, R. H. B., & Motl, R. W. (2016). Acute effects of varying intensities of treadmill walking exercise on inhibitory control in persons with multiple sclerosis: A pilot investigation. *Physiology & Behavior*, 154, 20–27.
<https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2015.11.008>
- Sandroff, B. M., Hillman, C. H., & Motl, R. W. (2015). Aerobic Fitness Is Associated with Inhibitory Control in Persons with Multiple Sclerosis. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 30(4), 329–340. <https://doi.org/10.1093/arclin/acv022>
- Scalfari, A., Knappertz, V., Cutter, G., Goodin, D. S., Ashton, R., & Ebers, G. C. (2013). Mortality in patients with multiple sclerosis. *Neurology*, 81(2), 184–192.
<https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31829a3388>
- Schmalbrock, P., Prakash, R. S., Schirda, B., Janssen, A., Yang, G. K., Russell, M., Knopp, M. V., Boster, A., Nicholas, J. A., Racke, M., & Pitt, D. (2016). Basal Ganglia Iron in Patients with Multiple Sclerosis Measured with 7T Quantitative Susceptibility Mapping Correlates with Inhibitory Control. *AJNR. American Journal of Neuroradiology*, 37(3), 439–446. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A4599>
- Simani, L., Roozbeh, M., Shojaei, M., Ramezani, M., Roozbeh, M., Gharehgozli, K., & Rostami, M. (2022). The effectiveness of anodal tDCS and cognitive training on cognitive functions in multiple sclerosis; a randomized, double-blind, parallel-group study. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 68, 104392.
<https://doi.org/10.1016/j.msard.2022.104392>
- Sriwastava, S., Khan, E., Peterson, S., Srivastava, S., & Lisak, R. P. (2024). Introduction to multiple sclerosis. In *Clinical Aspects of Multiple Sclerosis Essentials and Current Updates* (pp. 1–33). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-95343-6.00003-0>
- Štecková, T., Hlušík, P., Sládková, V., Odstrčil, F., Mareš, J., & Kaňovský, P. (2014). Thalamic atrophy and cognitive impairment in clinically isolated syndrome and

- multiple sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences*, 342(1–2), 62–68.
<https://doi.org/10.1016/j.jns.2014.04.026>
- Ternes, A.-M., Clough, M., Foletta, P., White, O., & Fielding, J. (2019a). Characterization of inhibitory failure in Multiple Sclerosis: Evidence of impaired conflict resolution. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 41(3), 320–329.
<https://doi.org/10.1080/13803395.2018.1552756>
- Ternes, A.-M., Clough, M., Foletta, P., White, O., & Fielding, J. (2019b). Executive control deficits correlate with reduced frontal white matter volume in multiple sclerosis. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 41(7), 723–729.
<https://doi.org/10.1080/13803395.2019.1614536>
- Ton, A. M. M., Vasconcelos, C. C. F., & Alvarenga, R. M. P. (2017). Benign multiple sclerosis: Aspects of cognition and neuroimaging. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 75(6), 394–401. <https://doi.org/10.1590/0004-282x20170043>
- Tullman, M. J. (2013). *Overview of the epidemiology, diagnosis, and disease Progression Associated With multiple Sclerosis*.
- Turtola, Z. P., & Covey, T. J. (2021). Working memory training impacts neural activity during untrained cognitive tasks in people with multiple sclerosis. *Experimental Neurology*, 335, 113487. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2020.113487>
- Vercellino, M., Masera, S., Lorenzatti, M., Condello, C., Merola, A., Mattioda, A., Tribolo, A., Capello, E., Mancardi, G. L., Mutani, R., Giordana, M. T., & Cavalla, P. (2009). Demyelination, Inflammation, and Neurodegeneration in Multiple Sclerosis Deep Gray Matter. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*, 68(5), 489–502.
<https://doi.org/10.1097/NEN.0b013e3181a19a5a>

- Verkhatsky, A., Ho, M. S., Zorec, R., & Parpura, V. (Eds.). (2019). *Neuroglia in Neurodegenerative Diseases* (Vol. 1175). Springer Singapore.
<https://doi.org/10.1007/978-981-13-9913-8>
- Vitturi, B. K., Cellerino, M., Boccia, D., Leray, E., Correale, J., Dobson, R., Van Der Mei, I., Fujihara, K., & Inglese, M. (2025). Environmental risk factors for multiple sclerosis: A comprehensive systematic review and meta-analysis. *Journal of Neurology*, 272(8), 513. <https://doi.org/10.1007/s00415-025-13248-0>
- Wajda, D. A., Motl, R. W., & Sosnoff, J. J. (2013). Dual task cost of walking is related to fall risk in persons with multiple sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences*, 335(1–2), 160–163. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2013.09.021>
- Zakibakhsh, N., Basharpour, S., Ghalyanchi Langroodi, H., Narimani, M., Nitsche, M. A., & Salehinejad, M. A. (2024). Repeated prefrontal tDCS for improving mental health and cognitive deficits in multiple sclerosis: A randomized, double-blind, parallel-group study. *Journal of Translational Medicine*, 22(1), 843. <https://doi.org/10.1186/s12967-024-05638-1>