

# LA CAPACITÀ DI RISERVA – CEREBRALE E COGNITIVA – NELL'INVECCHIAMENTO COGNITIVO

CHRISTIAN CHICHERIO<sup>1,2</sup>, CATHERINE LUDWIG<sup>2</sup>  
E ERIKA BORELLA<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Ospedale Universitario di Ginevra, <sup>2</sup> Università di Ginevra, <sup>3</sup> Università di Padova

*Riassunto.* L'invecchiamento cognitivo si caratterizza per una ampia variabilità interindividuale non solo a livello della prestazione comportamentale ma anche, rispetto ai cambiamenti, dipendenti dall'età, a livello chimico, strutturale e funzionale del cervello. Tra le ipotesi oggi avanzate per spiegare le differenze individuali nel mantenimento di un comportamento funzionalmente adeguato e di un rendimento ottimale vi sono la riserva cerebrale e quella cognitiva. L'obiettivo di questa rassegna è quello di discutere il concetto di capacità di riserva nell'invecchiamento cognitivo normale e patologico. La rilevanza di questo concetto sarà illustrata da ricerche empiriche che si focalizzano sulle differenze di età nella cognizione e le sue basi neurofunzionali. In particolare si descriveranno i determinanti biologici ed ambientali della capacità di riserva. Verrà in seguito analizzata una forma specifica di riserva: la compensazione neurale. Infine si evidenzierà come il concetto di capacità di riserva sia stato integrato nella psicologia dell'arco della vita per spiegare le differenze individuali nella capacità dell'individuo di adattarsi durante tutto il suo sviluppo.

## 1. INTRODUZIONE

L'invecchiamento cerebrale si caratterizza per importanti differenze interindividuali (per una rassegna vedi Chicherio e Ludwig, 2009). Tali differenze si riscontrano non solo nei cambiamenti strutturali (Raz, Lindenberger, Rodrigue, Kennedy, Head, Williamson, Dahle, Gerstorf e Acker, 2005), metabolici (Cabeza, 2002; Grady, Springer, Hongwanishkul, McIntosh e Winocur, 2006) e chimici (Bäckman, Lindenberger, Li e Nyberg, 2010) del cervello, ma anche nella capacità di compensare le perdite associate ai «danni» cerebrali dovuti al normale processo d'invecchiamento (Cabeza, Anderson, Locantore e McIntosh, 2002) o all'insorgenza di una patologia degenerativa (Grady, McIntosh, Beig, Keightley, Burian e Black, 2005). A partire dalla fine degli anni '80 numerosi studi hanno infatti dimostrato come: i) i cambiamenti patologici nella demenza di Alzheimer non producano necessariamente manifestazioni cliniche (ad es. Fratiglioni, Grut, Forsell, Viitanen, Grafström, Holmén, Ericsson, Bäckman, Ahlbom e Winblad, 1991; Katzman, Terry, DeTeresa, Brown, Davies, Fuld e Renbing, 1988; Ott, Van Rossum, Van Harskamp, Van de Mheen, Hofman e Breteler, 1999; Schmand, Smit, Geerlings e Lindeboom, 1997), ii) un danno cerebrale

acquisito di paragonabile severità possa causare differenti livelli di deficit cognitivo caratterizzati da differenze nella velocità di recupero del disturbo (ad es. Kesler, Adams, Blasey e Bigler, 2003). Recenti studi sui centenari hanno evidenziato inoltre come, nonostante la presenza di disturbi dipendenti dall'età (ad es. problemi cardiaci), sia possibile vivere fino a un'età molto avanzata restando funzionalmente indipendenti (vedi Evert, Lawler, Bogan e Perls, 2003; per una rassegna, vedi Perls, 2006). La non diretta relazione fra il grado di severità del danno cerebrale – sia esso acquisito, o dovuto all'invecchiamento, o all'insorgenza della patologia degenerativa – e le sue manifestazioni cliniche, ha portato a proporre e a adottare la nozione di riserva.

Classicamente la riserva viene classificata in due modelli, rispettivamente la riserva cerebrale e la riserva cognitiva. Nel modello di riserva cerebrale, chiamato anche di «soglia» (vedi Katzman, 1993; Satz, 1993), la riserva viene concepita come un processo passivo e definita in termini di quantità di danno che il cervello può accumulare prima di tradursi in un'espressione clinica. Tale modello fa specificatamente riferimento a danni cerebrali dovuti sia al processo d'invecchiamento che a processi patologici acquisiti e degenerativi. Nel modello di riserva cognitiva (vedi Stern, 2002, 2009) si assume, invece, che il cervello adotti modalità attive per contrastare o per compensare un processo patologico, attraverso l'utilizzo dei processi cognitivi (o strategie) e delle reti di connessione funzionale fra neuroni.

Lo scopo di questa rassegna è quello di presentare la capacità di riserva, sia cerebrale che cognitiva, discutendone i determinanti biologici e ambientali. Nello specifico verrà messo in evidenza come, nonostante i due tipi di riserva siano teoricamente concepiti come contrapposti, sia necessario considerarli congiuntamente per comprendere la capacità del cervello di adattarsi nel miglior modo possibile alle perdite funzionali, strutturali e chimiche nell'invecchiamento normale e patologico. Verranno successivamente presentate alcune ricerche che hanno esaminato un particolare tipo di riserva: la compensazione neuronale. Per concludere, discuteremo dell'apporto della psicologia dell'arco della vita che supera il concetto di riserva e analizza le differenze individuali nella capacità di adattamento dell'individuo quando, come nell'invecchiamento, le risorse a disposizione dell'individuo sono ridotte.

## 2. CAPACITÀ DI RISERVA

### 2.1. *Riserva cerebrale*

Il concetto di riserva cerebrale è stato inizialmente introdotto nella letteratura scientifica per spiegare come lesioni cerebrali tipiche di pa-

tologie degenerative, come la demenza di Alzheimer, possano essere diagnosticate prima dell'apparizione dei sintomi stessi.

Il primo studio in cui si utilizzò il termine di «riserva», risale a Katzman *et al.* (1988). Gli autori, esaminando *post-mortem* il cervello di 137 anziani, hanno trovato come solo per certi individui vi fosse una dissociazione temporale tra i danni patologici estesi e la loro manifestazione clinica. A differenza degli individui con danno patologico e manifestazione clinica, quelli senza manifestazione clinica avevano un cervello più pesante e una più grande quantità di neuroni. Questo risultato ha portato gli autori a proporre che l'assenza di manifestazione clinica poteva essere dovuta a i) una demenza di Alzheimer incipiente senza una perdita importante di neuroni, ii) una maggiore «riserva» grazie alle dimensioni del cervello e alla maggior presenza di neuroni. Più recentemente, in linea con i risultati di Katzman *et al.* (1988), Davis e collaboratori (Davis, Schmitt, Wekstein e Markesbery, 1999), con un studio *post-mortem*, hanno dimostrato che la maggior parte dei cervelli delle 59 persone anziane che erano state seguite longitudinalmente per 8 anni, pur presentando una quantità abbondante di placche senili e/o grovigli neurofibrillari, non si caratterizzano per modificazioni significative a livello cognitivo. Tali risultati suggeriscono come la diminuzione della quantità di tessuto (neuroni o sinapsi) soggetta a alterazione, quando è superata, porta alla manifestazione di un disturbo clinico o funzionale, definita soglia critica fissa. Ciò significa che per uno stesso danno cerebrale se la soglia viene oltrepassata produce in ogni individuo uno stesso esito e che le differenze tra gli individui a livello della manifestazione clinica sono dovute solo alla capacità globale di riserva del cervello. Vari studi sulla prevalenza della demenza di Alzheimer (numero di individui che presentano la malattia in un dato momento) e della sua incidenza (numero di nuovi casi di malattia in determinato periodo di tempo, ad es. un anno) confermano l'esistenza di questa soglia critica (vedi DeKosky e Scheff, 1990; Terry, Masliah, Salmon, Butters, DeTeresa, Hill, Hansen e Katzman, 1991).

Partendo da questa definizione Satz (1993) introdusse il concetto di capacità di riserva cerebrale, in cui particolare rilievo viene dato al ruolo delle differenze interindividuali. Satz notò infatti che un danno cerebrale di particolare importanza può produrre un disturbo clinico o funzionale in un paziente con meno capacità di riserva cerebrale, se questo oltrepassa la suddetta «soglia» critica di danno cerebrale necessaria a produrre un disturbo comportamentale (vedi fig. 1). Al contrario, un paziente con una maggiore capacità di riserva cerebrale può mantenere un livello di funzionalità per più tempo in quanto il danno non raggiunge la suddetta soglia critica.

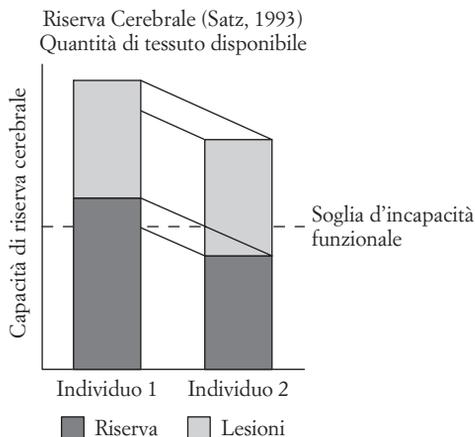


FIG. 1. Modello di riserva cerebrale e concetto di soglia critica (adattato da Stern, 2002).

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

Vi possono essere anche individui apparentemente sani ma con delle lesioni cerebrali preesistenti che possono tollerare meno bene i danni cerebrali rispetto ad altri individui di pari età senza lesioni sottostanti. Mortimer, Borenstein, Gosche e Snowdon (2005) hanno evidenziato come, quando i segni clinici della demenza di Alzheimer diventano visibili, i danni cerebrali possono essere relativamente estesi in individui con una maggiore riserva cerebrale rispetto a individui con minor riserva cerebrale. Inoltre, le differenze interindividuali nell'apparizione dei sintomi sembrano essere relate alla diversa velocità di perdita della riserva. La quantità di riserva assume quindi un ruolo intermedio tra la patologia e la manifestazione clinica, influenzando la severità dei sintomi clinici o funzionali una volta raggiunta la soglia critica. I danni preesistenti riducono infatti la quantità di riserva cerebrale residua che funge da «risorsa tampone» e che preserva, per un certo periodo di tempo, il comportamento dagli effetti dei cambiamenti o dai danni cerebrali.

A livello empirico, la riserva cerebrale è attualmente operazionalizzata con variabili «dirette» che riflettono gli aspetti più prettamente strutturali del cervello. È stato ad esempio dimostrato che individui con una circonferenza cranica più larga (ad es. Mortimer, Snowdon e Markesbery, 2003), un volume cerebrale più ampio (ad es. Fotenos,

Mintun, Snyder, Morris e Buckner, 2008), o una più forte densità sinaptica (ad es. Bigio, Hyman, Sontag, Satumtira e White, 2002) manifestano più tardi i deficit associati ai processi degenerativi rispetto ad individui con valori inferiori rispetto ai suddetti indicatori, grazie a un substrato neurale sufficiente per supportare un funzionamento non patologico. Ciononostante, dal momento in cui la patologia viene diagnostica, e la riserva tampone viene ad esaurirsi, l'evoluzione dei disturbi e dei deficit comportamentali diventa più rapida (Bruandet, Richard, Bombois, Maurage, Masse, Amouyel e Pasquier, 2008; Stern, Albert, Tang e Tsai, 1999).

Nonostante sia innegabile che gli individui si differenzino per la quantità di riserva cerebrale disponibile (o nella loro capacità di riserva cerebrale), un limite di tali ricerche è quello di trascurare le differenze qualitative tra gli individui nell'utilizzo delle risorse a disposizione. Il modello della riserva cerebrale propone, infatti, una spiegazione prettamente quantitativa in cui si postula l'esistenza di una soglia strutturale critica fissa (cioè identica per tutti gli individui) e che qualifica la transizione tra invecchiamento normale e patologico (cioè quando la soglia è raggiunta, inevitabilmente i segni clinici si manifestano). Per rispondere alle differenze di natura più qualitativa nella gestione dell'individuo delle sue risorse è stato proposto il modello di riserva cognitiva.

## 2.2. *Riserva cognitiva*

La riserva cognitiva (Stern, 2002, 2007, 2009) corrisponde a un modello funzionale più attivo che fa riferimento a differenze di natura qualitativa rispetto a come l'individuo gestisce le sue risorse. Il modello di riserva cognitiva, a differenza di quello di riserva cerebrale, non suppone che ci sia una soglia fissa a partire dalla quale il disturbo funzionale appare. Tale modello si focalizza sui processi che permettono agli individui di sostenere il danno cerebrale e di mantenere l'adeguato funzionamento. Due individui a parità di riserva cerebrale possono infatti distinguersi nel modo di re-agire ai danni cerebrali (vedi fig. 2). In altre parole, se due individui hanno una medesima quantità di riserva cerebrale, l'individuo con più riserva cognitiva può tollerare delle lesioni più estese prima che appaia un disturbo clinico rispetto all'altro individuo. Il modello di riserva cognitiva viene infatti utilizzato per interpretare sia alterazioni cerebrali – dovute ad un danno cerebrale, come una lesione traumatica (Bigler, 2007; Dennis, Yeates, Taylor e Fletcher, 2007) o al normale processo di invecchiamento (Stern, Habeck, Moeller, Scarmeas, Anderson, Hilton e Flynn, 2005) –, sia differenze individuali nell'elaborazione dell'informazione

Riserva Cognitiva (Stern, 2002)  
Efficacia e flessibilità delle reti neurofunzionali

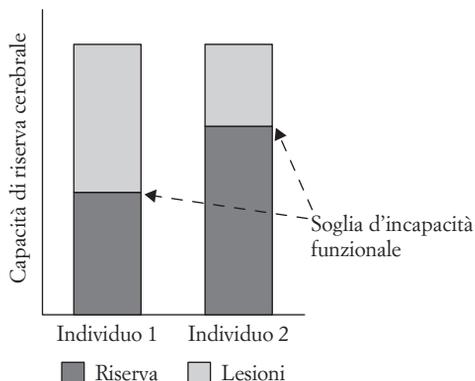


FIG. 2. Modello di riserva cognitiva (adattato da Stern, 2002).

*Nota:* Due individui con la medesima quantità di riserva cerebrale. L'individuo 1, utilizzando meccanismi di elaborazione più efficienti possiede, però, più riserva cognitiva rispetto all'individuo 2. L'individuo 1 può quindi «sopportare» una lesione più ampia dell'individuo 2 prima che sopraggiunga l'incapacità funzionale (adattato da Stern, 2002).

in assenza di lesioni cerebrali (Stern, Zarahn, Hilton, Flynn, Delapaz e Rakin, 2003).

Nella sua formulazione iniziale, Stern (2002) distingue due tipi di riserva cognitiva, rispettivamente la riserva cognitiva e la compensazione. Mentre la riserva cognitiva è limitata alle differenze individuali osservate in soggetti sani, la compensazione è associata a una specifica risposta al danno cerebrale. Più precisamente, Stern (2002) e collaboratori si riferivano alla riserva cognitiva per evocare un utilizzo efficiente di strategie e di reti di connessione funzionale tra neuroni preesistenti simile a quelli usati da individui sani. La compensazione indicava invece l'uso di reti di connessioni alternative o strategie nuove non usate dai individui sani. Il concetto di riserva cognitiva ha poi subito una notevole evoluzione nell'arco degli anni, portando al superamento di tale distinzione. Recentemente Stern (2009) ha proposto l'implementazione neurale della riserva cognitiva e delle sue due componenti: la riserva neurale e la compensazione neurale. La riserva neurale si riferisce alle differenze individuali, probabilmente sotto la forma di efficienza, capacità o flessibilità differenziale, nell'uso delle reti di connessioni funzionale e dei processi cognitivi in soggetti sani. Un individuo, le cui reti di connessione sono più efficienti o sono più flessibili, ha una maggiore capacità di utilizzo di tali reti e può essere in grado di reagire qualora si presenti un danno cerebrale.

La compensazione neurale si riferisce, invece, alla differenze individuali nell'uso di reti di connessione funzionale e di processi cognitivi alternativi in quanto non sono utilizzati dai soggetti sani. La compensazione neuronale, intesa come l'abilità di compensare le reti di connessione e/o processi danneggiati, aiuterebbe, quindi, a mantenere o a migliorare la prestazione comportamentale.

A livello empirico, la riserva cognitiva è attualmente operazionalizzata tramite l'uso di studi di visualizzazione cerebrale nei quali si esaminano le similarità e differenze nei *pattern* di attivazione cerebrale regionale e, soprattutto, nei *pattern* di connettività tra regioni cerebrali associate alla realizzazione di un compito. La particolarità degli studi con tecniche di visualizzazione cerebrale condotti sulla riserva, rispetto a quelli sulla cognizione nell'invecchiamento, risiede nell'interesse sulle differenze individuali nei *pattern* di connettività tra le diverse regioni e come queste differenze vengano associate a indicatori della riserva cognitiva (l'istruzione e il quoziente intellettivo, l'occupazione, le attività di tempo libero, vedi paragrafo 3.2). In altre parole, l'ipotesi sarebbe che la riserva cognitiva sia correlata a una rete di connessione funzionale generica non specifica al compito realizzato e che può essere sollecitata in vari compiti. Ad esempio, Stern *et al.* (2005) esaminarono, in uno studio di tomografia ad emissione di positroni ( $H_2^{15}O$  PET), le relazioni tra riserva cognitiva e livello di attivazione cerebrale durante un compito di riconoscimento in una condizione di basso carico di memoria e in una condizione ad alto carico di memoria. In questo studio, la riserva cognitiva veniva quantificata con un punteggio globale che considerava gli anni di scolarizzazione e il quoziente intellettivo. I risultati evidenziarono che regioni funzionalmente connesse cambiavano il loro livello di attivazione a seconda della condizione di carico di memoria e dell'età dei partecipanti. Inoltre, i giovani adulti, con maggiore riserva cognitiva, dimostrarono un'attivazione elevata delle regioni direttamente coinvolte nella rete neurofunzionale responsabile dell'aumento del carico di memoria tra le due condizioni e una diminuzione delle altre aree cerebrali. Quest'attivazione differenziale è stata interpretata come una manifestazione neuronale della riserva. Al contrario, gli adulti anziani con una maggiore riserva dimostrarono una diminuzione delle attivazioni nelle aree coinvolte all'aumento del carico di memoria e un aumento nelle altre regioni non coinvolte. Gli autori hanno quindi supposto un utilizzo inefficiente della rete neurofunzionale abitualmente usata dai giovani adulti che negli anziani produce modificazioni a livello delle attivazioni delle aree coinvolte. Il diverso livello di attivazione negli anziani rappresenterebbe quindi una compensazione neurale della rete usata dai giovani adulti per mantenere un certo livello di prestazione in ri-

sposta alle perdite neurofisiologiche osservate con l'avanzare nell'età (per altri studi di visualizzazione cerebrale funzionale vedi la rassegna di Stern, 2009).

La riserva cognitiva indica, come la riserva cerebrale, la resilienza del cervello al danno cerebrale patologico. La riserva cognitiva in particolare, però, si focalizza nel modo in cui il cervello utilizza le risorse danneggiate. Questo tipo di riserva rappresenta così un modello di efficienza, al contrario del modello di soglia – riserva cerebrale –, grazie a cui il compito viene elaborato usando meno risorse e in modo da produrre meno errori.

### 3. LE DETERMINANTI BIOLOGICHE E AMBIENTALI DELLA RISERVA

Nonostante la riserva cerebrale e la riserva cognitiva siano stati concepiti e esaminati come due modelli indipendenti, varie evidenze indicano che i due modelli sono interdipendenti e tra loro connessi. Entrambi i tipi di riserva condividono il postulato, spesso implicito, secondo il quale le risorse accumulate durante la vita permettono all'individuo di mantenere un comportamento adeguato dal punto di vista funzionale. Tali risorse sono il risultato della capacità del cervello di cambiare, svilupparsi e adattarsi, strutturalmente e funzionalmente, grazie ad un'interazione dinamica e continua tra influenze di tipo biologico ed ambientale (vedi fig. 3).

#### 3.1. *Determinanti biologiche*

Ricerche condotte sugli animali e studi molecolari sull'uomo mostrano come il patrimonio genetico individuale (soprattutto le variazioni genetiche endogene) abbia un ruolo cruciale sull'insieme delle determinanti biologiche coinvolte nella regolazione dello sviluppo cerebrale e quindi dei due tipi di riserva. Tra i geni associati alla nozione di riserva (Lee, 2003, 2007), di particolare rilevanza è il fattore neurotrofico derivato dal cervello (*brain-derived neurotrophic factor* – BDNF). Il BDNF è una proteina che contribuisce alla neurogenesi e alla differenziazione dei neuroni favorendo la creazione di nuove sinapsi e influenzando la sopravvivenza dei neuroni esistenti. L'efficacia della modulazione del segnale associata al BDNF è attualmente considerata come uno tra i più importanti fattori che influenzano la capacità cerebrale di riorganizzarsi dell'adulto (Lipsky e Marini, 2007). Inoltre il gene BDNF interagisce con un altro gene COMT; quest'ultimo è, invece, implicato nella modulazione dell'attività dopaminergica, considerata come uno tra i sistemi di neurotrasmissione più

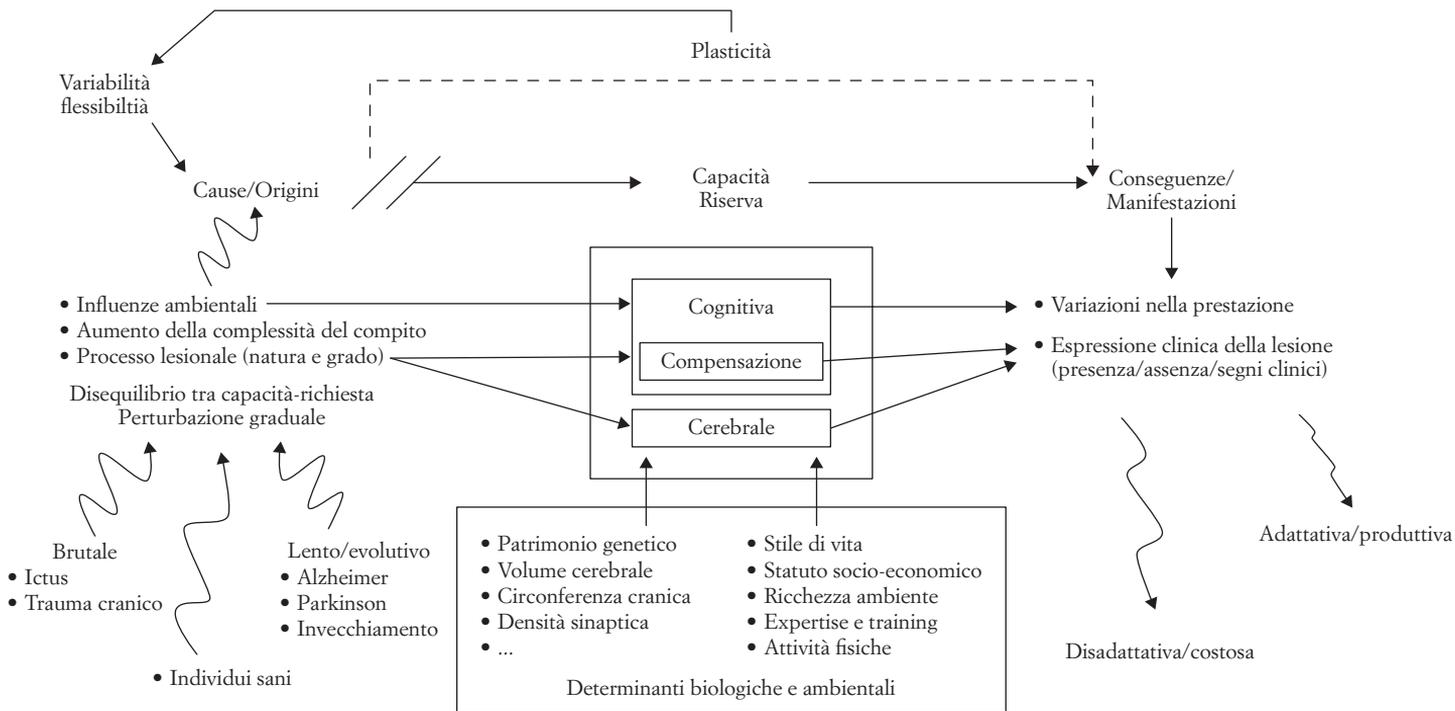


FIG. 3. Rappresentazione schematica delle origini e conseguenze della capacità di riserva (adattato da Lövdén, 2010).

*Nota:* Modello che integra le nozioni di capacità di riserva, plasticità e variabilità per spiegare la capacità di adattamento dell'individuo nel suo sviluppo e invecchiamento (adattato da Lövdén, 2010).

alterati nell'invecchiamento, e nella sua degradazione nella corteccia frontale. Le interazioni tra COMT e BDNF spiegherebbero in parte la variabilità interindividuale, soprattutto in età avanzata, a livello delle risorse disponibili per elaborare le informazioni e quindi anche la quantità di riserva (Nagel, Chicherio, Li, Von Oertzen, Sander, Vllringer, Heekeren, Backman e Lindenberger, 2008). In particolare, secondo Lindenberger e collaboratori (Lindenberger, Nagel, Chicherio, Li, Heekeren e Bäckman, 2008) l'invecchiamento amplificherebbe gli effetti genetici sulla cognizione contribuendo all'ampia eterogeneità che caratterizza l'età adulta avanzata e alla diversa modulazione età-relata delle risorse.

Il patrimonio genetico influenza anche la differente vulnerabilità degli individui alle malattie degenerative, al loro inizio e alla velocità con cui i processi patologici si sviluppano. Nella demenza di Alzheimer, ad esempio, si distinguono, dal punto di vista clinico, due forme associate a specifiche e distinte influenze genetiche: una forma precoce a carattere familiare e una forma tardiva più sporadica (Rocchi, Pellegrini, Siciliano e Murri, 2003). Nella forma precoce della malattia si assiste ad una mutazione di tre geni – il precursore della proteina amiloide (*APP*), la presenilina 1 (*PSEN1*) e la presenilina 2 (*PSEN2*) – responsabili della successiva creazione delle placche senili. Al contrario nella forma più tardiva della malattia un solo gene è stato associato a un rischio più importante di sviluppare la demenza (Li e Grupe, 2007): l'apolipoproteina-E (*ApoE*), trasportatore di proteine lipidiche necessarie alla riparazione delle cellule nervose. Mentre alcuni studi propongono l'alterazione di uno dei quattro alleli dell'*ApoE-ε4* – tra le cause della formazione di placche senili (Strittmatter, Saunders, Schmechel, Pericak-Vance, Enghild, Salvesen e Roses, 1993), altri mostrano il ruolo protettivo dell'allele *ε4* dell'*ApoE* nell'apparizione della demenza di Alzheimer (Corder, Saunders, Risch, Strittmatter, Schmechel e Gaskell, 1994). È però da notare che l'espressione di questo patrimonio è spesso modulata dalle influenze ambientali: gli individui con alto livello di scolarizzazione e portatori dell'allele *ApoE-ε4*, ma non delle altre varianti dell'*ApoE*, possono presentare un declino cognitivo più drastico (Seeman, Huang, Bretsky, Crimmins, Launer e Guralnik, 2005). Inoltre, mentre la frequenza e la incidenza nella popolazione dell'allele *ε4* dell'*ApoE* diminuisce notevolmente tra gli individui più anziani, probabilmente per la sua associazione con la demenza di Alzheimer e con le malattie vascolari (Breitner, Wyse, Anthony, Welsch-Bohmer, Steffens, Norton, Tschanz, Plassman, Meyer, Skoog e Khachaturian, 1999), l'allele *ε2* dell'*ApoE* diventa più frequente con l'avanzare nell'età (Rebeck, Cheung, Growdon, Deng, Akuthota, Locascio, Greenberg e Hyman, 1999).

### 3.2. *Determinanti ambientali*

Rispetto agli effetti dell'ambiente nella costituzione dei due tipi di riserva sono da considerare varie influenze tra cui: lo stile di vita, la ricchezza dell'ambiente, il livello di scolarità, l'expertise, l'attività fisica e cognitiva degli individui.

Per quanto riguarda lo stile di vita, numerosi lavori dimostrano che le attività condotte durante l'infanzia o all'inizio dell'età adulta influenzano la capacità di mantenere e preservare un comportamento funzionalmente adeguato soprattutto nel caso in cui si verificano danni cerebrali (Borenstein, Copenhaver e Mortimer, 2006; Fratiglioni *et al.*, 1991; Gatz, Prescott e Pedersen, 2006; Richards e Deary, 2005; Richards e Sacker, 2003; Schmand *et al.*, 1997). Nella rassegna di Fratiglioni, Paillard-Borg e Winblad (2004), ad esempio, si evidenzia il ruolo dell'integrazione sociale come predittore della demenza. Allo stesso tempo, la letteratura epidemiologica sull'impegno sociale mostra l'importanza degli aspetti sociali nel modellare i cambiamenti cognitivi (Bassuk, Glass e Berkman, 1999).

Gli studi sul ruolo dell'ambiente, principalmente condotti con animali, mostrano che un'attività frequente e diversificata contribuisce ad aumentare il numero dei neuroni e delle sinapsi influenzando positivamente le riserve cerebrali e cognitive degli animali e potenzialmente anche degli esseri umani (vedi la rassegna di Churchill, Galvez, Colcombe, Swain, Kramer e Greenough, 2002). Animali allevati in ambienti arricchiti di stimoli mostrano le seguenti caratteristiche: una neurogenesi e una sinaptogenesi più importante rispetto ad animali allevati in un ambiente impoverito (vedi Diamond, 1988; van Praag, Kempermann e Gage, 2000, per una rassegna); una tardiva insorgenza dei primi segni clinici (Li e Tang, 2005; Nithianantharajah e Hannan, 2006) e un rallentamento nello sviluppo di alterazioni neurofisiologiche come le placche amiloidi (Costa, Cracchiolo, Bachstetter, Hughes, Bales, Paul, Mervis, Arendash e Potter, 2007).

Tra i fattori che favoriscono l'accumulo di riserva come fattore di resilienza ai processi biologici legati all'invecchiamento, posticipando le manifestazioni cliniche di patologie, quali la demenza, vi è l'alta scolarità (ad es. Fratiglioni *et al.*, 1991; Katzman, 1993; Ott *et al.*, 1999) e/o un elevato quoziente intellettuale – QI (Garrett, Grady e Hasher, 2010; Schmand *et al.*, 1997). Si può quindi ipotizzare che i fattori educativi e il QI, che proteggono dall'inizio della demenza, sono anche quelli che permettono agli individui di gestire più efficacemente i cambiamenti dipendenti dall'età. Nonostante la scolarità abbia un ruolo protettivo, può però anche «nascondere» l'insorgenza della patologia, che, quando si manifesta ha un decorso molto più rapido rispetto al declino in individui con bassa scolarità. Bruandet *et*

*al.* (2008), ad esempio, studiando 670 pazienti affetti dalla demenza di Alzheimer e seguiti per più di 3 anni, hanno trovato che i pazienti con un livello elevato o medio di educazione presentavano un declino cognitivo più importante e rapido rispetto agli individui con un basso livello di educazione. I meccanismi attraverso i quali il livello di scolarizzazione agisce come protettore (e bassa scolarizzazione come fattore sfavorevole) necessitano quindi di futuri studi per chiarire il loro ruolo nella costituzione della riserva.

Anche gli studi sui training supportano il ruolo dell'effetto della pratica intensiva sul potenziamento della riserva. Studi sugli esperti, nonostante siano soprattutto condotti con giovani, mostrano un aumento dell'attività cerebrale delle aree associate all'abilità allenata (vedi studio sui tassisti londinesi, Maguire, Gadian, Johnsrude, Good, Ashburner, Frackowiak e Frith, 2000), una riorganizzazione delle reti funzionali o dei circuiti corticali (vedi studio sui giocatori esperti di tennis rispetto ai non esperti, Pearce, Thickbroom, Byrnes e Mastaglia, 2000). Anche se per ora vi sono relativamente poche ricerche condotte sui training di pratica con partecipanti anziani, i risultati sono promettenti. Ad esempio, Nyberg e collaboratori (Nyberg, Sandblom, Jones, Neely, Petersson, Ingvar e Bäckman, 2003) hanno trovato che l'insegnamento del metodo dei loci produceva un aumento dell'attivazione nelle aree frontali e parieto-occipitali per i giovani adulti. Per gli anziani, invece, non era osservato un aumento dell'attività frontale e solo per quelli che beneficiavano del training si riscontrava un aumento dell'attività occipito-parietale. Questi risultati suggeriscono che nell'anziano la diminuzione dell'attività frontale riflette la presenza di risorse cognitive di elaborazione più limitate, mentre quella dell'attività posteriore una difficoltà nel sollecitare un'elaborazione pertinente per il compito in corso.

Per quanto riguarda l'attività cognitiva – l'esercizio mentale sollecitato dalle parole crociate o nel gioco degli scacchi, la lettura, o più generalmente la partecipazione ad attività intellettuali, sociali e fisiche – la maggior parte delle ricerche concorda sul fatto che una pratica sostenuta quotidiana favorisca il mantenimento di un livello cognitivo elevato, sia nell'invecchiamento normale (Hultsch, Hertzog, Small e Dixon, 1999; Salthouse, 2006) sia nell'evoluzione di processi degenerativi patologici (Gatz, Prescott e Pedersen, 2006; Scarmeas, Levy, Tang, Manly e Stern, 2001). Nello studio longitudinale di Hultsch *et al.* (1999), in cui sono stati seguiti adulti dai 55 agli 85 anni, si è mostrato, ad esempio, come uno stile di vita attivo fosse positivamente associato al mantenimento di varie abilità cognitive (vedi anche Schooler e Mulatu, 2001). Wilson e collaboratori (Wilson, Scherr, Schneider, Tang e Bennett, 2007) in uno studio longitudinale mostrarono che, su 775 persone testate, le 90

che svilupparono Alzheimer erano anche quelle che riportarono un basso livello di partecipazione ad attività complesse. Andel e collaboratori (Andel, Crowe, Pedersen, Mortimer, Crimmins, Johansson e Gatz, 2005) hanno trovato che persone con lavori cognitivamente impegnativi avevano un minor rischio di sviluppare la demenza di Alzheimer. Anche l'attività fisica, secondo ricerche attuali, avrebbe un ruolo «protettivo» primario nell'invecchiamento (Kramer, Erickson e Colcombe, 2006) essendo associata al mantenimento di un livello cognitivo elevato (Colcombe e Kramer, 2003) e contribuendo al rallentamento della perdita del tessuto cerebrale (Colcombe, Erickson, Raz, Webb, Cohen, McAuley e Kramer, 2003). L'esercizio fisico coinvolgerebbe, come mostrato ad ora solo da studi sui roditori (vedi Cotman e Berchtold, 2002), dei meccanismi di plasticità, dipendenti dell'attività fisica, che preparano il cervello a codificare le informazioni significative provenienti dell'ambiente, provocando cambiamenti funzionali che rinforzano la struttura neuronale, facilitano la trasmissione sinaptica e attivano dei meccanismi che proteggono il cervello da eventuali danni.

Da questi studi emerge, quindi, come caratteristiche prettamente individuali favoriscano l'accumulo della riserva cognitiva e cerebrale proteggendo dai disturbi funzionali associati all'evoluzione di processi patologici (vedi anche Valenzuela, 2008). Inoltre, studi più recenti, che integrano le interazioni complesse tra influenze genetiche (o biologiche) e ambientali sulla riserva cerebrale e la patologia, evidenziano la capacità di compensare attivamente gli effetti della patologia.

#### 4. LA COMPENSAZIONE NEURALE

Come precedentemente definita, la riserva si basa sulle osservazioni di differenze interindividuali nell'espressione comportamentale di un particolare cambiamento cerebrale (ad es. patologico). Tra i due modelli principali di riserva solo il modello attivo di riserva cognitiva è legato alla compensazione neuronale. Contrariamente a quello che si credeva, l'invecchiamento cerebrale non è solo rappresentato da danni che si accumulano nel corso del tempo e da perdite progressive e ineluttabili. Grazie allo sviluppo delle tecniche di visualizzazione cerebrale, un numero crescente di ricerche condotte nel campo delle neuroscienze cognitive dell'invecchiamento ha permesso di descrivere fenomeni di compensazione anche in età adulta avanzata. Gli studi recenti, focalizzandosi sui legami diretti tra struttura/funzione cerebrale e comportamento nell'invecchiamento, permettono di esaminare in maniera più approfondita la nozione di compensazione evocata nei modelli di riserva.

La maggior parte delle ricerche condotte in tale ambito si sono interessate a compiti di attenzione e di memoria – memoria episodica (vedi Grady *et al.*, 2006, per una rassegna) e memoria di lavoro (vedi Reuter-Lorenz e Sylvester, 2005, per una rassegna) – in cui gli anziani hanno una prestazione inferiore ai giovani. I giovani adulti in tali compiti mostrano una specializzazione dell'attività cerebrale soprattutto nelle regioni prefrontali. Per esempio, la ritenzione di materiale verbale è principalmente legata alle aree prefrontali dell'emisfero sinistro, mentre la rievocazione alle aree dell'emisfero destro (Tulving, Kapur, Craik, Moscovitch e Houle, 1994). Per gli individui anziani questa specializzazione emisferica tende ad attenuarsi, traducendosi in un aumento dell'attività cerebrale nei due emisferi (ad es. Cabeza, Grady, Nyberg, McIntosh, Tulving, Kapur, Jennings, Houle e Craik, 1997; Davis, Dennis, Daselaar, Fleck e Cabeza, 2008). L'attivazione di aree supplementari, adiacenti nello stesso emisfero o nell'emisfero controlaterale, in particolare nella corteccia frontale, è, stata osservata in vari compiti complessi che richiedono un elevato livello di controllo attentivo. Questa evidenza ha portato i ricercatori a proporre il modello teorico dell'*Hemispheric Asymmetry Reduction in OLD adults* o modello HAROLD (ad es. Cabeza, 2002) in cui la riorganizzazione funzionale svolge una funzione compensatoria, essendo associata ad una prestazione elevata. Un altro recente modello proposto è il PASA o *Posterior-Anterior Shift in Aging* (Davis *et al.*, 2008) che permetterebbe di spiegare come negli anziani l'attivazione di aree frontali supplementari in compiti di minore complessità, che richiedono un basso livello di attenzione, compensi le alterazioni nell'elaborazione sensoriale e motoria.

Ciononostante il significato funzionale di tale reclutamento supplementare di aree cerebrali nell'invecchiamento è ancora oggi oggetto di dibattito. Ci si può quindi chiedere perché durante l'esecuzione di compiti esecutivi che coinvolgono il sistema attentivo, le aree frontali, così importanti e sensibili al declino dipendente dall'età, siano anche quelle che mostrano una maggiore attività negli anziani. Logan, Sanders, Snyder, Morris e Buckner (2002) suggeriscono che gli adulti anziani, utilizzando strategie differenti per risolvere i compiti cognitivi, sollecitano reti funzionali differenti rispetto ai giovani adulti. Per Cabeza (2002; vedi anche Grady, McIntosh, Horwitz, Maisog, Ungerleider, Mentis, Pietrini, Schapiro e Haxby, 1995) tale diminuzione della specializzazione emisferica con l'età indica, invece, una compensazione. Quest'ultima ipotesi è supportata da varie evidenze che, ad esempio, mostrano che per gli adulti anziani l'attività supplementare nell'emisfero contro laterale è associata ad un aumento del livello medio di prestazione (Reuter-Lorenz, Jonides, Hartley, Miller, Marshuetz e Koeppel, 2000; vedi anche Davis *et al.*, 2008). Inoltre, le ricerche

che distinguono gli individui anziani sulla base delle loro prestazioni cognitive dimostrano che la riduzione dell'asimmetria emisferica è presente solo per gli individui che ottengono punteggi elevati (Cabeza *et al.*, 2002). Il reclutare regioni supplementari in compiti cognitivi complessi permetterebbe quindi di mantenere un livello di prestazione elevato compensando le alterazioni strutturali dipendenti dall'avanzare nell'età. Per altri autori, questo reclutamento supplementare dell'emisfero controlaterale osservato negli anziani rappresenta un'attività diffusa e aspecifica (ipotesi della dedifferenziazione, vedi Borella e De Beni, 2011) che altera l'efficacia delle reti funzionali e sarebbe causata da una diminuzione dipendente dall'avanzare nell'età della discriminazione del segnale neuronale (ipotesi dell'aumento del rumore neuronale) (Li, 2005). Infine, secondo l'ipotesi di un utilizzo compensatorio dei circuiti neurali (*Compensation-Related Utilization of Neural Circuits Hypothesis* o CRUNCH; Reuter-Lorenz e Cappell, 2008), si predice che, per una regione specifica della corteccia prefrontale, si possa verificare sia una attività compensatoria sia un'attività dedifferenziata, a seconda del carico attentivo richiesto dal compito (richiesta o complessità del compito) e dalle risorse disponibili dell'individuo (capacità di elaborazione dell'informazione e/o età dell'individuo).

## 5. DISCUSSIONE

Secondo alcuni ricercatori, le differenze interindividuali osservate nel corso dell'invecchiamento troverebbero la loro origine nel cervello a livello strutturale: gli individui dotati di un numero più importante di neuroni o di sinapsi beneficerebbero di una riserva cerebrale più elevata per fare fronte all'evoluzione dei processi lesionali. Per altri, gli individui si distinguerebbero per la loro riserva cognitiva a livello funzionale: l'efficacia, la capacità e la flessibilità delle reti disponibili di connessioni funzionali tra neuroni, o dei processi cognitivi deputati all'elaborazione delle informazioni, permetterebbero di sollecitare reti di connessioni o processi cognitivi alternativi per compensare i danni cerebrali dovuti alla patologia. Le risorse di cui gli individui dispongono, siano esse di natura strutturale o funzionale, che caratterizzano questa capacità di riserva, si costruiscono e si accumulano in modo progressivo e continuo durante il corso della vita e dipendono dalle influenze di fattori sia biologici che ambientali. Se le predisposizioni genetiche hanno un ruolo importante tanto nello sviluppo del cervello quanto nella sua vulnerabilità ai processi degenerativi, l'espressione del potenziale genetico è modulata dal potenziale ambientale (stile di vita, attività fisica e cognitiva, expertise, training, livello educativo) e vice-

versa. Una rappresentazione più globale della riserva necessiterebbe quindi di considerare le continue interazioni tra le influenze genetiche e quelle ambientali sulla patologia e sull'abilità di compensare attivamente per gli effetti della patologia (vedi Stern, 2009). L'interazione dinamica tra determinanti biologiche e ambientali permette al cervello e al comportamento di modificarsi in modo relativamente permanente, e, di conseguenza, di dimostrare una certa plasticità. In questo gioco di influenze, il ruolo attivo dell'individuo è preponderante: è il tipo di interazione che l'individuo intrattiene con il suo ambiente che articola e definisce la sua capacità di riserva. Da qui la necessità di considerare più a fondo le esperienze di vita individuali per capire come le risorse si costituiscono e vengono usate, influenzando così la «zona possibile di sviluppo» nella quale un individuo può evolversi determinando la traiettoria che seguirà durante la sua vita. Questa traiettoria di sviluppo porterà l'individuo adulto, ad un certo momento del suo percorso, ad un livello di dipendenza funzionale nella sua quotidianità. L'influenza di fattori comportamentali, ambientali e genetici può ritardare tale soglia preservando e migliorando la capacità funzionale della persona anziana (Hertzog, Kramer, Wilson e Lindenberger, 2009). I centenari, e in particolare i «fuggitivi», che arrivano ai 100 anni immuni dalle patologie tipiche dell'invecchiamento (vedi Evert *et al.*, 2003), sono uno fra i casi più emblematici di riserva.

Inoltre, le nozioni di riserva cerebrale e cognitiva, nonostante inizialmente proposte per spiegare le differenze individuali nella vulnerabilità di fronte ai processi legati all'invecchiamento patologico, possono facilmente essere estese alla comprensione di tutte le condizioni nelle quali osserviamo differenze individuali nella capacità del cervello di adattarsi (Stern, 2007, 2009). Tra queste condizioni, si possono evocare la capacità di mettere in atto un'elaborazione adeguata, quando la complessità del compito aumenta, e/o di far fronte ad altri tipi di perdite brutali – traumi cranici o di incidenti vascolari cerebrali –, o più gradualmente – evoluzione della demenza o invecchiamento normale. Per portare l'individuo a reagire, vi deve, però, essere un disequilibrio – discrepanza – tra la capacità o funzionamento (rendimento) del sistema e la richiesta ambientale che causano un allontanamento del sistema dalla sua omeostasi, portandolo a reagire.

È da notare come, il termine di riserva, pur avendo subito una notevole evoluzione nel corso degli anni (Stern, 2009), venga spesso usato in modo intercambiabile con quello di compensazione e plasticità. Una sfida per la ricerca sulla riserva sarà quella di chiarificare le distinzioni fra questi concetti. Benché riserva, compensazione e plasticità siano tra loro correlate, hanno anche caratteristiche peculiari (vedi Lövdén, 2010). A nostro avviso, nella sua forma attiva il concetto di riserva sembra essere paragonabile al concetto di plasticità: entrambe

denotano la capacità del cervello e del comportamento a rispondere a dei cambiamenti relativamente permanenti attraverso processi reattivi (vedi fig. 3; ad es. Kelly e Garavan, 2005; Kempermann, 2006), favorendo un migliore livello di funzionamento. A differenza della plasticità, la riserva deve essere intesa come un insieme generale di risorse che hanno modellato (e che continuano a modellare) il sistema – cerebrale, cognitivo e comportamentale – dell'individuo, offrendo condizioni favorevoli di funzionamento e, sulla cui base, meccanismi più dinamici di adattamento possono operare; la plasticità rappresenterebbe solo una parte di questi meccanismi dinamici. La compensazione denoterebbe, invece, in modo più specifico i cambiamenti plastici che hanno come scopo quello di stabilire un certo livello di funzionamento in risposta a un cambiamento negativo, percepito soggettivamente o oggettivamente, e irreversibile nella capacità funzionale, che avviene in presenza di danni cerebrali come nel processo normale d'invecchiamento (vedi Bäckman e Dixon, 1992).

Infine, è importante considerare la variabilità intraindividuale che, pur rappresentando una nozione indipendente dalla tre precedenti, contribuisce a spiegare la capacità di adattamento dell'individuo (vedi fig. 3). La variabilità intraindividuale comportamentale definisce delle fluttuazioni transitorie a breve termine e relativamente reversibili, più o meno adattative, nelle risposte di uno stesso individuo durante un compito cognitivo. Queste fluttuazioni, intese come dei ritmi interni al sistema neuronale, rappresenterebbero la stabilità dell'elaborazione dell'informazione, fornendo un indicatore prezioso dell'integrità del sistema neuronale e cognitivo sottostante al comportamento (Li, 2005). Ad esempio, una variabilità di media ampiezza nel comportamento rifletterebbe regolazioni, messe in atto dall'individuo per adattarsi alle esigenze del compito cognitivo in corso, processi di apprendimento o l'utilizzo di varie strategie; al contrario, una variabilità più importante sarebbe il segnale di un funzionamento transitorio non adeguato o dell'insorgenza di un processo patologico. Risultati particolarmente interessanti provengono da studi recenti che dimostrano un aumento della variabilità individuale nel segnale cerebrale associato ad una diminuzione della variabilità comportamentale dal bambino al giovane adulto (McIntosh, Kovacevic e Itier, 2008) e dall'adulto anziano al giovane adulto (Garrett, Kovacevic, McIntosh e Grady, 2010). Questo tipo di variabilità rifletterebbe un maggior repertorio di stati cerebrali e transizioni più fluide tra loro che favoriscono risposte ottimali. Altri studi dimostrano anche che l'attività a riposo del cervello è un predittore pertinente delle abilità cognitive (vedi Fox, Snyder, Vincent e Raichle, 2007). L'attività spontanea e non specifica a riposo del cervello potrebbe, quindi, spiegare la variabilità individuale nei compiti cognitivi. Si evince quindi come tali tipi di variazioni dinamiche intraindividuali

associate a funzioni distinte (Li, Huxhold e Schmiedek, 2004) debbano essere considerate in quanto promettenti fattori nello sviluppo futuro del concetto di riserva.

Oltre a queste considerazioni, ulteriori sviluppi sono necessari anche a livello metodologico per risolvere il problema di come misurare la riserva sia in soggetti sani che in soggetti con invecchiamento patologico. L'uso frequente del QI o del livello di scolarità non è ovviamente sufficiente. Le misure di tipo strutturale o funzionale potrebbero fornire una soluzione a tale problema, soprattutto se combinate con misure comportamentali per identificare un indice di riserva globale. Tale strategia di ricerca si confronta però a difficoltà metodologiche supplementari. Garrett, Grady e Hasher (2010) nel tentativo di definire le misure la riserva, utilizzando livello di istruzione e il quoziente intellettivo, hanno evidenziato situazioni chiamate di congruenza («concordance»), ma anche situazioni di incongruenza («discordance»). In questo studio, gli autori hanno dimostrato che i partecipanti che compensano le loro difficoltà di memoria nella vita quotidiana sono quelli con un quoziente intellettivo verbale superiore al livello di istruzione (incongruenza) ma non quelli con un livello intellettivo commisurato al loro livello di istruzioni (congruenza). In altre parole, pochi anni di educazione combinati con un alto livello intellettivo possono predire il tipo di compensazione legato alla percezione di perdita della memoria. Anche alla luce di questi risultati, che mostrano come due misure classiche della riserva contribuiscono in modo differenziale sulla compensazione, è auspicabile che studi futuri forniscano indici validi che ci permettano di misurare i due tipi di riserva, anche integrando misure di visualizzazione funzionale a fattori quali QI e istruzione.

## 6. CONCLUSIONI

Per concludere, essendo la definizione del concetto di riserva nell'invecchiamento normale e patologico molto complessa e multidimensionale, il ricercatore così come il clinico, dovrebbe adottare una prospettiva come quella promossa dalla psicologia dell'arco della vita. In tale prospettiva i vari livelli di analisi -di natura chimica, strutturali, funzionali, cognitivi e comportamentali- sono integrati tra loro per fornire una visione dell'invecchiamento in cui i) si considerano non solo le perdite ma anche i guadagni, ii) il deficit è interpretato come un vettore importante che permette all'individuo, durante il suo sviluppo, di adattarsi. Da qui la necessità di considerare le traiettorie dello sviluppo e le esperienze di vita durante l'intero arco della vita (Baltes, 1987; Baltes, Reese e Lipsitt, 1980) per capire come le risorse,

e quindi i diversi tipi di riserva, si costituiscono, vengono usate e permettano all'individuo di adattarsi e, di conseguenza, di manifestare una maggiore plasticità.

## BIBLIOGRAFIA

- ANDEL R., CROWE M., PEDERSEN N.L., MORTIMER J., CRIMMINS E., JOHANSSON B., GATZ M. (2005). Complexity of work and risk of Alzheimer's disease: A population-based study of Swedish twins. *Journals of Gerontology. Series B, Psychological Sciences and Social Sciences*, 60 (5), 251-258.
- BÄCKMAN L., DIXON R.A. (1992). Psychological compensation: A theoretical framework. *Psychological Bulletin*, 112, 259-283.
- BÄCKMAN L., LINDENBERGER U., LI S.-C., NYBERG L. (2010). Linking cognitive aging to alterations in dopamine neurotransmitter functioning: Recent data and future avenues. *Neuroscience and Biobehavioral Review*, 34 (5), 670-677.
- BALTES P.B. (1987). Theoretical propositions of life-span developmental psychology: On the dynamics between growth and decline. *Developmental Psychology*, 23 (5), 611-626.
- BALTES P.B., REESE H.W., LIPSITT L.P. (1980). Life-span developmental psychology. *Annual Review of Psychology*, 31, 65-110.
- BASSUK S.S., GLASS T.A., BERKMAN L.E. (1999). Social disengagement and incident cognitive decline in community-dwelling elderly persons. *Annals of Internal Medicine*, 131 (3), 165-173.
- BIGIO E.H., HYNAN L.S., SONTAG E., SATUMTIRA S., WHITE C.L. (2002). Synapse loss is greater in presenile than senile onset Alzheimer disease: Implications for the cognitive reserve hypothesis. *Neuropathology and Applied Neurobiology*, 28 (3), 218-227.
- BIGLER E.D. (2007). Traumatic brain injury and cognitive reserve. In Y. Stern (ed.), *Cognitive reserve: Theory and application*. Philadelphia, PA: Taylor & Francis, pp. 85-116.
- BORELLA E., DE BENI R. (2011). I meccanismi base della cognizione nell'invecchiamento: memoria di lavoro, inibizione e velocità di elaborazione delle informazioni. *Giornale Italiano di Psicologia*, 38, 573-602.
- BORENSTEIN A.R., COPENHAVER C.I., MORTIMER J.A. (2006). Early-life risk factors for Alzheimer disease. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, 20 (1), 63-72.
- BREITNER J.C., WYSER B.W., ANTHONY J.C., WELSH-BOHMER K.A., STEFFENS D.C., NORTON M.C., TSCHANZ J.T., PLASSMAN B.L., MEYER M.R., SKOOG I., KHACHATURIAN A. (1999). APOE-epsilon4 count predicts age when prevalence of AD increases, then declines: the Cache County Study. *Neurology*, 53 (2), 321-331.
- BRUANDET A., RICHARD F., BOMBOIS S., MAURAGE C.A., MASSE I., AMOUYEL P., PASQUIER F. (2008). Cognitive decline and survival in Alzheimer's disease according to education level. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 25 (1), 74-80.
- CABEZA R. (2002). Hemispheric asymmetry reduction in old adults: The HAROLD model. *Psychology and Aging*, 17 (1), 85-100.
- CABEZA R., ANDERSON N.D., LOCANTORE J.K., MCINTOSH A.R. (2002). Aging gracefully: Compensatory brain activity in high-performing older adults. *Neuroimage*, 17, 1394-1402.

- CABEZA R., GRADY C.L., NYBERG L., MCINTOSH A.R., TULVING E., KAPUR S., JENNINGS J.M., HOULE S., CRAIK F.I. (1997). Age-related differences in neural activity during memory encoding and retrieval: A positron emission tomography study. *Journal of Neuroscience*, 17 (1), 391-400.
- CHICHERIO C., LUDWIG C. (2009). Il cervello che invecchia: Tra perdite e guadagni. In R. de Beni (a cura di), *Psicologia dell'invecchiamento*. Bologna: Il Mulino, pp. 99-118.
- CHURCHILL J.D., GALVEZ R., COLCOMBE S.J., SWAIN R.A., KRAMER A.F., GREENOUGH W.T. (2002). Exercise, experience and the aging brain. *Neurobiology of Aging*, 23 (5), 941-955.
- COLCOMBE S.J., ERICKSON K.I., RAZ N., WEBB A.G., COHEN N.J., MCAULEY E., KRAMER A.F. (2003). Aerobic fitness reduces brain tissue loss in aging humans. *Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences*, 58 (2), 176-180.
- COLCOMBE S.J., KRAMER A. F. (2003). Fitness effects on the cognitive function of older adults: a meta-analytic study. *Psychological Science*, 14 (2), 125-130.
- CORDER E.H., SAUNDERS A.M., RICH N.J., STRITTMATTER W.J., SCHMECHEL D.E., GASKELL P.C. JR. (1994). Protective effect of apolipoprotein E type 2 allele for late onset Alzheimer disease. *Nature Genetics*, 7 (2), 180-184.
- COSTA D.A., CRACCHIOLO J.R., BACHSTETTER A.D., HUGHES T.F., BALES K.R., PAUL, S.M., MERVIS R.F., ARENDASH G.W., POTTER H. (2007). Enrichment improves cognition in AD mice by amyloid-related and unrelated mechanisms. *Neurobiology of Aging*, 28 (6), 831-844.
- COTMAN C.W., BERCHTOLD N.C. (2002). Exercise: A behavioral intervention to enhance brain health and plasticity. *Trends in Neuroscience*, 25 (6), 295-301.
- DAVIS D.G., SCHMITT F.A., WEKSTEIN D.R., MARKESBERY W.R. (1999). Alzheimer neuropathologic alterations in aged cognitively normal subjects. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, 58 (4), 376-388.
- DAVIS S.W., DENNIS S.W., DASELAAR S.M., FLECK S.M., CABEZA R. (2008). Que Pasa? The posterior-anterior shift in aging. *Cerebral Cortex*, 18 (5), 1201-1209.
- DE KOSKY S.T., SCHEFF S.W. (1990). Synapse loss in frontal cortex biopsies in Alzheimer's disease: Correlation with cognitive severity. *Annals of Neurology*, 27 (5), 457-464.
- DENNIS M., YEATES K.O., TAYLOR H.G., FLETCHER J.M. (2007). Brain reserve capacity, cognitive reserve capacity, and age-based functional plasticity after congenital and acquired brain injury. In Y. Stern (ed.), *Cognitive reserve: Theory and application*. Philadelphia, PA: Taylor & Francis, pp. 53-83.
- DIAMOND M.C. (1988). *Enriching heredity: The impact of the environment on the anatomy of the brain*. New York: Free Press.
- EVERT J., LAWLER E., BOGAN H., PERLS T. (2003). Morbidity profiles of centenarians: Survivors, delayers, and escapers. *Psychological Science*, 58A (3), 232-237.
- FOTENOS A.F., MINTUN M.A., SNYDER A.Z., MORRIS J.C., BUCKNER R.L. (2008). Brain volume decline in aging: Evidence for a relation between socioeconomic status, preclinical Alzheimer disease, and reserve. *Archives of Neurology*, 65 (1), 113-120.
- FOX M.D., SNYDER A.Z., VINCENT J.L., RAICHEL M.E. (2007). Intrinsic fluctuations within cortical systems account for intertrial variability in human behavior. *Neuron*, 56, 171-184.
- FRATIGLIONI L., GRUT M., FORSELL Y., VIITANEN M., GRAFSTRÖM M., HOLMÉN K., ERICSSON K., BÄCKMAN L., AHLBOM A., WINBLAD B. (1991). Prevalence

- of Alzheimer's disease and other dementias in an elderly urban population: Relationship with age, sex, and education. *Neurology*, 41 (12), 1886-1892.
- FRATIGLIONI L., PAILLARD-BORG S., WINBLAD B. (2004). An active and socially integrated lifestyle in late life might protect against dementia. *Lancet Neurology*, 3 (6), 343-353.
- GARRETT D.D., GRADY C.L., HASHER L. (2010). Everyday memory compensation: The impact of cognitive reserve, subjective memory, and stress. *Psychology and Aging*, 25 (1), 74-83.
- GARRETT D.D., KOVACEVIC N., MCINTOSH A.R., GRADY C.L. (2010). Blood oxygen level-dependent signal variability is more than just noise. *Journal of Neuroscience*, 30 (14), 4914-4921.
- GATZ M., PRESCOTT C.A., PEDERSEN N.L. (2006). Lifestyle risk and delaying factors. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, 20 (3), S84-88.
- GRADY C.L., MCINTOSH A.R., BEIG S., KEIGHTLEY M.L., BURIAN H., BLACK S.E. (2003). Evidence from functional neuroimaging of a compensatory prefrontal network in Alzheimer's disease. *Journal of Neuroscience*, 23, 986-993.
- GRADY C.L., MCINTOSH A.R., HORWITZ B., MAISOG J.M., UNGERLEIDER L.G., MENTIS M.J., PIETRINI P., SCHAPIRO M.B., HAXBY J.V. (1995). Age-related reductions in human recognition memory due to impaired encoding. *Science*, 269 (5221), 218-221.
- GRADY C.L., SPRINGER M.V., HONGWANISHKUL D., MCINTOSH A.R., WINOCUR G. (2006). Age-related changes in brain activity across the adult lifespan. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 18 (2), 227-241.
- HERTZOG C., KRAMER A.F., WILSON R.S., LINDENBERGER U. (2009). Enrichment effects on adult cognitive development: Can the functional capacity of older adults be preserved and enhanced? *Psychological Science in the Public Interest*, 9, 1-65.
- HULTSCH D.F., HERTZOG C., SMALL B.J., DIXON R.A. (1999). Use it or lose it: engaged lifestyle as a buffer of cognitive decline in aging? *Psychology and Aging*, 14 (2), 245-263.
- KATZMAN R. (1993). Education and the prevalence of dementia and Alzheimer's disease. *Neurology*, 43, 13-20.
- KATZMAN R., TERRY R., DE TERESA 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 (2), 138-144.
- KELLY A.M., GARAVAN H. (2005). Human functional neuroimaging of brain changes associated with practice. *Cerebral Cortex*, 15, 1089-1102.
- KEMPERMANN G. (2006). *Adult neurogenesis: Stem cells and neuronal development in the adult brain*. Oxford: Oxford University Press.
- KESLER S.R., ADAMS H.F., BLASEY C.M., BIGLER E.D. (2003). Premorbid intellectual functioning, education, and brain size in traumatic brain injury: An investigation of the cognitive reserve hypothesis. *Applied Neuropsychology*, 10 (3), 153-162.
- KRAMER A.F., ERICKSON K.I., COLCOMBE S.J. (2006). Exercise, cognition, and the aging brain. *Journal of Applied Physiology*, 101 (4), 1237-1242.
- LEE J.H. (2003). Genetic evidence for cognitive reserve: Variations in memory and related cognitive functions. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 25 (5), 594-613.
- LEE J.H. (2007). Understanding cognitive reserve through genetics and genetic epidemiology. In Y. Stern (ed.), *Cognitive reserve: Theory and application*. Philadelphia, PA: Taylor & Francis, pp. 5-36.

- LI L., TANG B.L. (2005). Environmental enrichment and neurodegenerative diseases. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 334 (2), 293-297.
- LI S.-C. (2005). Neurocomputational perspectives linking neuromodulation, processing noise, representational distinctiveness, and cognitive aging. In R. Cabeza, L. Nyberg, D.C. Park (eds.), *Cognitive neuroscience of aging: Linking cognitive and cerebral aging*. New York: Oxford University Press, pp. 354-379.
- LI S.-C., HUXHOLD O., SCHMIEDEK F. (2004). Aging and attenuated processing robustness. Evidence from cognitive and sensorimotor functioning. *Gerontology*, 50 (1), 28-34.
- LI Y., GRUPE A. (2007). Genetics of late-onset Alzheimer's disease: Progress and prospect. *Pharmacogenomics*, 8 (12), 1747-1755.
- LINDENBERGER U., NAGEL I.E., CHICHERIO C., LI S.-C., HEEKEREN H.R., BÄCKMAN L. (2008). Age-related decline in brain resources modulates genetic effects on cognitive functioning. *Frontiers in Neuroscience*, 2 (2), 234-244.
- LIPSKY R.H., MARINI A.M. (2007). Brain-derived neurotrophic factor in neuronal survival and behavior-related plasticity. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1122, 130-143.
- LOGAN J.M., SANDERS A.L., SNYDER A.Z., MORRIS J.C., BUCKNER R.L. (2002). Under-recruitment and non-selective recruitment: Dissociable neural mechanisms associated with aging. *Neuron*, 33 (5), 827-840.
- LÖVDÉN M. (2010). Decline-induced plastic changes of brain and behaviour in aging. In L. Bäckman, L. Nyberg (eds.), *Memory, aging and the brain: A Festschrift in honour of Lars-Göran Nilsson*. New York: Psychology Press, pp. 167-189.
- MAGUIRE E.A., GADIAN D.G., JOHNSRUDE I.S., GOOD C.D., ASHBURNER J., FRACKOWIAK R.S.J., FRITH C.D. (2000). Navigation-related structural change in the hippocampi of taxi drivers. *Proceeding of the National Academy of Science USA*, 97 (8), 4398-4403.
- MCINTOSH A.R., KOVACEVIC N., ITER R.J. (2008). Increased brain signal variability accompanies lower behavioral variability in development. *PLoS Computational Biology*, 4 (7), e1000106.
- MORTIMER J.A., BORENSTEIN A.R., GOSCHE K.M., SNOWDON D.A. (2005). Very early detection of Alzheimer neuropathology and the role of brain reserve in modifying its clinical expression. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, 18 (4), 218-223.
- MORTIMER J.A., SNOWDON D.A., MARKESBERY W. (2003). Head circumference, education and risk of dementia: Findings from the Nun study. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 25 (5), 671-679.
- NAGEL I.E., CHICHERIO C., LI S.-C., VON OERTZEN T., SANDER T., VILLRINGER A., HEEKEREN H.R., BACKMAN L., LINDENBERGER U. (2008). Human aging magnifies genetic effects on executive functioning and working memory. *Frontiers in Human Neurosciences*, 2 (1), 1-8.
- NITHIANANTHARAJAH J., HANNAN A.J. (2006). Enriched environments, experience-dependent plasticity and disorders of the nervous system. *Nature Reviews Neuroscience*, 7 (9), 697-709.
- NYBERG L., SANDBLOM J., JONES S., NEELY A.S., PETERSSON K.M., INGVAR M., BÄCKMAN L. (2003). Neural correlates of training-related memory improvement in adulthood and aging. *Proceedings of the National Academy of Sciences of USA*, 100 (23), 13728-13733.

- OTT A., VAN ROSSUM C.T., VAN HARSKAMP F., VAN DE MHEEN H., HOFMAN A., BRETELER M.M. (1999). Education and the incidence of dementia in a large population-based study: The Rotterdam Study. *Neurology*, 52 (3), 663-666.
- PEARCE A.J., THICKBROOM G.W., BYRNES M.L., MASTAGLIA F.L. (2000). Functional reorganisation of the corticomotor projection to the hand in skilled racquet players. *Experimental Brain Research*, 130 (2), 238-243.
- PERLS T.T. (2006). The different paths to 100. *American Journal of Clinical Nutrition*, 83, 484S-487S.
- RAZ N., LINDENBERGER U., RODRIGUE K.M., KENNEDY K.M., HEAD D., WILLIAMSON A., DAHLE C., GERSTORF D., ACKER J.D. (2005). Regional brain changes in aging healthy adults: General trends, individual differences and modifiers. *Cerebral Cortex*, 15 (11), 1676-1689.
- REBECK G.W., CHEUNG B.S., GROWDON W.B., DENG A., AKUTHOTA P., LOCASCIO J., GREENBERG S.M., HYMAN B.T. (1999). Lack of independent associations of apolipoprotein E promoter and intron 1 polymorphisms with Alzheimer's disease. *Neuroscience Letters*, 272 (3), 155-158.
- REUTER-LORENZ P.A., CAPPELL K.A. (2008). Neurocognitive aging and the compensation hypothesis. *Current Directions in Psychological Science*, 17 (3), 177-182.
- REUTER-LORENZ P.A., JONIDES J., HARTLEY A.A., MILLER A.C., MARSHUETZ C., KOEPPPE R.A. (2000). Age differences in the frontal lateralization of verbal and spatial working memory revealed by PET. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 12 (1), 174-187.
- REUTER-LORENZ P.A., SYLVESTER C.-Y. (2005). The cognitive neuroscience of working memory and aging. In R. Cabeza, L. Nyberg, D.C. Park (eds.), *Cognitive neuroscience of aging: Linking cognitive and cerebral aging*. Oxford: Oxford University Press, pp. 186-217.
- RICHARDS M., DEARY I.J. (2005). A life course approach to cognitive reserve: A model for cognitive aging and development? *Annals of Neurology*, 58 (4), 617-622.
- RICHARDS M., SACKER A. (2003). Lifetime antecedents of cognitive reserve. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 25 (5), 614-624.
- ROCCHI A., PELLEGRINI S., SICILIANO G., MURRI L. (2003). Causative and susceptibility genes for Alzheimer's disease: A review. *Brain Research Bulletin*, 61 (1), 1-24.
- SALTHOUSE T.A. (2006). Mental exercise and mental aging: Evaluating the validity of the «use it or lose it» hypothesis. *Perspectives in Psychological Sciences*, 1 (1), 68-87.
- SATZ P. (1993). Brain reserve capacity on symptom onset after brain injury: A formulation and review of evidence for threshold theory. *Neuropsychology*, 7, 273-295.
- SCARMEAS N., LEVY G., TANG M.X., MANLY J.J., STERN Y. (2001). Influence of leisure activity on the incidence of Alzheimer's disease. *Neurology*, 57 (12), 2236-2242.
- SCHMAND B., SMIT J.H., GEERLINGS M.I., LINDEBOOM J. (1997). The effects of intelligence and education on the development of dementia. A test of the brain reserve hypothesis. *Psychological Medicine*, 27 (6), 1337-1344.
- SCHOOLER C., MULATU M.S. (2001). The reciprocal effects of leisure time activities and intellectual functioning in older people: A longitudinal analysis. *Psychology and Aging*, 16 (3), 466-482.
- SEEMAN T.E., HUANG M.-H., BRETSKY P., CRIMMINS E., LAUNER L., GURALNIK J.M. (2005). Education and APOE-ε4 in longitudinal cognitive de-

- cline: MacArthur studies of successful aging. *Journals of Gerontology Series B: Psychological Sciences and Social Sciences*, 60, 74-83.
- STERN Y. (2002). What is cognitive reserve? Theory and research application of the reserve concept. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 8 (3), 448-460.
- STERN Y. (ed.) (2007). *Cognitive reserve: Theory and application*. Philadelphia, PA: Taylor & Francis.
- STERN Y. (2009). Cognitive reserve. *Neuropsychologia*, 47, 2015-2028.
- STERN Y., ALBERT S.M., TANG M.-X., TSAI W.-Y. (1999). Rate of memory decline in AD is related to education and occupation: Cognitive reserve? *Neurology*, 59 (3), 1942-1947.
- STERN Y., HABECK C., MOELLER J.R., SCARMEAS N., ANDERSON K.E., HILTON H.J., FLYNN G. (2005). Brain networks associated with cognitive reserve in healthy young and old adults. *Cerebral Cortex*, 15, 394-402.
- STERN Y., ZARAHN E., HILTON H.J., FLYNN J., DELAPAZ R., RAKITIN B. (2003). Exploring the neural basis of cognitive reserve. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 25 (5), 691-701.
- STRITTMATTER W.J., SAUNDERS A.M., SCHMECHEL D., PERICAK-VANCE M., ENGHILD J., SALVESEN G.S., ROSES A.D. (1993). Apolipoprotein E: High-avidity binding to beta-amyloid and increased frequency of type 4 allele in late-onset familial Alzheimer disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*, 90 (5), 1977-1981.
- TERRY R.D., MASLIAH E., SALMON D.P., BUTTERS N., DETERESA R., HILL R., HANSEN L.A., KATZMAN R. (1991). Physical basis of cognitive alterations in Alzheimer's disease: Synapse loss is the major correlate of cognitive impairment. *Annals of Neurology*, 30 (4), 572-580.
- TULVING E., KAPUR S., CRAIK F.I.M., MOSCOVITCH M., HOULE S. (1994). Hemispheric encoding/retrieval asymmetry in episodic memory: Positron emission tomography findings. *Proceeding of the National Academy of Science of the USA*, 91, 2016-2020.
- VALENZUELA M.J. (2008). Brain reserve and the prevention of dementia. *Current Opinions in Psychiatry*, 21 (3), 296-302.
- VAN PRAAG H., KEMPERMANN G., GAGE F.H. (2000). Neural consequences of environmental enrichment. *Nature Reviews Neuroscience*, 1 (3), 191-198.
- WILSON R.S., SCHERR P.A., SCHNEIDER J.A., TANG Y., BENNETT D.A. (2007). Relation of cognitive activity to risk of developing Alzheimer disease. *Neurology*, 69 (20), 1911-1920.

[Ricevuto il 17 maggio 2010]

[Accettato il 29 ottobre 2010]

## The concept of cerebral and cognitive reserve capacity in cognitive aging

*Summary.* Cognitive aging is characterized by large interindividual variability at the level of behavioral performance and with respect to age-related modifications in the brain structure, function, and chemistry. The concept of reserve capacity has been proposed to account for differences between individuals in the ability to preserve a functionally and appropriate behaviour or an optimal performance. The current review aims to discuss two models of reserve capacity – cerebral and cognitive reserve – specifically in regards of normal and pathological cognitive aging. The value and relevance of this concept will be illustrated by taking examples from empirical studies which focus on adult age differences in cognition and their neurofunctional underpinnings. The biological and environmental determinants of the reserve capacity will be described. A particular form of reserve, that is the neural compensation, will be addressed. Finally, the extent to which the lifespan psychology integrates the concept of reserve capacity to better explain individual differences in adaptive behaviours during adult development will be underlined.

*Keywords:* cerebral reserve, cognitive reserve, compensation, cognitive aging.

*La corrispondenza va inviata a Christian Chicherio, Unité de Neuropsychologie, Clinique de Neurologie, Département des Neurosciences Cliniques, Hôpitaux Universitaires de Genève 4, rue Gabrielle Perret-Gentil, 1211 Genève 14, Suisse. E-mail: christian.chicherio@bcuge.ch*

