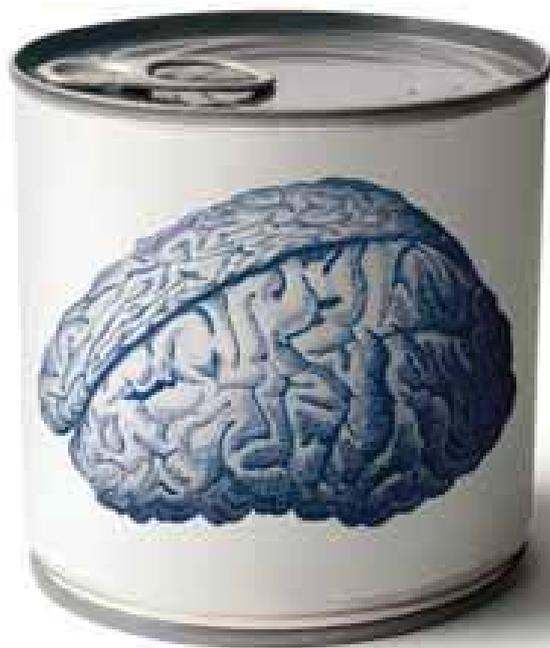


# Una possibile via terapeutica

DIVERSI STUDI NELLE MALATTIE NEUROGENERATIVE SENILI E NELLA SM HANNO RIVELATO CHE LA **'RISERVA COGNITIVA' NON È STATICA MA PUÒ ESSERE POTENZIATA ATTRAVERSO GLI STILI DI VITA.**



©tips.Photononstop



©Alberto Rebori

testo di **GIUSEPPE GAZZOLA**

**VOGLIAMO OCCUPARCI DELLA 'RISERVA CEREBRALE' E DELLA 'RISERVA COGNITIVA'. CHIARIRE DI COSA SI TRATTA, QUANDO E COME LA RICERCA SCIENTIFICA LE HA IDENTIFICATE E DEFINITE**

In questo inserto, che conclude l'ideale trittico di Speciali dedicati da SM ITALIA alla ricerca scientifica sul cervello, cui è dedicato questo 2014, vogliamo occuparci della 'riserva cerebrale' e della 'riserva cognitiva'. Chiariremo di cosa si tratta, quando e come la ricerca scientifica le ha identificate e definite. E, soprattutto, cercheremo di capire come la 'riserva cognitiva' può essere importante per le persone con sclerosi

multipla e come può aiutare a identificare nuove vie per affrontare ancora meglio la malattia.

## **Riserva cerebrale e riserva cognitiva**

Le neuroscienze hanno iniziato a formulare le teorie sulla 'riserva' cerebrale e, di seguito, su quella cognitiva per spiegare per quale motivo ci sono persone che sembrano resistere meglio di altre

**LE INFORMAZIONI CHE PRESENTIAMO DI SEGUITO NASCONO DA UN'INTERVISTA CON LA PROFESSORESSA MARIA PIA AMATO (UNIVERSITÀ DI FIRENZE), UNA DELLE PIÙ AUTOREVOLI ESPERTE INTERNAZIONALI IN QUESTO CAMPO.**

# Chi è Maria Pia Amato

Professore associato di Neurologia all'Università degli studi di Firenze, Dipartimento di Scienze Neurologiche, Maria Pia Amato è Coordinatore nazionale del Gruppo di Studio 'Sclerosi Multipla' della Società Italiana di Neurologia (SIN) e dal 2006 è delegato Italiano per la Sclerosi Multipla presso l'European Federation of Neurological Societies (EFNS). È Responsabile del Centro Sclerosi Multipla, Neurologia 1, AOU (Azienda Ospedaliero Universitaria) Careggi, Firenze.



al danno che le malattie neurodegenerative senili, come il Morbo di Alzheimer, portano al cervello.

Il primo studio a fare da spartiacque per le conoscenze in questo ambito fu pubblicato nel 1988 da Robert Katzmann [1] (Università di San Diego, California) e dal suo gruppo di ricercatori sulla rivista 'Annals of Neurology'. Gli autori avevano eseguito autopsie su 137 residenti (età media 85,5 anni) di una struttura

d'assistenza specializzata. Questi ospiti erano stati seguiti terapeuticamente dagli stessi neurologi, che ne avevano costantemente monitorato la funzionalità cerebrale. Al 78% di costoro era stata diagnosticata una demenza senile, il 55% era affetto da Alzheimer. Ma erano stati in particolare i cervelli di 10 di questi anziani a colpire i ricercatori. Da una parte, infatti, presentavano caratteristiche anatomiche del tutto corrispondenti a quelle dei malati di Alzheimer. Però, le loro cartelle cliniche segnalavano che avevano fornito prestazioni ai test cognitivi superiori a quelle ottenute mediamente da soggetti sani di pari età. I ricercatori spiegarono questa discrepanza definendo per la prima volta la teoria della 'riserva cerebrale': quei dieci soggetti anziani avevano un maggior volume cerebrale rispetto alla norma, un più alto numero di neuroni e sinapsi. Per questo si ipotizzò per la prima volta che avere in dotazione dal proprio patrimonio genetico una grande quantità di materia cerebrale fornisse una sorta di 'riserva' che poi, con il sopraggiungere del decadimento senile, fungeva da 'tampone' e consentiva di resistere meglio ai danni subiti.

Questa, però, era ancora una teoria statica: avere o non avere una grande quantità di materia cerebrale dipende sostanzialmente dal patrimonio genetico e, al massimo, da eventuali eventi traumatici che possono intervenire nella fase fetale. Non ci si può fare niente.

Questo primo studio, però, fu seguito da molti altri, fino a quando fu definita una teoria decisamente più dinamica, quella della 'riserva cognitiva'. Questo nuovo concetto di 'riserva' implica quanto efficacemente o quanto flessibilmente il soggetto sia in grado di utilizzare la propria riserva cerebrale. Si fa dunque riferimento a differenze più qualitative e dinamiche che non quantitative: la costituzione della 'riserva cognitiva' è influenzata non solo da fattori genetici come quelli definiti dal quoziente intellettivo, ma anche da una serie di fattori ambientali e dagli stili di vita di ciascuno. In altri termini, la riserva cognitiva può essere arricchita dalle esperienze che si succedono nell'arco della vita, come per esempio il livello di scolarità che si raggiunge, ma anche il tipo di lavoro e di relazioni sociali che si hanno e le attività del tempo libero, non solo quelle culturali come la lettura o l'ascolto di



©Alberto Rebori

**UNA GRANDE QUANTITÀ DI MATERIA CEREBRALE FORNIVA UNA SORTA DI 'RISERVA' CHE CON IL SOPRAGGIUNGERE DEL DECADIMENTO SENILE, FUNGEVA DA 'TAMPONE' E CONSENTIVA DI RESISTERE MEGLIO AI DANNI SUBITI**

musica, ma anche quelle fisiche. Se la riserva cerebrale ci viene consegnata alla nascita, la riserva cognitiva ce la costruiamo.

In particolare vanno ricordati al riguardo gli studi di Yacov Stern, pubblicati a partire dalla seconda metà degli anni '90 [2]. Secondo Stern, i fattori che costituiscono la riserva cognitiva sono tutti correlati. Per esempio, il quoziente intellettivo aumenta con il crescere della scolarità. Ma, ugualmente, ogni fattore porta un contributo indipendente al consolidarsi della riserva: muoversi, suonare uno strumento, leggere, avere intense relazioni sociali, sono tutti stili di vita che in modo autonomo influiscono sulla qualità della propria riserva cognitiva.

### Alcuni studi sulla riserva cognitiva nei soggetti sani

Per definire come si costruisce la riserva cognitiva ed eventualmente come può aiutare a far fronte meglio alle malattie neurodegenerative, è fondamentale studiarla nei soggetti sani.

Sono in particolare quattro gli studi presi a riferimento, al riguardo.

Il primo è stato effettuato nel 2006 da Eleanor Maguire sui tassisti londinesi. [3] I tassisti di Londra devono superare un esame complesso, la cui preparazione dura anche 3-4 anni e poi sapersi districare quotidianamente in una complessa topografia. Utilizzando moderne tecniche di risonanza magnetica, Maguire ha dimostrato che la regione po-

steriore dell'ippocampo dei tassisti londinesi, che ha un ruolo chiave nella memoria spaziale, ha un volume maggiore rispetto ai non tassisti. Si è inoltre dimostrato che questo maggiore sviluppo ippocampale è proporzionale alla durata dell'attività lavorativa. La stessa ricercatrice ha condotto ulteriori studi sempre sull'ippocampo dei tassisti prima e dopo l'esame di abilitazione, dimostrando che solo i tassisti che superavano l'esame evidenziavano un incremento del volume dell'ippocampo. In questo modo, veniva per la prima volta confutato un antico dogma scientifico, secondo cui il cervello umano adulto non potrebbe più crescere.

Altri studi diventati famosi sono quelli effettuati da Bogdan Dragansky [4] sui giocolieri. In un primo studio, pubblicato nel 2004 su 'Nature', è stato osserva-



©Alberto Rebori

### LA RISERVA CEREBRALE CI VIENE CONSEGNATA ALLA NASCITA, LA RISERVA COGNITIVA CE LA COSTRUIAMO

to come al training per l'attività di giocoliere si associ in risonanza magnetica un incremento dei volumi della corteccia occipitale, che governa i movimenti oculari sollecitati nell'attività del 'juggling'. Lo stesso autore ha pubblicato nel 2006 un altro studio effettuato su studenti di medicina, dimostrando in questo caso

©tips.BlendImages RM



- 1 Katzman R, Terry R, Deteresa R, Brown T, Davies P, Fuld P, Renbing X, Peck A (1988). Clinical, pathological, and neurochemical changes in dementia: A subgroup with preserved mental status and numerous neocortical plaques. *Annals of Neurology*, 23, pp. 138-144.
- 2 Stern Y, Alexander GE, Prohovnik I, Stricks L, Link B, Lennon MC, Mayeux R Relationship between lifetime occupation and parietal flow: Implications for a reserve against Alzheimer's disease pathology. *Neurology*, 45, 55-60 (1995).
- 3 Eleanor A. Maguire, \* Katherine Woollett, and Hugo J. Spiers London Taxi Drivers and Bus Drivers: A Structural MRI and Neuropsychological Analysis, *HIPPOCAMPUS* 16:1091-1101 (2006).
- 4 Bogdan Draganski, Christian Gaser, Volker Busch, Gerhard Schuierer, Ulrich Bogdahn, Arne May, *Neuroplasticity: Changes in grey matter induced by training*, *Nature* 427, 311-312 (2004).

©Alberto Rebori



**SIA L'ESERCIZIO MOTORIO CHE  
L'ESERCIZIO COGNITIVO MODIFICANO  
LA STRUTTURA CEREBRALE  
E PROTEGGONO DALLA  
NEURODEGENERAZIONE**

che lo studio intensivo in vista di un esame di medicina induce modificazioni strutturali a livello della sostanza grigia nella corteccia parietale e dell'ippocampo. Un aumento che non solo compare durante il periodo dello studio ma si mantiene a tre mesi di distanza, con effetto duraturo nel tempo [5].

Un'ultima serie di ricerche che confermano ulteriormente l'ipotesi della riserva cerebrale è nota come 'The nuns study', ossia 'La ricerca sulle suore'. Curata da Snowdon, questa ricerca longitudinale è iniziata ufficialmente nel 1986 ed è stata svolta seguendo un gruppo di circa 700 suore cattoliche della School Sisters of Notre Dame. Tra gli aspetti interessanti emerge come le suore che in età giovanile avevano rivelato un'alta competenza linguistica erano poi risul-

tate molto più protette dal rischio di sviluppare il Morbo di Alzheimer [6].

Le neuroscienze stanno quindi dimostrando come sia l'esercizio motorio che l'esercizio cognitivo siano in grado di modificare la struttura cerebrale a livello della sostanza grigia e, secondo studi più recenti, della sostanza bianca. E di proteggere dalla neurodegenerazione.

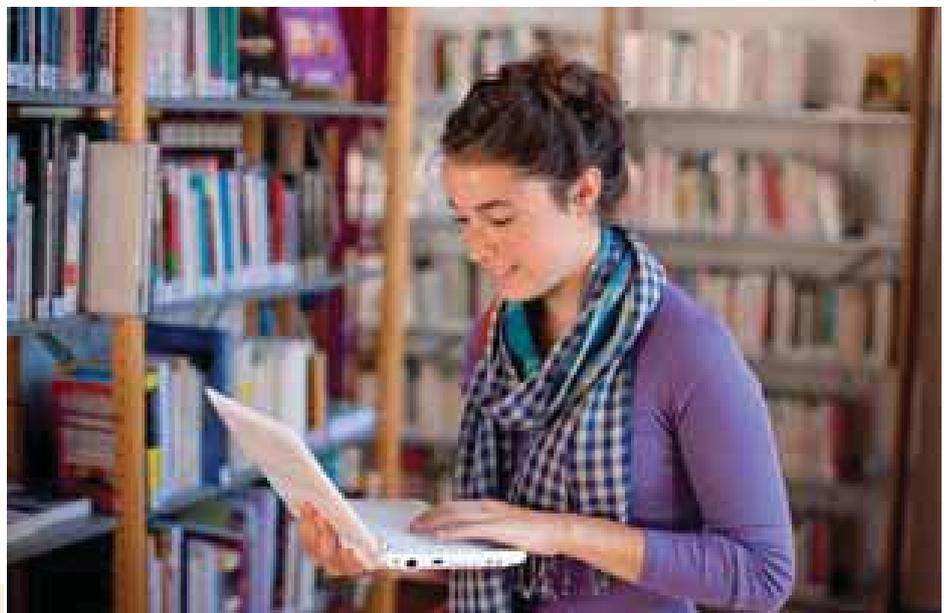
### **La riserva cognitiva dalla demenza senile alla SM: cambio di paradigma**

I primi studi sulla riserva cerebrale e cognitiva, come chiarito, sono stati effettuati rispetto alle malattie neurodegenerative senili (demenza, Morbo di Alzheimer). Un cambio di passo è iniziato quando, verso la fine del 2000, si è iniziato a verificare la validità delle stesse

ipotesi in una malattia 'dei giovani' come la sclerosi multipla. I disturbi cognitivi, infatti, sono una parte integrante del quadro di malattia tipico della sclerosi multipla. Generalmente non si tratta di disturbi così diffusi e gravi da connotare un quadro di demenza, sono piuttosto disturbi focali, che interessano selettivamente alcune funzioni cognitive, in particolare la memoria, la velocità di elaborazione delle informazioni, le funzioni esecutive. Questi disturbi, anche se focali, sono molto impattanti, perché riguardano una persona giovane, attivamente inserita nei contesti sociali e lavorativi.

Se è vero che la riserva cognitiva non è statica ma può essere potenziata in base agli stili di vita, è decisamente interessante applicare questa prospettiva a

©tips.Phanie



- 5 Bogdan Draganski, Christian Gaser, Gerd Kempermann, H. Georg Kuhn, Jurgen Winkler, Christian Buchel Arne May - Temporal and Spatial Dynamics of Brain Structure Changes during Extensive Learning, *The Journal of Neuroscience*, June 7, 2006 - 26(23):6314-6317.
- 6 Riley KP, Snowdon DA, Desrosiers MF, Markesbery WR: Early life linguistic ability, late life cognitive function, and neuropathology: Findings from the Nun Study *Neurobiology of Aging* 26(3):341-347, 2005. Suzanne L. Tyas, David A. Snowdon, Mark F. Desrosiers, Kathryn P. Riley and William R. Markesbery (2007). Healthy ageing in the Nun Study: Definition and neuropathologic correlates. *Age and Ageing*, 36(6), 650-655.
- 7 James F. Sumowski, PhD, Glenn R. Wylie, DPhil, Nancy Chiaravalloti, PhD, and John DeLuca, PhD Intellectual enrichment lessens the effect of brain atrophy on learning and memory in multiple sclerosis, *Neurology*. Jun 15, 2010; 74(24): 1942-1945.
- 8 James F. Sumowski, PhD, Maria A. Rocca, MD, Victoria M. Leavitt, PhD, Gianna Riccitelli, PhD, Giancarlo Comi, MD. John DeLuca, PhD, Massimo Filippi, MD - Brain reserve and cognitive reserve in multiple sclerosis What you've got and how you use it, *Neurology* 2013; 80:1-8; una sintesi dello studio si trova su [www.aism.it].
- 9 James F Sumowski, Victoria M Leavitt, Cognitive reserve in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*, lug 2013.

una patologia del giovane o del giovane adulto. In questo caso, infatti, l'arricchimento intellettuale potrebbe rappresentare una strategia anche terapeutica, di prevenzione o trattamento del disturbo cognitivo.

Ma andiamo con ordine.

### Primi studi su riserva cognitiva e SM

I primi a studiare la teoria della riserva cognitiva applicata al deficit cognitivo nella SM sono stati i ricercatori statunitensi del gruppo di John De Luca [7] (Medical School, New Jersey), che hanno valutato il grado di atrofia cerebrale in correlazione con le performance cognitive dei pazienti di SM in una serie di test cognitivi. I soggetti con sclerosi multipla che avevano un più alto arricchimento cognitivo, a parità di atrofia cerebrale, ottenevano una prestazione cognitiva maggiore rispetto a soggetti con arricchimento cognitivo medio o basso. Si è confermato in questo modo anche nel modello della SM che la riserva cognitiva derivata da un maggiore arricchimento intellettuale può costituire un fattore protettivo rispetto all'atrofia cerebrale e quindi alla possibilità di presentare una disfunzione cognitiva.

### Le conferme da altri studi del 2013

Uno studio internazionale, coordinato dal professor Massimo Filippi (Università Vita e Salute, San Raffaele di Milano) e condotto da James Sumovsky, con la collaborazione di Victoria M. Leavitt, Mara A. Rocca (Premio Rita Levi Montalcini 2013), Gianna Riccitelli (San Raffaele, Milano) e del Professor Giancarlo Comi (Direttore Divisione di Neurologia e Servizio di Neurofisiologia Clinica, San Raffaele, Milano) [8] ha sottoposto 41 persone con SM recidivante remittente e 21 con SM secondariamente progressiva a risonanza magnetica per valutare

la riserva cerebrale (MLBV, stimato con il volume intracranico, ICV) e il carico di malattia (carico lesionale T2, atrofia della sostanza bianca e grigia). I ricercatori hanno inoltre valutato lo stato cognitivo, sottoponendo le persone con SM a compiti di efficienza cognitiva e della memoria e misurato le attività conoscitive di tempo libero dei primi anni di vita come fonte di riserva cognitiva. Lo studio ha dimostrato come il volume della materia cerebrale correla positivamente con lo stato cognitivo della persona con SM, ma anche evidenziato come la riserva cognitiva, costruita con le scelte di vita, studio e tempo libero, protegga le persone con SM dal deterioramento cognitivo in modo indipendente dai fattori genetici.

Una 'metanalisi' complessiva curata sempre da James Sumovsky e Victoria M. Leavitt nel 2013 [9] conferma ulteriormente questa chiave di lettura. La letteratura sulla riserva cognitiva nella SM passata in rassegna dai due ricercatori dimostra come sia i fattori ereditari (massima crescita cerebrale) sia quelli ambientali, legati a un maggiore arricchimento intellettuale dovuto a conoscenza linguistica e/o partecipazione durante i primi anni di vita ad attività ricreative di tipo cognitivo (lettura), consentano alle persone di sopportare un notevole carico di malattia (lesioni della sostanza bianca, atrofia cerebrale) senza compromissione cognitiva e declino della memoria.

### Nuovi ampliamenti: uno studio longitudinale italiano

Nel 2013 è stato pubblicato su 'Neurology' un altro studio longitudinale curato da Maria Pia Amato (Università di Firenze). La ricerca ha valutato all'inizio e poi dopo 18 mesi i volumi cerebrali, sia totali che della sostanza grigia neocorticale, di 52 pazienti con SM recidivante remit-

tente, utilizzando la risonanza magnetica attraverso il 'programma Siena' (a cura del gruppo di ricerca dell'Università di Siena, coordinato dal professor Nicola De Stefano). Sono state valutate anche le performance cognitive attraverso la serie di test della cosiddetta 'Batteria di Rao', che verificano prestazioni di memoria, attenzione, velocità di elaborazione, fluenza verbale. La ricerca ha valutato inoltre in ogni paziente la presenza della riserva cognitiva costruendo un vero e proprio 'indice' di riserva, che tiene conto dell'educazione, della scolarità del soggetto, del quoziente intellettivo pre-morboso, degli stili di vita e delle attività di tempo libero identificate attraverso un questionario.

Lo studio ha confermato che i soggetti con maggior riserva cognitiva hanno, a parità di volume cerebrale, una prestazione migliore sui test della Batteria di Rao rispetto a quelli con minore riserva cognitiva.

I riscontri di risonanza magnetica, effettuati sia all'inizio della ricerca sia al follow up dopo 18 mesi, hanno però dimostrato che l'effetto di protezione dal deficit cognitivo viene svolto dalla riserva cognitiva solo entro certi limiti di atrofia



©Alberto Rebori

**L'ARRICCHIMENTO INTELLETTIVO POTREBBE RAPPRESENTARE UNA STRATEGIA ANCHE TERAPEUTICA, DI PREVENZIONE O TRATTAMENTO DEL DISTURBO COGNITIVO**

cerebrale: esiste una sorta di valore di soglia di atrofia della neocorteccia (circa 500 millimetri cubici) oltre il quale questa attività protettiva non sarebbe più evidente. E questo sottolinea l'importanza di un intervento precoce, anche in campo cognitivo, che cioè preservi la struttura cerebrale il più a lungo possibile, prima che venga superato il determinato valore-soglia di atrofia.

### Come si interviene su riserva cognitiva e atrofia nella SM

Queste ricerche aprono così una possibile via terapeutica, non ancora perseguita o, meglio, standardizzata: è importante potenziare la 'riserva cognitiva', l'arricchimento intellettuale e, nello stesso tempo, bisogna 'mantenere' il più a lungo possibile la 'riserva cerebrale', preservando nel modo migliore possibile l'intelletto dall'aumento di atrofia che riduce la quantità di sostanza grigia e

©Alberto Rebori



#### L'ESERCIZIO FISICO IN ADULTI CON O SENZA DEMENZA PORTAVA A UN MIGLIORAMENTO COGNITIVO, IN PARTICOLARE RISPETTO ALLA VELOCITÀ DI ELABORAZIONE DELLE INFORMAZIONI, L'APPRENDIMENTO, LA MEMORIA E LA FUNZIONE ESECUTIVA

bianca nelle persone con SM.

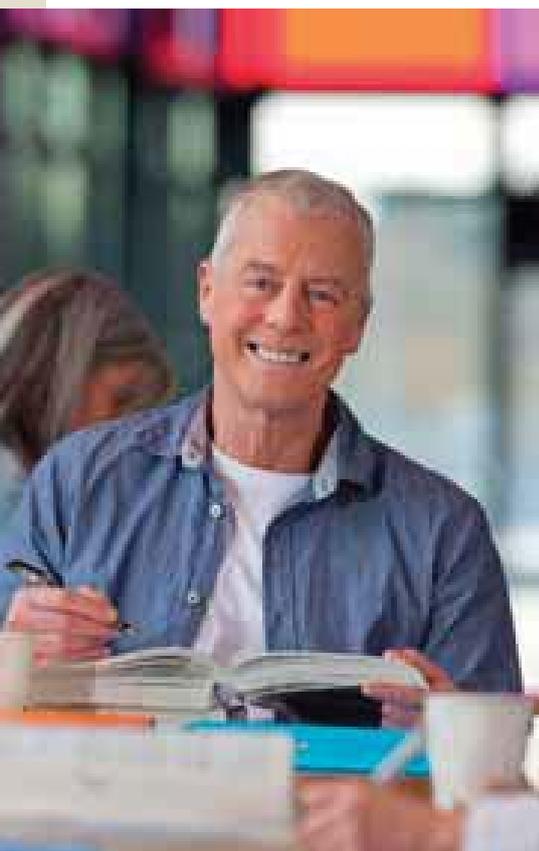
L'intervento preventivo, da questo punto di vista, può essere effettuato anche con quei farmaci 'disease modifying' che proteggono la struttura cerebrale. Ma la ricerca recente in riabilitazione sta dimostrando come gli interventi di riabilitazione motoria e cognitiva incidano anche sulla struttura cerebrale. Nello scorso numero di SM Italia, per esempio, abbiamo presentato uno studio finanziato da FISM dove si dimostra come un trattamento attivo di riabilitazione dell'arto superiore preservi anche l'integrità della sostanza bianca nel corpo calloso e nei tratti corticospinali [10]. Analogamente, per il mantenimento della riserva cerebrale e cognitiva possono essere utili training cognitivi, interventi comportamentali, ecc.

#### Movimento, riserva cognitiva e forme progressive di SM

Un articolo firmato da Anthony Feinstein nel 2011 [11] ricordava come, tra gli stili di vita con cui è possibile incrementare le abilità cognitive, uno riguarda l'esercizio fisico. In quell'editoriale, che apriva un intero numero della rivista dedicata al movimento nella SM, si portavano

a supporto di questa ipotesi i risultati di tre meta-analisi di studi randomizzati controllati che, con coerenza, dimostravano come l'esercizio fisico in adulti con o senza demenza portasse a un miglioramento cognitivo, in particolare rispetto alla velocità di elaborazione delle informazioni, l'apprendimento, la memoria e la funzione esecutiva. Si presentava, inoltre, uno studio di Robert Motl e colleghi (Neuroscience Research Laboratory, University of Illinois) i quali, prendendo in prestito dalla letteratura in gerontologia, suggerivano come l'esercizio fisico fosse in grado di mantenere la promessa di portare benefici cognitivi per le persone con SM, consentendo loro di avere meno problemi nel lavoro, nel tempo libero, nelle relazioni e attività della vita quotidiana [12].

Lo stesso Anthony Feinstein, in un recente editoriale della rivista Multiple Sclerosis [13], porta l'attenzione sul 'cauto ottimismo' con cui si può guardare all'esercizio fisico per il trattamento delle forme progressive di SM. Per queste forme non esistono ancora trattamenti specifici e, per accelerarne la ricerca, è stata di recente costituita una nuova 'Alliance' internazionale, per la quale AISM ha svolto un ruolo di primo piano. Ebbene, in un quadro di risposte che ancora mancano per trattare le forme progressive di SM, Feinstein segnala la rilevanza di un recente studio di Briken et al. [14], effettuato su 42 pazienti con sclerosi multipla progressiva e disabilità moderata (livello 4-6 della Expanded Disability Status Scale - EDSS). I partecipanti sono stati inseriti, in modo randomizzato, in uno dei tre tipi di interventi previsti (utilizzo dell'ergometro per l'arto superiore, canottaggio, cicloergometro) per 8-10 settimane. I risultati sono poi stati confrontati con quelli di gruppi di controllo in lista d'attesa. Nella capacità aerobica sono stati osservati mi-



©tips.Phanie



gioramenti significativi. Inoltre, l'esercizio ha prodotto un miglioramento della capacità di camminare, nei sintomi depressivi, nella stanchezza e in diversi domini di funzione cognitive, misurate con appositi test. Questo studio, dunque, ha indicato come l'allenamento aerobico sia fattibile e potrebbe essere utile anche per persone con sclerosi multipla progressiva, anche se per confermare questa ipotesi saranno necessari studi più ampi. La ricerca continua.

### Stili di vita per alimentare la riserva cognitiva

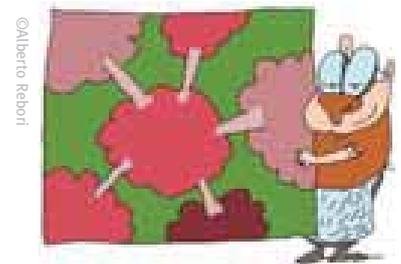
Concludiamo questo percorso dentro la teoria della "riserva cognitiva" con uno

sguardo sulle 'pratiche' che può generare tracciando, a partire dagli studi pubblicati dal Professor Valgeir Thorvaldsson [15] (Università di Gothenburg, Svezia, Facoltà di Psicologia) una sorta di decalogo di comportamenti attraverso i quali è possibile contrastare l'invecchiamento cerebrale e la demenza.

Le prime raccomandazioni riguardano l'astensione dal fumare, il dedicarsi in modo regolare e costante a un'attività fisica, possibilmente all'esercizio aerobico, e seguire una dieta sana. Queste indicazioni servono, come è noto, a tenere sotto controllo ipertensione e diabete, che possono avere effetto sulla funzionalità cognitiva.

Dal punto delle facoltà intellettive, inoltre, sembra importante dedicarsi ad attività che siano costantemente nuove e, per questo, sempre stimolanti: ad esempio, imparare anche in età adulta a giocare a scacchi, apprendere una nuova lingua, mettersi a suonare uno strumento, fare ginnastica e sport.

Questi suggerimenti, va ricordato, nascono nell'ambito del trattamento delle malattie senili e, nel caso della SM, servono solo come cartelli indicatori di una possibile direzione. Ogni scelta di intervenire sui propri stili di vita andrà sempre valutata attentamente con il proprio neurologo di riferimento. **smitalia**



**L'ALLENAMENTO AEROBICO È FATTIBILE E POTREBBE ESSERE UTILE ANCHE PER PERSONE CON SM PROGRESSIVA, ANCHE SE PER CONFERMARE QUESTA IPOTESI SARANNO NECESSARI STUDI PIÙ AMPI**

- 9 James F Sumowski, Victoria M Leavitt, Cognitive reserve in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*, lug 2013.
- 10 Bonzano L, Tacchino A, Bricchetto G, Roccatagliata L, Dessypris A, Feraco P, Lopes De Carvalho ML, Battaglia MA, Mancardi GL, Bove M. Upperlimb motor rehabilitation impacts white matter microstructure in multiple sclerosis.; *Neuroimage*. 2013 Dec 25. pii: S1053-8119(13)01229-9.
- 11 Anthony Feinstein, Multiple sclerosis, cognitive dysfunction and the potential benefits of exercise - Editorial, *Mult Scler*. 2011 Sep;17(9):1032-3.
- 12 Tra i più recenti studi curati da Motl e colleghi, possiamo citare: Motl RW Lifestyle physical activity in persons with multiple sclerosis: the new kid on the MS block. *Mult Scler*. 2014 Mar 6. [Epub ahead of print]. Beier M, Bombardier CH, Hartoonian N, Motl RW, Kraft GH Improved Physical Fitness Correlates with Improved Cognition in Multiple Sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil*. 2014 Mar 4. pii: S0003-9993(14)00177-4.
- 13 Anthony Feinstein, Ulrik Dalgas, The benefits of exercise in progressive MS: some cautious optimism Editorial, March 31, 2014, 270 *Multiple Sclerosis Journal* 20(3).
- 14 Briken S1, Gold S, Patra S, Vettorazzi E, Harbs D, Tallner A, Ketels G, Schulz Kh, Heesen C Effects of exercise on fitness and cognition in progressive MS: a randomized, controlled pilot trial. *Mult Scler*. 2014 Mar;20(3):382-90.
- 15 Thorvaldsson V, Skoog I, Hofer SM, Börjesson-Hanson A, Ostling S, Sacuiu S, Johansson B., Nonlinear blood pressure effects on cognition in old age: separating between-person and within-person associations. *Psychol Aging*. 2012 Jun;27(2):375-83. Thorvaldsson V, Macdonald SW, Fratiglioni L, Winblad B, Kivipelto M, Laukka EJ, Skoog I, Sacuiu S, Guo X, Ostling S, Börjesson-Hanson A, Gustafson D, Johansson B, Bäckman L. Onset and rate of cognitive change before dementia diagnosis: findings from two Swedish population-based longitudinal studies. *J Int Neuropsychol Soc*. 2011 Jan;17(1):154-62.