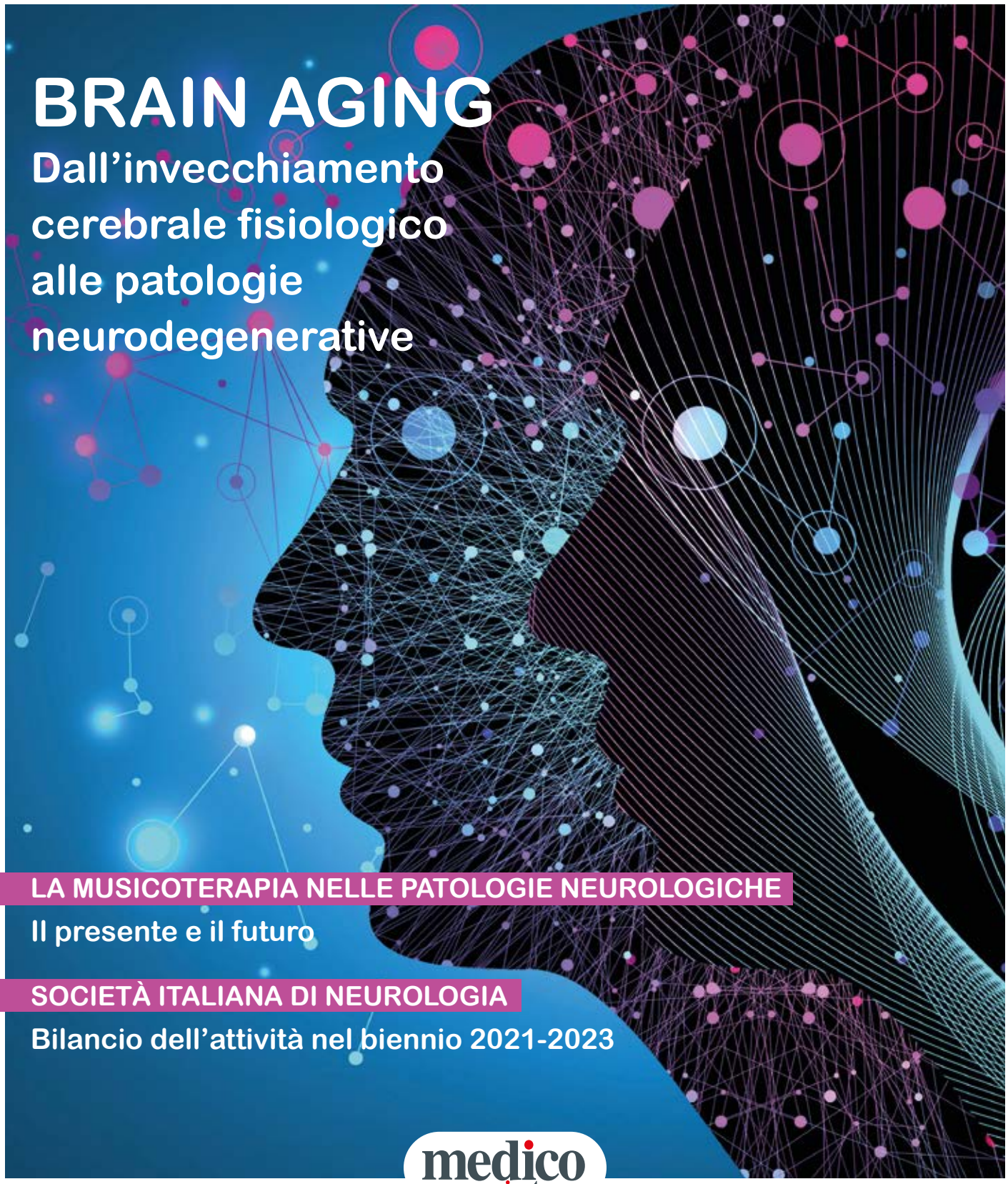
la NEUROLOGIA italiana

ANNO XIX ~ NUMERO 3.2023

Periodico di aggiornamento e informazione per lo specialista neurologo in collaborazione con Sin



BRAIN AGING

Dall'invecchiamento cerebrale fisiologico alle patologie neurodegenerative

LA MUSICOTERAPIA NELLE PATOLOGIE NEUROLOGICHE

Il presente e il futuro

SOCIETÀ ITALIANA DI NEUROLOGIA

Bilancio dell'attività nel biennio 2021-2023

medico e paziente

Poste Italiane s.p.a. - Spedizione in Abbonamento Postale - D.L. 353/2003 (conv. in L. 27/02/2004 n° 46) art. 1, comma 1, LO/MI - € 3,00

SIRIO 25 mg + 100 mg & SIRIO 12.5 mg + 125 mg: Classe A -
Astuccio di 60 compresse effervescenti: Prezzo al pubblico: 19,71 €*
REGIME DI DISPENSAZIONE AL PUBBLICO: Spec.
Medicinale da vendersi dietro presentazione di ricetta medica.
* prezzo comprensivo di una riduzione di legge

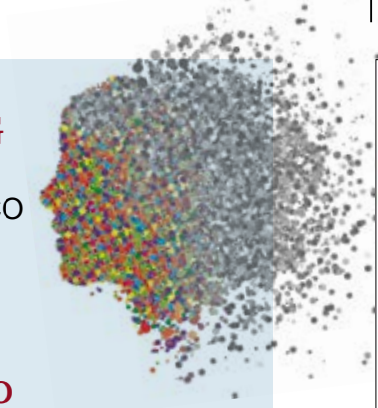
cod. 0500012055 Depositato presso AIFA in data 01/02/2023

JUMEX 10 mg; Classe A- Astuccio di 25 compresse da 10 mg;
Prezzo al Pubblico: € 15,99
REGIME DI DISPENSAZIONE AL PUBBLICO: Spec.
medicinale da vendersi su presentazione di ricetta medica ripetibile.

Per visualizzare gli RCP inquadrare i rispettivi QR Code

Certified B Corporation

CONTENUTI



5 BRAIN AGING
DALL'INVECCHIAMENTO CEREBRALE FISIOLOGICO ALLE PATOLOGIE NEURODEGENERATIVE
Carlo Caltagirone, Fabrizio Piras

7 INVECCHIAMENTO E MALATTIE NEURODEGENERATIVE
Inquadramento generale
Fabrizio Piras, Carlo Caltagirone

13 INVECCHIAMENTO CEREBRALE
Valutazione mediante neuroimmagini MR
Maria Guidi, Mauro DiNuzzo, Federico Giove

21 INVECCHIAMENTO CEREBRALE FISIOLOGICO E PATOLOGICO
Il ruolo dei marcatori biochimici e genetici nella diagnosi precoce
Giulia Sancesario, Emiliano Giardina

28 LA PREVENZIONE DELL'INVECCHIAMENTO PATOLOGICO
Aspetti nutrizionali e cognitivi
Federica Piras, Fabrizio Piras

37 I BENEFICI DELL'ATTIVITÀ FISICA NELL'INVECCHIAMENTO CEREBRALE
Evidenze da studi preclinici e clinici
Laura Serra, Francesca Gelfo, Laura Petrosini

42 VALUTAZIONE E TRATTAMENTO DELL'EQUILIBRIO NELL'INVECCHIAMENTO E NEL PAZIENTE NEUROLOGICO
Prospettive innovative
Marco Tramontano, Simona Vasta, Gabriele Marangon, Amaranta Soledad Orejel Bustos, Viviana Betti

47 DISTURBI DEL SONNO E DEMENZE
Quale correlazione
A cura della redazione (Cesare Peccarisi)
in collaborazione con Alessandro Padovani

50 SEGNALAZIONI
DEMENZE Le potenzialità della nutraceutica nel contrastare la progressione del mild cognitive impairment
A cura di Valeria Curti

51 SOCIETÀ ITALIANA DI NEUROLOGIA
Bilancio dell'attività nel biennio 2021-2023
A cura di Alfredo Berardelli

54 LA MUSICOTERAPIA NELLA CURA DELLE PATOLOGIE NEUROLOGICHE
Il presente e il futuro
Bruno Colombo, Elisa Canu, Massimo Filippi

RUBRICHE

45 News dalla Letteratura

la NEUROLOGIA italiana
ANNO XIX – NUMERO 3.2023 Periodico di aggiornamento e informazione per lo specialista neurologo in collaborazione con Sin

Anno XIX - n. 3 - 2023

Periodico della M e P Edizioni Medico e Paziente srl
Via Giuseppe Dezza, 45 - 20144 Milano
Tel. 02 4390952 - Fax 02 56561838
Registrazione del Tribunale di Milano n. 781 del 12/10/2005 - Filiale di Milano

info@medicoepaziente.it

DIRETTORE EDITORIALE Anastassia Zahova

ABBONAMENTI
Per le informazioni sugli abbonamenti telefonare allo 024390952

REDAZIONE
Folco Claudi, Cesare Peccarisi

SEGRETERIA DI REDAZIONE Concetta Accarrino

ART DIRECTOR Elda Di Nanno

HANNO COLLABORATO A QUESTO NUMERO
Alfredo Berardelli, Viviana Betti, Amaranta Soledad Orejel Bustos, Carlo Caltagirone, Elisa Canu, Bruno Colombo, Valeria Curti, Mauro DiNuzzo, Massimo Filippi, Francesca Gelfo, Emiliano Giardina, Federico Giove, Maria Guidi, Gabriele Marangon, Alessandro Padovani, Laura Petrosini, Fabrizio Piras, Federica Piras, Giulia Sancesario, Laura Serra, Marco Tramontano, Simona Vasta

CREDITI FOTOGRAFICI: Freepik.com - 123RF.com

DIRETTORE COMMERCIALE
Carla Tognoni carla.tognoni@medicoepaziente.it

STAMPA
Graphicscalve, Vilminore di Scalve (BG)

COMITATO SCIENTIFICO
Giuliano Avanzini, *Milano* - Giorgio Bernardi, *Roma* - Vincenzo Bonavita, *Napoli* - Giancarlo Comi, *Milano* - Fabrizio De Falco, *Napoli* - Paolo Livrea, *Bari* - Mario Manfredi, *Roma* - Corrado Messina, *Messina* - Leandro Provinciali, *Ancona* - Aldo Quattrone, *Catanzaro* - Nicola Rizzuto, *Verona* - Vito Toso, *Vicenza*

COMITATO DI REDAZIONE
Giuliano Avanzini, *Milano* - Alfredo Berardelli, *Roma* - Giovanni Luigi Mancardi, *Genova* - Roberto Sterzi, *Milano* - Gioacchino Tedeschi, *Napoli* - Giuseppe Vita, *Messina*

Direttore Responsabile Sabina Guancia Scarfoglio

Registrazione del Tribunale di Milano n. 781 del 12/10/2005 - Filiale di Milano.
L'IVA sull'abbonamento di questo periodico e sui fascicoli è considerata nel prezzo di vendita ed è assolta dall'Editore ai sensi dell'art. 74, primo comma lettera CDPR 26/10/1972 n. 633. L'importo non è detraibile e pertanto non verrà rilasciata fattura.
Stampa: Graphicscalve, Vilminore di Scalve (BG)

I dati sono trattati elettronicamente e utilizzati dall'Editore "MeP EDIZIONI MEDICO E PAZIENTE SRL" per la spedizione della presente pubblicazione e di altro materiale medico-scientifico. Ai sensi dell'art. 7 D. LGS 196/2003 è possibile in qualsiasi momento e gratuitamente consultare, modificare e cancellare i dati o semplicemente opporsi al loro utilizzo scrivendo a: M e P Edizioni Medico e Paziente srl, responsabile dati, via Dezza, 45 - 20144 Milano.

Come abbonarsi a
LA NEUROLOGIA ITALIANA

Abbonamento annuale € 12,00

Abbonarsi **È FACILE**:
- basta una telefonata allo **024390952**
- un fax allo **0256561838**
- o una e-mail **abbonamenti@medicoepaziente.it**
- Collegandosi al sito **mep-edizioni.it**

Numeri arretrati € 6,00

MODALITÀ DI PAGAMENTO

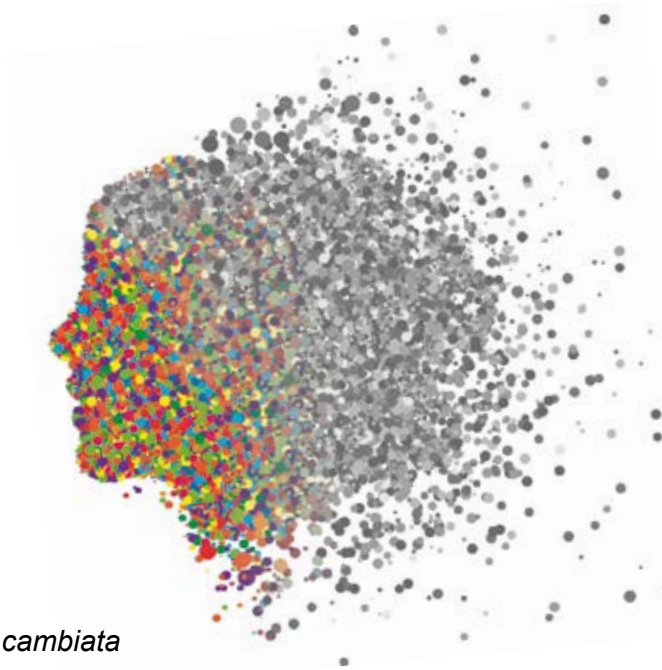
1. Bollettino di ccp
n. 94697885 intestato a:
M e P Edizioni Medico e Paziente srl
Via Dezza, 45 - 20144 Milano
Si prega di scrivere i dati e l'indirizzo in stampatello

2. Bonifico bancario:
Beneficiario: M e P Edizioni
IBAN: IT 41 V 05034 01691000000023440
Specificare nella causale l'indirizzo a cui inviare la rivista

3. Carta di credito
Collegandosi al sito
mep-edizioni.it

BRAIN AGING

Dall'invecchiamento cerebrale fisiologico alle patologie neurodegenerative



Negli ultimi decenni, la demografia mondiale è cambiata notevolmente, con un progressivo invecchiamento della popolazione globale che si prevede continuerà ad aumentare grazie ai costanti progressi della ricerca biomedica. L'invecchiamento costituisce il principale fattore di rischio per le malattie croniche, tra cui le malattie neurodegenerative (MND); pertanto, ***l'incidenza delle malattie cerebrali associate all'invecchiamento è in crescita, costituendo un importante problema sanitario a livello mondiale.***

Sebbene le MND abbiano manifestazioni cliniche diverse, diversi processi patogenetici possono essere ritenuti comuni. *Questi includono l'accumulo cerebrale di aggregati proteici mal ripiegati, l'infiammazione di basso grado, l'alterazione della proteostasi, i cambiamenti nella risposta allo stress cellulare, l'alterazione della comunicazione intercellulare, i danni alla rete sinaptica, la disfunzione mitocondriale e la senescenza cellulare.*

Le MND, come la malattia di Alzheimer (AD) e la malattia di Parkinson (PD) che sono le più frequenti, si sviluppano progressivamente nel corso di molti anni. Dopo una fase asintomatica (rivelata solo dall'evidenza dei biomarcatori), la progressiva compromissione cognitiva, le difficoltà motorie e comportamentali possono portare a una perdita di autonomia nelle attività della vita quotidiana. ***In assenza di farmaci che hanno un impatto diretto sui processi neurobiologici, gli interventi multidominio (rivolti contemporaneamente a più aree, come la cognizione, lo stile di vita e l'attività fisica) stanno dando risultati promettenti nel ritardare la progressione delle MND [1].*** *Quanto più precoce e personalizzato è l'intervento, tanto più promettenti sono i risultati che si possono ottenere. Per questo motivo, individuare, attraverso lo sviluppo e la validazione di biomarcatori affidabili, le MND nelle loro fasi iniziali precliniche è un'importante sfida clinica e di ricerca.*

I biomarcatori possono predire il rischio di AD, PD e altre MND, diversi anni prima della comparsa dei sintomi clinici. Ad esempio, i biomarcatori della patologia amiloide β (bassi livelli di Aβ42 nel liquor o aumento del rapporto Aβ40-Aβ42 nel liquor; aumento della ritenzione del tracciante nella PET dell'amiloide) e i biomarcatori della patologia tau (aumento della tau fosforilata nel liquor; aumento della ritenzione del tracciante nella PET della tau) possono

permettere di identificare la patologia dell'AD molti anni prima della comparsa dei sintomi clinici [2]. Analogamente, i reperti di α-sinucleina, gli enzimi lisosomiali, i marcatori della patologia amiloide e tau e i biomarcatori della catena leggera del neurofilamento provenienti dal liquor e dal sangue riflettono la fisiopatologia della malattia di Parkinson e stanno fornendo risultati preliminari promettenti in vista di una diagnosi sempre più anticipata [3].

In quest'ottica, ad esempio, il National Institute of Aging in collaborazione con l'Alzheimer Association ha recentemente pubblicato una revisione dei criteri clinici per la definizione della AD [4], in cui vengono valorizzati i marcatori periferici più recenti e, più in generale, viene considerata la malattia in funzione delle sue caratteristiche biologiche, piuttosto che clinico-sintomatologiche.

Nel presente numero de La Neurologia Italiana, verrà presentato un aggiornamento sul tema dell'invecchiamento cerebrale e della sua relazione con lo sviluppo di malattie neurodegenerative. *Verranno illustrati i meccanismi neurobiologici (comuni e distintivi) alla base di tali patologie con un focus su quelle maggiormente frequenti (AD e PD). Verranno inoltre discussi gli strumenti e le principali e più recenti tecniche utilizzate per quantificare gli aspetti che definiscono la transizione dall'invecchiamento normale a quello patologico e che caratterizzano l'insorgenza e la progressione clinica dei disturbi neurodegenerativi, dagli esami laboratoristici a quelli di neuroimaging strutturale e funzionale.*
Saranno infine illustrate le più recenti evidenze scientifiche relative al ruolo neuroprotettivo svolto da diversi fattori legati agli stili di vita, quali quelli nutrizionali, cognitivi e motori, in un'ottica di prevenzione primaria delle MND.

Carlo Caltagirone, Fabrizio Piras
Fondazione IRCCS Santa Lucia, Roma

Bibliografia

1. Meng X et al. Multidomain lifestyle interventions for cognition and the risk of dementia: A systematic review and meta-analysis. International Journal of Nursing Studies 2022; vol. 130. doi: 10.1016/j.ijnurstu.2022.104236.

2. Dubois B et al. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: recommendations of the International Working Group. The Lancet Neurology 2021; vol. 20, no. 6. doi: 10.1016/S1474-4422(21)00066-1.

3. Parnetti L et al. CSF and blood biomarkers for Parkinson's disease. The Lancet Neurology 2019; vol. 18, no. 6. doi: 10.1016/S1474-4422(19)30024-9.

4. National Institute on Aging and Alzheimer's Association. NIA-AA Revised Clinical Criteria for Alzheimer's Disease. 2023. Accessed: Sep. 20, 2023. [Online]. Available: https://aaic.alz.org/downloads2023/NIA-AA-Revised-Clinical-Criteria-AAIC-2023.pdf

IN BREVE
Diversi fattori legati all'invecchiamento svolgono un ruolo fondamentale nelle patologie neurodegenerative, in particolare nella malattia di Alzheimer e in quella di Parkinson. Tra questi, il danno al DNA e la disfunzione mitocondriale sembrano avere un ruolo centrale. Gli studi che indagano la comunicazione tra il nucleo e i mitocondri potranno contribuire alla comprensione meccanicistica dell'invecchiamento e della patogenesi delle malattie neurodegenerative.

GLI AUTORI

Fabrizio Piras,
Carlo Caltagirone

Fondazione IRCCS Santa Lucia, Roma

Invecchiamento e malattie neurodegenerative

INQUADRAMENTO GENERALE

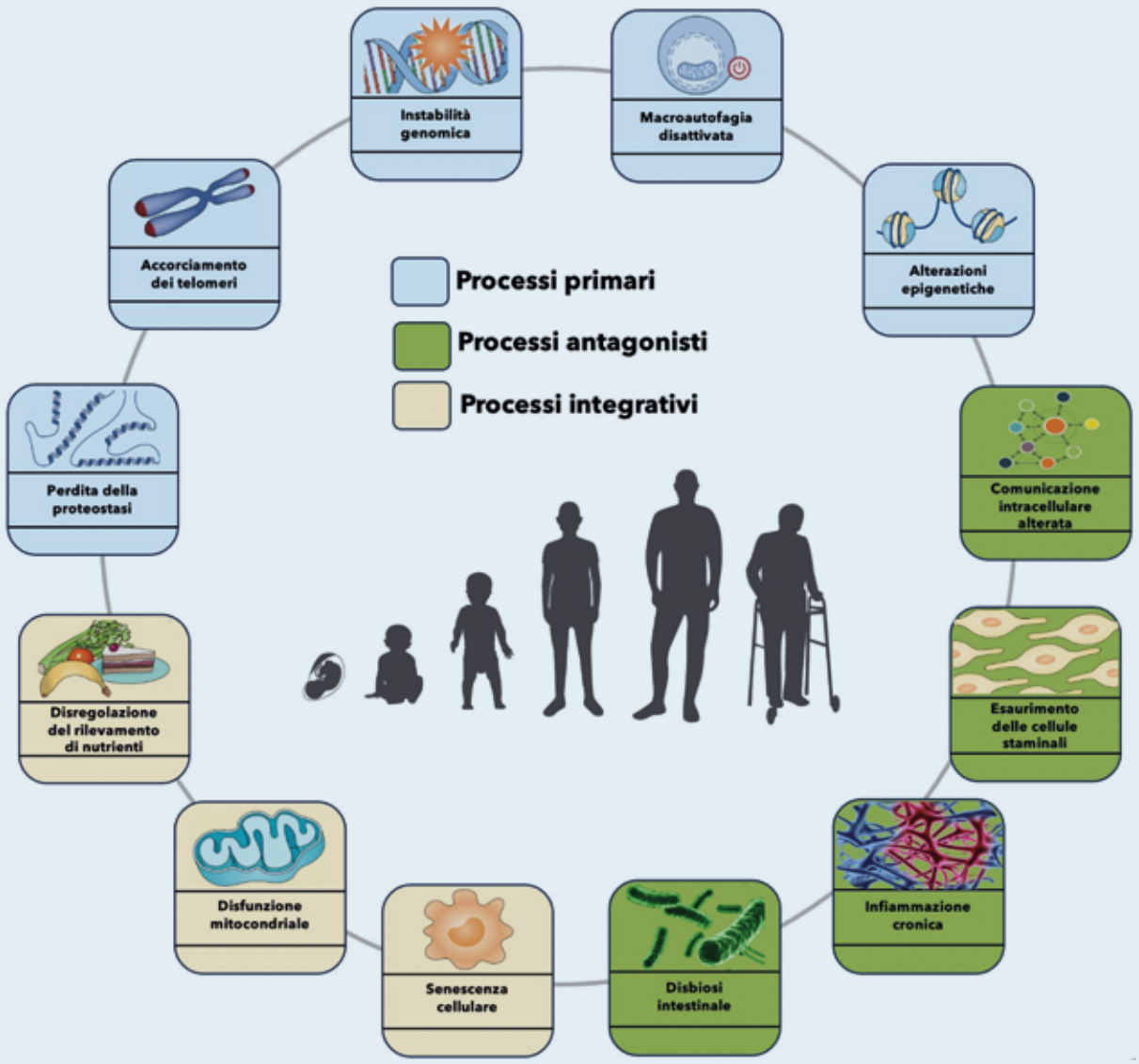
INTRODUZIONE

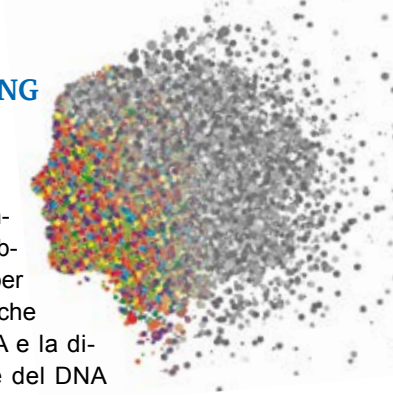
L'invecchiamento è un processo graduale e continuo che ha inizio durante i primi anni della mezza età ed è associato, nelle sue fasi avanzate, ad un deterioramento fisico che porta a un aumento del rischio di malattia e di possibile perdita di autonomia [1]. L'invecchiamento si verifica a ritmi diversi nelle varie specie, e all'interno di una specie, e nei diversi tessuti di un individuo esistono variazioni inter-individuali [2]. I potenziali biomarcatori dell'invecchiamento si allineano con i meccanismi molecolari centrali dell'invecchiamento e gli studi hanno identificato diversi segni distintivi critici del processo di invecchiamento [2] che verranno discussi successivamente.
Le malattie neurodegenerative sono un insieme eterogeneo di malattie del sistema nervoso centrale, accomunate da un processo cronico e irreversibile di morte cellulare a carico dei neuroni. In funzione della tipologia di malattia, il deterioramento neuronale può comportare deficit cognitivi, demenza, alterazioni motorie, disturbi comportamentali e psicologici. Tra i numerosi fattori di rischio per la neurodegenerazione, il processo di invecchiamento stesso ha di gran lunga l'impatto maggiore. Pertanto, per sviluppare interventi efficaci, è importante considerare i meccanismi di base dell'invecchiamento e il loro ruolo nell'insorgenza e nella progressione delle malattie neurodegenerative.

Dato che nella popolazione anziana le malattie neurodegenerative sono comuni e i cervelli privi di segni patologici sono rari, soprattutto negli individui molto anziani, l'invecchiamento cerebrale potrebbe formare un continuum con la neurodegenerazione. In quest'ottica, dalla letteratura scientifica appare chiaro come i fattori genetici e ambientali umani determinino la progressione delle malattie neurodegenerative [3]. In linea teorica si potrebbe quindi considerare le malattie neurodegenerative come una manifestazione di un invecchiamento accelerato. Al contrario, l'invecchiamento è un importante fattore di rischio per la neurodegenerazione [3]. Le malattie neurodegenerative più comuni, la malattia di Alzheimer (AD) e la malattia di Parkinson (PD), si osservano prevalentemente negli individui anziani e il rischio di sviluppare una di queste malattie aumenta con l'età. Studi molecolari hanno rivelato che il tessuto cerebrale di individui anziani contiene depositi anomali di proteine aggregate come la tau iperfosforilata (p-tau), l'amiloide-β (Aβ) e l'α-sinucleina; tuttavia, non è ancora chiaro se i livelli di questi depositi siano collegati al grado di deterioramento cognitivo [4]. Alcuni studi hanno indicato che il rischio di malattie neurodegenerative è associato a difetti precoci dello sviluppo, dimostrando che i cambiamenti strutturali del cervello potrebbero avvenire molto prima del deterioramento cognitivo [5]. Le misure di risonanza magnetica relative alla microstruttura della sostanza bianca ed al volume della materia grigia

in varie regioni cerebrali di neonati portatori dell'allele dell'apolipoproteina E (APOE) ε4, uno dei principali geni di suscettibilità per l'AD sporadica (a insorgenza tardiva), sono risultate significativamente diverse da quelle dei non portatori [5]. È stato inoltre proposto che l'esposizione a stimoli ambientali avversi - come traumi, droghe o tossine ambientali - durante lo sviluppo abbia conseguenze in età avanzata (ad esempio, influenzando la neuroplasticità) [6]. L'invecchiamento è un processo inevitabile e irreversibile, associato a cambiamenti caratteristici e facilmente identificabili nell'aspetto fisico e nelle funzioni del singolo organismo. Alcuni studi hanno definito processi molecolari e cellulari e biomarcatori che sono associati all'invecchiamento in diverse specie di mammiferi e che potrebbero essere collegati ai meccanismi biologici di base dell'invecchiamento umano. López-Otin et al. [7] hanno identificato dodici cosiddetti "segni distintivi dell'invecchiamento" e li hanno classificati in segni primari, antagonisti e integrativi **(FIGURA 1)**. I segni distintivi primari sono l'instabilità genomica, l'attrito dei telomeri, le alterazioni epigenetiche, la perdita di proteostasi e la macroautofagia disattivata. Le caratteristiche antagoniste - disfunzione mitocondriale, senescenza cellulare e deregolamentazione del rilevamento dei nutrienti - sono risposte compensatorie o antagoniste al danno primario. Inizialmente, queste risposte attenuano il danno, ma alla fine possono diventare esse stesse deleterie. I segni distintivi integrativi - esaurimento delle cellule staminali e

FIGURA 1 I 12 segni distintivi dell'invecchiamento





alterazione della comunicazione intercellulare, infiammazione cronica e disbiosi intestinale - derivano dal danno cumulativo indotto dai segni distintivi primari e antagonisti e sono in ultima analisi responsabili del declino funzionale associato all'invecchiamento.
Verranno di seguito presentate le evidenze che legano ciascuno di questi processi allo sviluppo delle due malattie neurodegenerative maggiormente frequenti e a maggior impatto socio-economico, la malattia di Alzheimer e quella di Parkinson.

LA MALATTIA DI ALZHEIMER

La malattia di Alzheimer (Alzheimer Disease, AD) è la malattia neurodegenerativa più comune. Le principali caratteristiche cliniche dell'AD sono deficit di memoria e di apprendimento in tarda età, disorientamento, sbalzi d'umore, problemi comportamentali e perdita di indipendenza. I difetti di almeno tre proteine, la proteina precursore dell'amiloide (APP), la presenilina 1 e la presenilina 2, sono stati identificati come fattori di rischio per l'AD [8]. Le mutazioni nei geni che codificano queste proteine sono collegate all'AD familiare (a esordio precoce), mentre l'AD sporadica (a insorgenza tardiva) si manifesta con una prevalenza molto più elevata (e crescente) e si ritiene che rifletta complesse interazioni tra fattori genetici e ambientali. L'allele *APOE*ε4* è stato identificato come il fattore di rischio genetico più comune per l'AD sporadica [9].
Le caratteristiche molecolari principali dell'AD sono le placche Aβ e i grovigli neurofibrillari (NFT) p-tau nel cervello [10]. L'Aβ è un breve frammento proteolitico anomalo (36-43 aminoacidi di APP) prodotto dal clivaggio sequenziale di APP da parte della β-secretasi e della γ-secretasi [11].
I fattori causali primari che portano all'AD sono ancora oggetto di un intenso dibattito, ma potrebbero includere la disfunzione colinergica, le placche di Aβ, l'aggregazione di tau, l'infiammazione, il danno al DNA e la disfunzione mitocondriale.
L'ipotesi dell'Aβ propone che l'accumulo e la tossicità dell'Aβ siano il fattore scatenante dell'AD. L'Aβ forma oligomeri e fibrille che si accumulano nel cervello formando placche di Aβ, con conseguente perdita di neuroni. Molti potenziali farmaci anti-Aβ sono in fase di sviluppo, ma molti hanno fallito negli studi clinici. La p-tau si accumula nei neuroni nell'AD e provoca disfunzioni neuronali ed è quindi considerata un'altra potenziale causa dell'AD [12].
La risposta neuroinfiammatoria - una risposta immunitaria del cervello causata da stress interno o esterno, ossidazione eccessiva e accumulo di placche di Aβ o p-tau - è un fattore chiave dell'AD [13] e deriva principalmente dall'attivazione anomala di astrociti e microglia, che rilasciano citochine pro-infiammatorie. È ormai chiaro come il sistema immunitario svolga un ruolo centrale non solo nella patogenesi della malattia, ma anche nella progressione clinica [14].
Anche la disfunzione mitocondriale e il danno al DNA potrebbero essere fattori di rischio per l'AD. L'evidenza suggerisce che l'aumento del danno al DNA e la diminuzione della riparazione del DNA aggravano la progressione dell'AD [15].
L'espressione delle proteine BER (responsabili della riparazione del danno che coinvolge un singolo nucleotide) è specifica del tipo di tessuto, del tipo di cellula e dell'età della cellula e potrebbe diminuire con la progressione della malattia nei pazienti con AD. Ad esempio, i livelli di espressione di uracile DNA glicosilasi, β-OGG1 glicosilasi e Polβ sono più bassi nel tessuto cerebrale post-mortem di pazienti con AD rispetto al tessuto cerebrale di controlli di pari età senza AD [15], suggerendo che il danno al DNA ha un ruolo importante nella progressione dell'AD.
Anche l'instabilità o l'accorciamento dei telomeri potrebbero avere un ruolo nell'AD. I difetti nel mantenimento dei telomeri accelerano l'invecchiamento nei topi e nell'uomo e, nei pazienti con AD, sono associati al deterioramento cognitivo, alla patologia amiloide e all'iperfosforilazione della tau attraverso lo stress ossidativo e l'infiammazione [16].
Come già detto, i meccanismi epigenetici contribuiscono ai processi patologici legati all'età nell'uomo. Diversi fenotipi e processi biologici, tra cui l'apprendimento, la memoria e il comportamento, sono regolati da meccanismi epigenetici e si ritiene che sia i fattori epigenetici che quelli ambientali influenzino la suscettibilità all'AD sporadica. Le modifiche epigenetiche comprendono la metilazione, la PARilazione e l'acetilazione del DNA e degli istoni, che hanno tutti un ruolo importante nell'AD [17].
Diverse evidenze suggeriscono che la mitofagia è compromessa nell'AD, con conseguente accumulo di mitocondri disfunzionali [18]. Alcuni studi hanno dimostrato che la mitofagia attenua l'infiammazione, riducendo così il rischio di AD, PD e altre patologie neurodegenerative [19]. Un'analisi interspecie, che ha incluso modelli animali e neuroni umani di AD derivati da iPSC, ha dimostrato che la mitofagia è difettosa nell'AD e che la stimolazione della mitofagia inverte la perdita di memoria nei topi AD [20].
Un altro segno distintivo dell'invecchiamento, la senescenza cellulare, aumenta la suscettibilità all'AD, al PD e ad altre malattie neurodegenerative [21]. Ad esempio, nel tessuto cerebrale di pazienti con AD si osserva un aumento della presenza di astrociti, microglia e neuroni senescenti e l'espressione dell'attività della β-galattosidasi associata alla senescenza (SA-β-gal) [22]. Alcuni studi hanno dimostrato che i neuroni senescenti e le cellule progenitrici di astrociti, microglia o oligodendrociti senescenti sono fonti di stress ossidativo e infiammatorio e influenzano negativamente le cellule vicine inducendo un fenotipo simile [23].

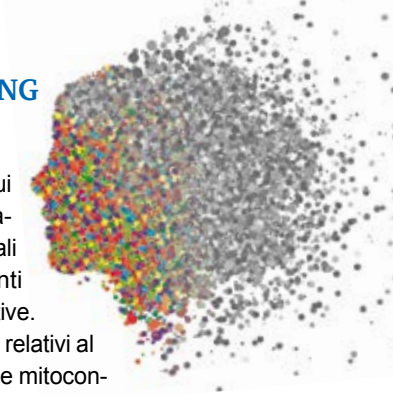
Anche gli aspetti nutrizionali e metabolici potrebbero essere considerati fattori di rischio per l'AD. Ad esempio, la restrizione calorica può avere effetti neuroprotettivi [24] e la resistenza all'insulina e al fattore di crescita legato all'insulina IGF1 nel cervello è una caratteristica precoce e comune dell'AD [25]. Altri studi hanno dimostrato che le cellule cerebrali di modelli di AD presentano tassi metabolici ridotti di glucosio e ossigeno [26]. Inoltre, i neuroni di AD mostrano una ridotta attività dei trasportatori di glucosio GLUT1 e GLUT3 e dell'enzima glicolitico aldolasi, causando ipometabolismo da glucosio e alterazioni della segnalazione insulinica [26], insulino-resistenza, stress del reticolo endoplasmatico [27], frequente diabete di tipo 2, alterazione del glucosio a digiuno e alterazione del metabolismo lipidico [28].
Anche l'esaurimento delle cellule staminali e la disfunzione immunitaria sono collegati all'AD. L'esaurimento delle cellule staminali del SNC è associato a una scarsa capacità cognitiva, che riflette una ridotta neurogenesi nel giro dentato, nei pazienti con AD [29]. Alcune evidenze supportano il potenziale terapeutico dell'integrazione di NAD+ (nicotinammide adenina dinucleotide, una biomolecola il cui ruolo biologico consiste nel trasferire gli elettroni, quindi nel permettere le ossido-riduzioni) nel recupero della neurogenesi nei topi affetti da AD [30]. Anche l'esercizio fisico, l'utilizzo di acidi grassi omega-3, la curcumina e i flavanoli sono stati segnalati per migliorare la neurogenesi nei modelli di AD [29].
Nel tessuto cerebrale dei pazienti affetti da AD si osserva un'alterazione della comunicazione intercellulare [27]. Questo dato è coerente con l'insulino-resistenza e l'aumento dell'espressione del recettore dell'insulina riscontrati nel tessuto cerebrale di topi affetti da AD [28]. Gli agonisti del recettore γ del perossisoma proliferatore attivato (PPARγ) sono ben studiati per il loro ruolo nel metabolismo periferico e hanno anche un potenziale terapeutico nei pazienti con AD attraverso effetti antinfiammatori, anti-amiloidogenici e insulino-sensibilizzanti [31]. Come già detto, la disfunzione immunitaria e la neuroinfiammazione sono caratteristiche della patologia dell'AD. Rispetto al tessuto cerebrale di individui di controllo appaiati per età, il tessuto cerebrale di pazienti con AD mostra un numero maggiore di microglia attiva [32] e l'identificazione di potenziali composti che riducono la neuroinfiammazione potrebbe essere una strategia efficace per combattere l'AD.

LA MALATTIA DI PARKINSON

La malattia di Parkinson (Parkinson Disease, PD) è caratterizzata dalla perdita di neuroni nella substantia nigra, che causa una carenza di dopamina a livello striatale, e da inclusioni intracellulari contenenti aggregati di α-sinucleina. Le caratteristiche diagnostiche del PD includono una disfunzione neuromuscolare che colpisce l'ampiezza e la velocità dei movimenti, la rigidità e/o il tremore a riposo. La patogenesi molecolare della PD coinvolge molteplici vie e meccanismi, tra cui la proteostasi dell'α-sinucleina, lo stress ossidativo, la funzione mitocondriale, l'omeostasi del calcio, il trasporto assonale e la neuroinfiammazione. Aggregati di α-sinucleina si trovano nei neuroni di tutti i pazienti con PD. I monomeri solubili di α-sinucleina formano inizialmente oligomeri e poi si combinano per formare piccole e infine grandi fibrille insolubili di α-sinucleina, che sono neurotossiche e associate a inclusioni citoplasmatiche note come corpi di Lewy [33]. L'aggregazione di α-sinucleina e la disfunzione mitocondriale sembrano essere caratteristiche sinergiche della PD e si è ipotizzato che la disfunzione mitocondriale promuova l'aggregazione di α-sinucleina nei neuroni in via di degenerazione dei pazienti con PD [34]. La riduzione dell'attività del complesso mitocondriale 1 (parte della catena di trasporto degli elettroni) e del co-attivatore 1α di PPARγ (PGC1α) porta alla disfunzione mitocondriale e allo stress ossidativo nella PD [34]. Studi di imaging cerebrale post-mortem e di biomarcatori suggeriscono fortemente che la neuroinfiammazione è prominente nel tessuto cerebrale dei pazienti con PD [35].

> **La risposta neuroinfiammatoria ha un ruolo chiave nell'AD. Identificare composti potenzialmente in grado di ridurre la neuroinfiammazione potrebbe essere una valida strategia per contrastare la malattia**

I difetti di riparazione del DNA possono compromettere la funzione dell'asse dopaminergico, aumentando così il rischio di PD [36]. Diversi studi hanno dimostrato che anche l'accorciamento dei telomeri è coinvolto nella patogenesi della PD [37]. Anche le alterazioni epigenetiche, tra cui l'aumento della metilazione delle regioni promotrici e le modifiche degli istoni, sono state riportate nella PD [38] e l'ubiquitinazione delle proteine avviene a un livello più elevato nelle cellule dei pazienti affetti da PD rispetto a quelle dei controlli normali [39].
Anche le mutazioni in *PINK1* o *PRKN* (il gene che codifica la proteina Parkin) sono associate al PD. Uno studio sui topi ha suggerito che la mitofagia, mediata almeno in parte dalla via PINK1-Parkin, mitiga il PD [19].
Per quanto riguarda la senescenza cellulare, la deposizione di α-sinucleina nella PD è legata a un aumento della senescenza e nel tessuto cerebrale di pazienti affetti da PD si osserva una maggiore abbondanza di cellule senescenti e un'aumentata espressione di SA-β-gal114.



Per quanto riguarda il rilevamento deregolato dei nutrienti, le cellule cerebrali di modelli di PD mostrano tassi metabolici ridotti di glucosio e ossigeno [26] e le cellule cerebrali di pazienti affetti da PD mostrano segni di disglicemia [28]. Inoltre, le mutazioni in *GBA1*, *SMPD1* o *SREBF1* aumentano l'accumulo di lipidi e sono associate a un rischio elevato di PD [40].
La neurogenesi diminuisce nelle prime fasi del PD [41] ed il trapianto di neuroni dopaminergici derivati da iPSC ha dato risultati promettenti in un modello di PD [42] nei primati.
Considerando la neuroinfiammazione, l'attivazione della microglia e l'aumento sostenuto dei mediatori pro-infiammatori sono associati alla PD [43,44] e la α-sinucleina mutante nella PD è anche in grado di indurre la secrezione di citochine pro-infiammatorie attraverso l'attivazione dell'inflammasoma NLRP3 [45].

CONCLUSIONI

Gli sforzi per sviluppare strategie terapeutiche basate sull'evidenza per le malattie neurodegenerative sono in corso, ma non sono ancora stati identificati né trattamenti altamente efficaci né potenti approcci protettivi. In futuro, un maggior numero di studi sulle malattie neurodegenerative dovrebbe concentrarsi sui 12 segni distintivi dell'invecchiamento, la maggior parte dei quali mostra associazioni importanti con le malattie neurodegenerative.
Tra questi segni distintivi, quelli relativi al danno al DNA e alla disfunzione mitocondriale sono centrali e gli studi che indagano la comunicazione tra il nucleo e i mitocondri contribuiranno a una comprensione meccanicistica dell'invecchiamento e della patogenesi delle malattie neurodegenerative.
Data la natura complessa delle malattie neurodegenerative e il fatto che i fattori genetici e ambientali possano determinare la progressione della malattia, approcci mirati a un singolo farmaco o a un singolo processo neurobiologico potrebbero essere inadeguati; approcci più olistici o strategie di trattamento combinate potrebbero essere necessari e avere maggiori probabilità di successo. L'associazione tra le malattie neurodegenerative e le caratteristiche dell'invecchiamento potrebbe portare nuove speranze per il trattamento di tali malattie. Per rallentare l'epidemia delle malattie neurologiche negli anziani, potrebbe essere necessario combinare approcci mirati basati sull'evidenza farmaceutica con approcci non farmacologici e/o modifiche dello stile di vita.

Bibliografia

1. Rose MR. Adaptation, aging, and genomic information. Aging. 2009; 1(5): 444–450
2. Carmona JJ, Michan S. Biology of Healthy Aging and Longevity. Rev Invest Clin. 2016; 68(1):7-16.
3. Wyss-Coray T. Ageing, neurodegeneration and brain rejuvenation. Nature. 2016; 539: 180–186.
4. Elobeid A, Libard S, Leino M, Popova SN, Alafuzoff I. Altered proteins in the aging brain. J Neuropathol Exp Neurol. 2016; 75(4):316-25.
5. Dean DC, Jerskey BA, Chen K, Protas H, Thiyyagura P, Roontiva A et al. Brain differences in infants at differential genetic risk for late-onset alzheimer disease: A cross-sectional imaging study. JAMA Neurol. 2014; 71(1):11-22.
6. Schaefers ATU, Teuchert-Noodt G. Developmental neuroplasticity and the origin of neurodegenerative diseases. World Journal of Biological Psychiatry. 2016; 17(8):587-599.
7. López-Otín C, Blasco MA, Partridge L, Serrano M, Kroemer G. Hallmarks of aging: An expanding universe. Cell. 2023; 186(2):243-278.
8. Rao AT, Degnan AJ, Levy LM. Genetics of Alzheimer disease. American Journal of Neuroradiology. 2014; 35(3):457-8.
9. Liu CC, Kanekiyo T, Xu H, Bu G. Apolipoprotein e and Alzheimer disease: Risk, mechanisms and therapy. Nat Rev Neurol. 2013; 9(2):106-18.
10. Bloom GS. Amyloid-β and tau: The trigger and bullet in Alzheimer disease pathogenesis. JAMA Neurol. 2014;71: 505–8.
11. Wang J, Gu BJ, Masters CL, Wang YJ. A systemic view of Alzheimer disease - Insights from amyloid-β metabolism beyond the brain. Nat Rev Neurol. 2017; 13(10):612-623.
12. Spillantini MG, Goedert M. Tau pathology and neurodegeneration. Lancet Neurol. 2013; 12(6):609-22.
13. Fu WY, Wang X, Ip NY. Targeting neuroinflammation as a therapeutic strategy for Alzheimer's disease: Mechanisms, drug candidates, and new opportunities. ACS Chem Neurosci. 2019; 10(2):872-879.
14. Ciaramella A, Salani F, Bizzoni F, Orfei MD, Caltagirone C, Spalletta G, et al. Myeloid dendritic cells are decreased in peripheral blood of Alzheimer's disease patients in association with disease progression and severity of depressive symptoms. J Neuroinflammation. 2016; 13: 18.
15. Lovell MA, Gabbita SP, Markesbery WR. Increased DNA oxidation and decreased levels of repair products in Alzheimer's disease ventricular CSF. J Neurochem. 1999; 72(2):771-6.
16. Herrmann M, Pusceddu I, März W, Herrmann W. Telomere biology and age-related diseases. Clin Chem Lab Med. 2018; 56(8):1210-1222.

17. Bradley-Whitman MA, Lovell MA. Epigenetic changes in the progression of Alzheimer's disease. Mech Ageing Dev. 2013; 134(10):486-95.
18. Kerr JS, Adriaanse BA, Greig NH, Mattson MP, Cader MZ, Bohr VA et al. Mitophagy and Alzheimer's Disease: Cellular and Molecular Mechanisms. Trends Neurosci. 2017; 40(3): 151-166.
19. Sliter DA, Martinez J, Hao L, Chen X, Sun N, Fischer TD et al. Parkin and PINK1 mitigate STING-induced inflammation. Nature. 2018; 561(7722): 258-262.
20. Fang EF, Hou Y, Palikaras K, Adriaanse BA, Kerr JS, Yang B, et al. Mitophagy inhibits amyloid-β and tau pathology and reverses cognitive deficits in models of Alzheimer's disease. Nat Neurosci. 2019; 22(3):401-412.
21. Boccardi V, Pelini L, Ercolani S, Ruggiero C, Mecocci P. From cellular senescence to Alzheimer's disease: The role of telomere shortening. Ageing Res Rev. 2015; 22:1-8.
22. He N, Jin WL, Lok KH, Wang Y, Yin M, Wang ZJ. Amyloid-β1-42 oligomer accelerates senescence in adult hippocampal neural stem/progenitor cells via formylpeptide receptor 2. Cell Death Dis. 2013; 4(11): e924.
23. Bussian TJ, Aziz A, Meyer CF, Swenson BL, van Deursen JM, Baker DJ. Clearance of senescent glial cells prevents tau-dependent pathology and cognitive decline. Nature. 2018; 562(7728): 578-582.
24. Fontana L, Partridge L, Longo VD. Extending healthy life span-from yeast to humans. Science (1979). 2010; 328(5976): 321-6.
25. Talbot K, Wang HY, Kazi H, Han LY, Bakshi KP, Stucky A, et al. Demonstrated brain insulin resistance in Alzheimer's disease patients is associated with IGF-1 resistance, IRS-1 dysregulation, and cognitive decline. Journal of Clinical Investigation. 2012; 122(4):1316-38.
26. Camandola S, Mattson MP. Brain metabolism in health, aging, and neurodegeneration. EMBO J. 2017; 36(11):1474-1492.
27. De Felice FG, Lourenco M V. Brain metabolic stress and neuroinflammation at the basis of cognitive impairment in Alzheimer's disease. Front Aging Neurosci. 2015; 7: 94.
28. Cai H, Cong W, Ji S, Rothman S, Maudsley S, Martin B. Metabolic Dysfunction in Alzheimers Disease and Related Neurodegenerative Disorders. Curr Alzheimer Res. 2012; 9(1):5-17.
29. Vivar C. Adult Hippocampal Neurogenesis, Aging and Neurodegenerative Diseases: Possible Strategies to Prevent Cognitive Impairment. Curr Top Med Chem. 2015; 15(21): 2175-92.
30. Hou Y, Lautrup S, Cordonnier S, Wang Y, Croteau DL, Zavala E, et al. NAD+ supplementation normalizes key Alzheimer's features and DNA damage responses in a new AD mouse model with introduced DNA repair deficiency. Proc Natl Acad Sci U S A. 2018; 115(8): E1876-E1885.
31. Heneka MT, Reyes-Irisarri E, Hull M, P. Kummer M. Impact and Therapeutic Potential of PPARs in Alzheimers Disease. Curr Neuropharmacol. 2011; 9(4): 643–650.
32. Hansen DV, Hanson JE, Sheng M. Microglia in Alzheimer's disease. Journal of Cell Biology. 2018; 217 (2): 459–472.
33. Melki R. Role of different alpha-synuclein strains in synucleinopathies, similarities with other neurodegenerative diseases. J Parkinsons Dis. 2015; 5(2):217-27.
34. Rocha EM, De Miranda B, Sanders LH. Alpha-synuclein: Pathology, mitochondrial dysfunction and neuroinflammation in Parkinson's disease. Neurobiol Dis. 2018; 109(Pt B):249-257.
35. Hirsch EC, Hunot S. Neuroinflammation in Parkinson's disease: a target for neuroprotection? Lancet Neurol. 2009; 8(4):382-97.
36. Sepe S, Milanese C, Gabriels S, Derks KWJ, Payan-Gomez C, van IJcken WFJ et al. Inefficient DNA Repair Is an Aging-Related Modifier of Parkinson's Disease. Cell Rep. 2016; 15(9): 1866-75.
37. Eitan E, Hutchison ER, Mattson MP. Telomere shortening in neurological disorders: An abundance of unanswered questions. Trends Neurosci. 2014; 37(5):256-63.
38. Labbé C, Lorenzo-Betancor O, Ross OA. Epigenetic regulation in Parkinson's disease. Acta Neuropathol. 2016; 132(4):515-30.
39. Tanaka K, Matsuda N. Proteostasis and neurodegeneration: The roles of proteasomal degradation and autophagy. Biochim Biophys Acta Mol Cell Res. 2014; 1843(1):197-204.
40. Vieira SRL, Schapira AHV. Glucocerebrosidase mutations and Parkinson disease. J Neural Transm. 2022; 129(9):1105-1117.
41. Regensburger M, Prots I, Winner B. Adult hippocampal neurogenesis in Parkinson's disease: Impact on neuronal survival and plasticity. Neural Plast. 2014; 2014: 454696.
42. Kikuchi T, Morizane A, Doi D, Magotani H, Onoe H, Hayashi T et al. Human iPS cell-derived dopaminergic neurons function in a primate Parkinson's disease model. Nature. 2017; 548(7669):592-596.
43. McGeer PL, Itagaki S, Boyes BE, McGeer EG. Reactive microglia are positive for HLA-DR in the: Substantia nigra of Parkinson's and Alzheimer's disease brains. Neurology. 1988; 38(8):1285-91.
44. Strafella C, Caputo V, Termine A, Assogna F, Pellicano C, Pontieri FE et al. Immune System and Neuroinflammation in Idiopathic Parkinson's Disease: Association Analysis of Genetic Variants and miRNAs Interactions. Front Genet. 2021;12. Doi: https://doi.org/10.3389/fgene.2021.651971
45. Si XL, Fang YJ, Li LF, Gu LY, Yin XZ, Jun-Tian et al. From inflammasome to Parkinson's disease: Does the NLRP3 inflammasome facilitate exosome secretion and exosomal alpha-synuclein transmission in Parkinson's disease? Exp Neurol. 2021; 336:113525.

IN BREVE
Le neuroimmagini basate sulla risonanza magnetica (MRI) hanno un ruolo fondamentale nella caratterizzazione della complessa combinazione di cambiamenti microstrutturali e funzionali che si verificano durante l'invecchiamento cerebrale. L'MRI è uno strumento in continua evoluzione che si dimostra efficace per studiare l'invecchiamento fisiologico e i fattori di rischio associati alla transizione dal normale deterioramento strutturale e funzionale del cervello alle patologie legate all'invecchiamento.

GLI AUTORI

Maria Guidi, Mauro DiNuzzo, Federico Giove

Centro Ricerche Enrico Fermi e Fondazione Santa Lucia IRCCS, Roma

Invecchiamento cerebrale

VALUTAZIONE MEDIANTE NEUROIMMAGINI MR

La fisiologia del cervello subisce cambiamenti sostanziali durante tutto il corso dello sviluppo e dell'invecchiamento. Uno dei cambiamenti più significativi è la progressiva diminuzione della densità sinaptica con l'avanzare dell'età. Questo fenomeno è associato ad un assottigliamento della corteccia cerebrale e ad un corrispondente allargamento dei solchi corticali [1]. Le sinapsi giocano un ruolo cruciale nella trasmissione delle informazioni nel cervello, e la loro riduzione progressiva può influenzare la normale comunicazione neurale. Anche la geometria microvascolare nel tessuto nervoso subisce alterazioni legate all'invecchiamento. Con l'aumentare dell'età, si verifica un ispessimento della lamina basale, una componente strutturale delle pareti dei vasi sanguigni nel cervello che contribuisce, tra l'altro, all'integrità della barriera ematoencefalica [2]. Questa alterazione può influenzare il flusso sanguigno cerebrale e il rifornimento di ossigeno e nutrienti alle cellule cerebrali, potenzialmente compromettendo la loro funzione. Oltre alle modifiche specifiche al cervello, l'invecchiamento è associato a numerose alterazioni sistemiche che possono avere un impatto sul cervello e sul suo funzionamento. Ad esempio, si osservano variazioni nel ciclo cardiorespiratorio, nella pressione arteriosa, nell'ematocrito e nella pulsatilità vascolare. Queste alterazioni possono influenzare la perfusione cerebrale e la regolazione dell'apporto di ossigeno al cervello, con possibili conseguenze sulle funzioni cognitive e neurologiche. In definitiva, l'invecchiamento è un fattore di rischio significativo per molte malattie croniche e neurodegenerative e, pertanto, una comprensione approfondita dell'invecchiamento fisiologico rappresenta un prerequisito essenziale per identificare precocemente eventuali declini anomali nella normale funzione del cervello.

La tendenza globale verso un invecchiamento della popolazione, nota come Ageing society, è un dato di fatto evidente nelle statistiche. Secondo i dati consultabili sul sito Eurostat (https://ec.europa.eu/eurostat/databrowser/explore/all/popul), nell'ultimo decennio (2013-2022) si è registrato un progressivo aumento dell'età mediana nella UE27, passata da 42,2 a 44,4 anni. Questo fenomeno è il risultato combinato della riduzione della natalità e, soprattutto, dell'aumento dell'aspettativa di vita. Le dinamiche migratorie mitigano solo parzialmente questa tendenza. Di conseguenza, nello stesso periodo la popolazione tra i 65 e i 79 anni è aumentata dell'1,8%, mentre la popolazione oltre gli 80 anni è passata dal 5,1% al 6,1% della popolazione totale. Sebbene questo possa sembrare un incremento modesto rispetto alla popolazione generale, rappresenta un aumento del 20% se riferito agli over 80 del 2013. Dal momento che l'età rappresenta il rischio primario per lo sviluppo di molte patologie neurodegenerative, come ad esempio le demenze, la probabilità di sviluppare tali patologie è anch'essa cresciuta sensibilmente nell'ultimo decennio. Ad esempio, si prevede che il numero di persone affette da demenza (circa 8 milioni nella UE27) raddoppi nei prossimi 20 anni. Le sfide che emergono da questa tendenza demografica richiedono l'adozione di strumenti conoscitivi adeguati. In particolare, l'identificazione dei cambiamenti fisiologici che sottendono

all'invecchiamento cerebrale è essenziale per distinguere tra il normale processo di invecchiamento e le patologie neurodegenerative associate all'età, ed auspicabilmente per sviluppare interventi preventivi e terapeutici mirati a preservare la salute cerebrale.
Le neuroimmagini basate sulla risonanza magnetica (MRI) giocano un ruolo fondamentale nella caratterizzazione della complessa combinazione di cambiamenti microstrutturali e funzionali che si verificano nel processo di invecchiamento cerebrale, consentendo di visualizzare e valutare in modo non invasivo la struttura e la funzione del cervello. L'utilizzo di diverse sequenze di imaging e di tecniche avanzate di analisi permette di ottenere informazioni dettagliate sulla microstruttura del cervello, sulle connessioni funzionali e sul flusso sanguigno cerebrale, fornendo una panoramica completa sullo stato del tessuto cerebrale. In questo contesto, le neuroimmagini si configurano come uno strumento efficace e in continua evoluzione per caratterizzare l'invecchiamento fisiologico e i fattori di rischio associati alla transizione dal normale deterioramento strutturale e funzionale del cervello alle patologie legate all'invecchiamento.

NEUROIMMAGINI E DETERIORAMENTO DEL SISTEMA VASCOLARE

Durante il processo di invecchiamento si osserva una riduzione progressiva del flusso sanguigno basale (CBF) in tutto il cervello, anche se questa diminuzione non è omogenea [3]. Allo stesso tempo, il consumo di ossigeno ($CMRO_2$) tende a diminuire, sebbene in misura minore. Come risultato, si verifica un aumento complessivo della frazione di ossigeno estratto (OEF) [4]. Questo effetto è particolarmente evidente nelle aree associative del cervello, che sono più suscettibili ai processi neurodegenerativi. Le neuroimmagini basate su MR consentono la misura dell'OEF in maniera innocua e non invasiva, al contrario delle metodologie storicamente più utilizzate basate su radio traccianti, come la ^{15}O-PET (tomografia a emissione di positroni). Inoltre, il recente sviluppo di tecniche avanzate di MRI permette di ottenere mappe dell'OEF tramite processi di rilassamento spin-spin (T2) [5, 6], minimizzando il ricorso a delicati processi di calibrazione basati ad esempio su tecniche di inalazione di gas volti ad aumentare la pressione parziale di anidride carbonica nel sangue (ipercapnia) [7]. L'analisi dell'OEF può fornire informazioni preziose sulla fisiologia dell'invecchiamento cerebrale, tuttavia la sua utilità può essere parzialmente compromessa a causa dell'alta variabilità interindividuale, influenzata da diversi fattori come le fluttuazioni della pressione arteriosa e i livelli ematici di ossigeno (O_2) e anidride carbonica (CO_2) [8, 9].
L'invecchiamento è associato ad una diminuzione della reattività cerebrovascolare (CVR, una misura della risposta dei vasi sanguigni cerebrali agli stimoli vasoattivi), e a un conseguente irrigidimento delle arteriole cerebrali [10], le quali hanno un tempo di risposta sensibilmente più veloce dei grandi vasi [11]. Si ritiene che l'effetto maggiore dell'invecchiamento sulla funzione cerebrovascolare sia rappresentato da un forte aumento dello stress ossidativo a carico delle cellule endoteliali [12]. Questo meccanismo instaura un fenotipo infiammatorio cronico che compromette il mantenimento dell'omeostasi vascolare che protegge le pareti dei vasi dai processi aterosclerotici. A ciò si accompagnano riarrangiamenti della matrice extracellulare che impattano negativamente sulla funzione delle cellule muscolari lisce vascolari e altri tipi cellulari (ad esempio, periciti) responsabili della regolazione del tono vascolare [10]. La riduzione del CVR con l'età impatta sugli studi MRI funzionali (fMRI). Studi condotti su giovani adulti e anziani hanno mostrato che in questi ultimi la risposta BOLD (Blood Oxygenation Level Dependent, il tipico contrasto fMRI endogeno associato all'attività cerebrale) evocata da uno stimolo visivo o un compito motorio è caratterizzata da una maggiore latenza alla presentazione dello stimolo e da un più rapido declino al termine dello stimolo stesso [13]. Inoltre, le serie temporali del contrasto BOLD in soggetti anziani mostrano un minore rapporto segnale-rumore rispetto a giovani adulti [14] e riduzioni nell'ampiezza (dinamica) del segnale evocato [15]. Analogamente, risultati sperimentali ottenuti tramite fMRI nello stato di riposo hanno mostrato come l'invecchiamento abbia effetti deleteri sulla connettività funzionale del cervello [16], sebbene alcuni studi abbiano riportato effetti molto eterogenei [17]. In definitiva, l'accoppiamento neurovascolare, ossia l'aumento di CBF associato all'attivazione cerebrale, è sostanzialmente ridotto nell'invecchiamento, pur in presenza di un aumento del $CMRO_2$ relativamente preservato. Si ipotizza che tale fenomeno aumenti la suscettibilità del tessuto a danni dovuti ad eventi di ipoossigenazione o ipoperfusione [18]. L'invecchiamento è altresì associato ad un aumento della pulsatilità cerebrale, ossia la trasmissione alla microvascolatura di onde pressorie associate alla pulsazione cardiaca, normalmente filtrate nel comparto arterioso. L'irrigidimento delle arterie riduce la capacità di smorzare le pulsazioni [19], e tale effetto aumenta lo stress meccanico a carico del letto capillare con un conseguente aumento del danno microvascolare. È stato mostrato che la aumentata pulsatilità nell'aging è associata ad atrofia corticale [20], disfunzioni del sistema linfatico cerebrale [21], e potenzialmente anche alterazioni metaboliche [22]. La pulsatilità vascolare può essere misurata tramite MRI a contrasto di fase (PCMRI, con la fase data dal ciclo cardiaco), la quale permette di calcolare l'indice di pulsatilità delle arterie cerebrali ed extra-cerebrali sia nei segmenti prossimali che in quelli distali (al contrario dell'ultrasonografia Doppler), migliorando sensibilmente la stima del fattore di smorzamento (semplicemente il rapporto tra

pulsatilità delle arterie prossimali e distali) [23].
L'irrigidimento delle arterie associato all'aging aumenta inoltre la velocità dell'onda sfigmica (pulse wave velocity, PWV) nell'aorta, che raddoppia tra individui sani di 20 anni di età e individui sani di 80 anni di età [24]. L'aumento della PWV è associato a perdita di memoria, declino cognitivo e demenza, nonché danno microvascolare e comparsa di iperintensità in materia bianca, tutte grandezze che possono essere misurate tramite MRI funzionale o strutturale [22].

NEUROIMMAGINI E FUNZIONE CEREBRALE

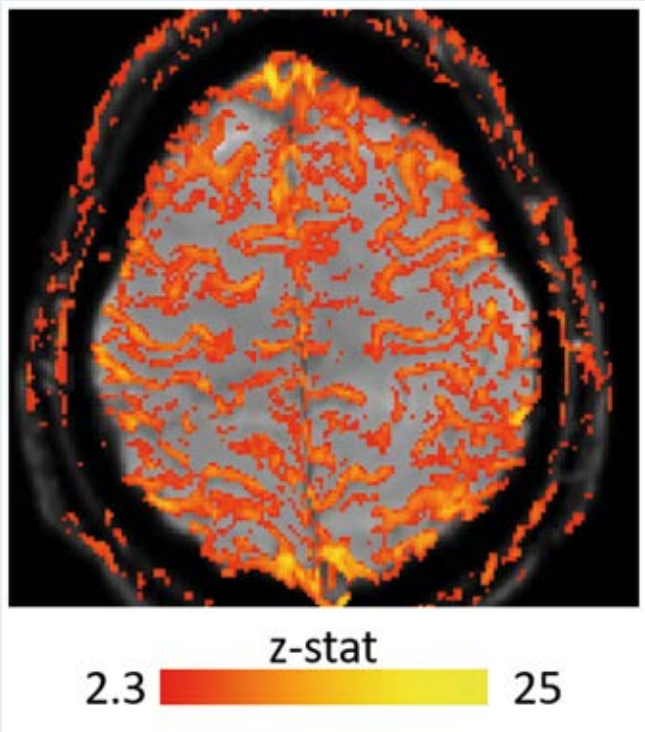
Il declino delle funzioni cognitive associato all'invecchiamento può essere caratterizzato a livello funzionale tramite l'acquisizione di contrasto BOLD durante l'esecuzione di task cognitivi specifici. Si è infatti rivelato importante considerare pattern di attivazione corticale, caratterizzandoli sia dal punto di vista della risposta evocata, sia dal punto di vista della connettività funzionale. In particolare, confrontando un gruppo giovane e un gruppo anziano, in quest'ultimo è stata osservata una ridotta lateralizzazione delle rappresentazioni corticali durante lo svolgimento di attività cognitive. Tale effetto potrebbe essere dovuto a meccanismi compensatori o a una perdita di efficienza nel processamento dell'informazione [25]. Un'altra caratteristica inferibile da misure fMRI e riscontrata nell'invecchiamento è la riduzione della modulazione top-down delle rappresentazioni neurali [26]. La modulazione top-down, che indica la capacità di processi cognitivi superiori di modulare il processamento sensoriale, ed è alla base della capacità di attendere a uno stimolo rilevante ignorando i distrattori, è regolata dalle connessioni tra regioni frontali e posteriori. Pertanto, le alterazioni di connettività tra queste regioni sono considerate marcatori del declino cognitivo [27,28,29].
Lo studio funzionale tramite acquisizione di contrasto BOLD può essere utilizzato per stimare le modulazioni della sottostante attività cerebrale. Nello studio dell'invecchiamento è di particolare importanza tenere conto delle varie componenti che concorrono alla generazione del contrasto. Il segnale BOLD è infatti il risultato di una cascata di eventi neurovascolari che porta a una variazione netta della concentrazione di deossiemoglobina nel sangue. Tale variazione è solo in parte dovuta a un aumentato fabbisogno energetico locale (che viene soddisfatto da un aumento colocalizzato del flusso sanguigno, fenomeno noto come iperemia funzionale), poiché molteplici altri fattori fisiologici contribuiscono a fluttuazioni della concentrazione di deossiemoglobina, tra cui respirazione, battito cardiaco, fluttuazioni dei livelli di CO_2 nel sangue, reattività vascolare. Poiché l'accoppiamento neurovascolare varia con l'età, come abbiamo visto nel paragrafo precedente, gli studi fMRI sull'aging sono influenzati da una forte componente vascolare. In altri termini, una riduzione dell'ampiezza della risposta BOLD associata all'età è almeno parzialmente riferibile alla minore risposta vascolare, e potrebbe in linea di principio avvenire anche in assenza di riduzione della funzione cerebrale [30].
Tuttavia, è stato osservato che, tra i numerosissimi studi fMRI sull'invecchiamento condotti negli ultimi 20 anni, meno di 2 su 1.000 hanno applicato metodiche per la separazione delle due componenti [31]. Tali metodiche sono imperniate essenzialmente su tre tipi di approcci.
Il primo approccio riguarda la caratterizzazione della componente vascolare, o in modo diretto con misure CBF, CVR, BOLD calibrato, oppure in modo indiretto con misure di ampiezza delle fluttuazioni BOLD a riposo. I metodi di calibrazione del BOLD [32] sfruttano task respiratori (ipercapnia e iperossia) e modelli matematici che descrivono la complessa relazione tra metabolismo dell'ossigeno, segnale BOLD e CBF, per ottenere stime di $CMRO_2$ e OEF. Le tecniche più diffuse per ottenere misure di CVR sono mirate essenzialmente a creare una vasodilatazione indotta da un aumento della CO_2 nel sangue, durante la quale viene registrata la traccia della pressione parziale di CO_2 a fine espirazione ($PetCO_2$), che si usa come surrogato della pressione parziale arteriosa di CO_2. Tale condizione si può raggiungere tramite respirazione di una miscela di gas contenente percentuali di CO_2 fino al 10% oppure tramite apnee mantenute per 20-30 secondi (breath-holding). È stato inoltre osservato che anche il segnale BOLD a riposo contiene una forte componente vascolare e l'ampiezza di fluttuazioni estraibili da tale segnale si è rivelata proporzionale alla reattività cerebrovascolare [33]. Attraverso mappe di CVR è possibile normalizzare la risposta BOLD, in modo da ottenere stime dell'attivazione cerebrale meno influenzate dalle variazioni vascolari associate all'età: per esempio si è osservato un aumento associato all'aging della risposta BOLD a un task di memory encoding solo dopo la correzione con il CVR [34], come mostrato in **FIGURA 1**. Identificare aree di accresciuta attivazione nell'aging è importante in quanto possono costituire evidenza di adattamenti plastici di tipo compensatorio, utili a preservare la funzione cerebrale durante l'invecchiamento, e sui quali si sta accumulando crescente evidenza [35].
Dal punto di vista metodologico, rispetto all'imaging MR convenzionale che veicola informazioni morfologiche, gli approcci MRI di tipo funzionale o metabolico costituiscono validi marcatori per la quantificazione dell'attività e connettività cerebrale, della funzionalità vascolare e dello stato fisiologico dei tessuti, con potenziali applicazioni cliniche nella diagnosi precoce di diverse patologie [36]. Tali tecniche sono intrinsecamente predisposte alla combinazione multiparametrica mediante l'utilizzo integrato di immagini

MRI multimodali, intesa come elaborazione delle immagini e dei segnali mirata ad ottenere l'associazione delle informazioni quantitative proprie delle diverse tecniche sperimentali riferite alle medesime strutture anatomiche [37]. Il secondo approccio riguarda la caratterizzazione della componente neuronale ottenuta, per esempio, con misure magnetoencefalografiche (MEG) o più accuratamente con misure elettroencefalografiche (EEG) che possono essere simultanee all'acquisizione fMRI [38]. L'approccio combinato EEG/fMRI nello stato di riposo ha consentito di individuare variazioni di connettività funzionale associate all'invecchiamento in regioni del cervello più o meno sensibili all'una o all'altra componente (vascolare o neuronale), e pertanto di associare alcune metriche MRI all'invecchiamento cerebrale piuttosto che alla sola età anagrafica (si veda di seguito il paragrafo Neuroimmagini ed età cerebrale) [39]. L'attività neuronale può anche essere calcolata a partire da misure basate su tecniche spettroscopiche di RM, come la spettroscopia del protone (^{1}H-MRS), che permette di determinare il profilo neurochimico del cervello durante attività evocata [40], e la spettroscopia al carbonio (^{13}C-MRS), che permette di stimare i flussi del consumo ossidativo di glucosio e della neurotrasmissione durante attività stazionaria [41], sebbene queste misure abbiano una sensibilità piuttosto bassa e richiedano un accurato design sperimentale.
Il terzo ed ultimo approccio riguarda il modelling biofisico della risposta BOLD, come ad esempio il modello emodinamico basato sull'effetto Windkessel che utilizza la misura del flusso sanguigno e predice il segnale BOLD utilizzando il volume venoso e la concentrazione di deossiemoglobina come variabili di stato [42]. In sostanza, questi modelli utilizzano equazioni differenziali che ricapitolano l'effetto dell'attività neurale sulle variabili vascolari e metaboliche che producono il segnale BOLD, cosicché dalla corrispondenza (fit statistico) della risposta possono essere stimati numerosi parametri di interesse che si ritengono dipendere dall'invecchiamento cerebrale.

NEUROIMMAGINI E CAMBIAMENTI MICROSTRUTTURALI

Nonostante l'aumento nell'estrazione di ossigeno (si veda più sopra), la pressione parziale di O_2 nel tessuto cerebrale decresce sensibilmente durante l'invecchiamento [43], avvicinandosi in alcune aree al livello minimo necessario per sostenere la respirazione mitocondriale, un processo fondamentale per la produzione di energia [44]. In effetti, il cervello possiede un basso coefficiente nel trasferimento di ossigeno che è necessario, in condizioni fisiologiche, a mantenere una costante pressione parziale di O_2 nel tessuto durante i massicci incrementi di flusso sanguigno e, conseguentemente, di saturazione in ossigeno dell'emoglobina che si verificano durante attivazione cerebrale [45]. Se da un lato un tale meccanismo protegge il tessuto cerebrale mantenendo l'omeostasi dell'ossigeno, dall'altro lato esso predispone il cervello stesso ad una significativa vulnerabilità a seguito dei cambiamenti che si verificano durante l'invecchiamento, quali una riduzione della densità capillare (o rarefazione capillare), oltre al già citato ematocrito, e un meno omogeneo tempo di transito del sangue. Le variazioni di volume sanguigno cerebrale (CBV), densità e diametro capillare, tempo di transito medio, insieme ad altri parametri legati all'integrità cerebrovascolare [46] possono essere stimate a partire da una varietà di tecniche MRI, come ad esempio quelle basate su suscettività e contrasto dinamici (DCS-MRI e DCE-MRI) [47]. L'identificazione di processi degenerativi a carico dei piccoli vasi con l'invecchiamento si ritiene beneficerà in maniera progressiva dello sviluppo recente di tali tecniche avanzate di angiografia RM [48]. Altre tecniche di neuroimmagini RM basate sul tensore di diffusione (DTI) sono in grado di rilevare indirettamente (mediante il fit di appropriati modelli) variazioni microstrutturali della

FIGURA 1 Immagine di reattività cerebrovascolare (CVR) con risoluzione submillimetrica, ottenibile al campo clinico di 3T in 13,5 minuti, sotto gas challenge (respirazione di una miscela al 5% di CO_2 per periodi di 3 minuti)



Tecniche avanzate come la CVR permettono di osservare direttamente le alterazioni della capacità dei vasi di dilatarsi, e aiutano a separare la modulazioni delle componenti vascloare e neuronale del segnale BOLD associate con l'età.

materia bianca cerebrale che sono associate all'invecchiamento, come volume neuritico, diametro assonale, parametri legati alla demielinizzazione [49]. In particolare, tra le metriche più consolidate derivate dall'imaging in diffusione, le misure di diffusività media (ADC) e anisotropia di diffusione (FA) sono state da tempo applicate allo studio dell'aging **(FIGURA 2)**.
L'invecchiamento è stato associato a una riduzione della FA, dunque una rarefazione delle membrane assonali orientate, e un aumento della ADC, indicatore di una rarefazione delle membrane cellulari [50]. In alcune aree in sostanza bianca, come ad esempio corpo calloso, capsula interna, corona radiata e fascicolo longitudinale superiore, sono state riscontrate variazioni di misure in diffusione collegate a irrigidimento delle arterie [24]. Inoltre, le alterazioni strutturali ottenute tramite DTI sembrano essere antecedenti alla comparsa di iperintensità in materia bianca e sono probabilmente legate a demielinizzazione assonale. La scarsa specificità per demielinizzazione delle alterazioni di metriche diffusive può essere mitigata con analisi multiparametriche che includano tecniche quali il trasferimento di magnetizzazione (MT) o la mappatura quantitativa della suscettibilità (QSM), che permettono di stimare la frazione di volume mielinica [51].

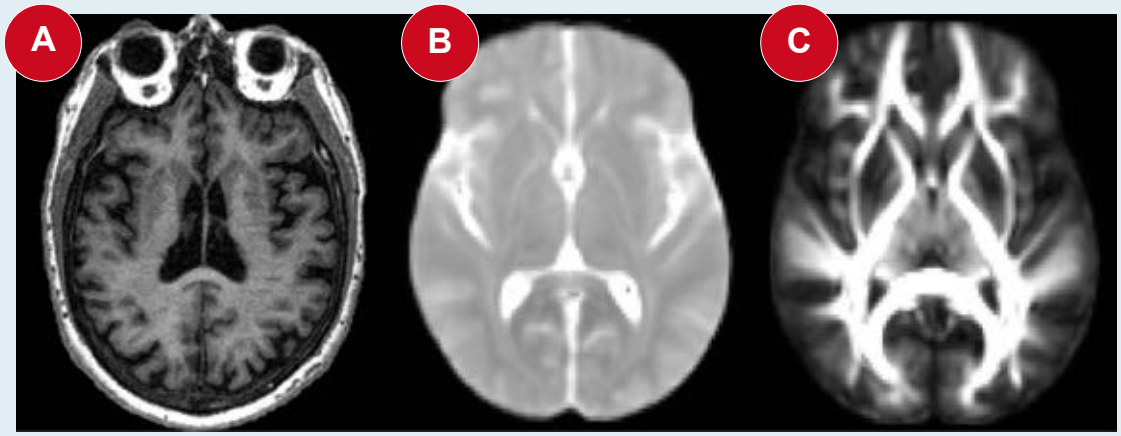
NEUROIMMAGINI ED ETÀ CEREBRALE

La stima dell'età cerebrale a partire dalle neuroimmagini è una tecnica emergente che sta rapidamente guadagnando terreno, anche grazie a tecniche di analisi basate su deep learning [52]. A sua volta, la differenza tra età anagrafica ed età stimata con le neuroimmagini (Brain Age Delta) è stata proposta come biomarker in grado di distinguere tra invecchiamento fisiologico e patologico. L'invecchiamento è un effetto irreversibile dell'accumulo di danni biologici, e le differenze individuali possono derivare da differente esposizione alle cause del danno [53].
Le tecniche correnti si basano su modelli di regressione che sfruttano features di vario genere, compresi dati strutturali (Contrasti T1, T2, FLAIR), microstrutturali (basati su immagini MR in diffusione) e funzionali (acquisizioni fMRI nello stato di riposo). La larga prevalenza di metodi di stima basati su immagini pesate in T1 è probabilmente associabile all'ampia disponibilità di dataset di questo genere, una condizione necessaria per i grandi training set richiesti dalle tecniche di intelligenza artificiale. Inevitabilmente, tuttavia, tale scelta fa sì che la stima privilegi caratteristiche strutturali (globali, regionali o locali), anche in dipendenza del metodo di estrazione delle features prescelto. In effetti, regressioni su dati multiparametrici MRI si sono dimostrate più predittive dell'età anagrafica rispetto a regressioni basate su singoli parametri, anche se le immagini volumetriche in T1 sono quelle che, prese singolarmente, hanno mostrato maggiore accuratezza [54]. Studi di neuroimmagini sulla popolazione generale hanno inoltre permesso di individuare sia fattori di rischio per un accelerato invecchiamento cerebrale, sia fattori associabili ad un rallentamento dell'invecchiamento cerebrale (si veda [55] per una recente review). Il Brain Age Delta è altamente correlato con biomarcatori di neurodegenerazione e danno assonale in soggetti non dementi, ma ad alto rischio di sviluppare la demenza di Alzheimer [56].

NOTE CONCLUSIVE

La stessa casistica di variazioni fisiologiche associate all'invecchiamento fisiologico si ritrova sovrapposta ai danni propri di numerose patologie neurologiche associate all'invecchiamento o comunque con maggiore prevalen-

FIGURA 2 Immagine cerebrale anatomica pesata in T1 (A) e mappe di diffusione: diffusività media (B) e anisotropia di diffusione (C)

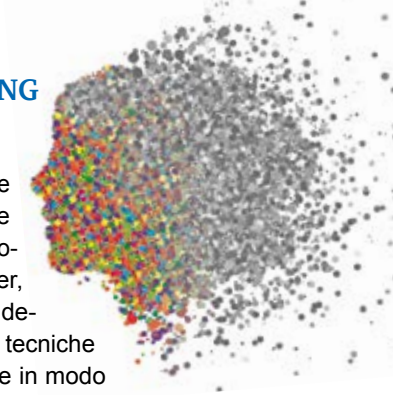


za nell'età avanzata, come quelle neurodegenerative. È importante quindi caratterizzare i correlati propri dei processi di invecchiamento vascolare come baseline dinamica con la quale confrontare i fenomeni patologici. In generale, la distinzione tra invecchiamento vascolare fisiologico e patologico non è ben chiara, né tantomeno hanno trovato spazio nella routine clinica quegli strumenti di neuroimmagini utili a identificare il deterioramento morfo-funzionale del sistema vascolare. Le metriche di neuroimmagini MR qui descritte sono accessibili mediante tecniche non invasive **(TABELLA 1)**, e un numero crescente di iniziative si sta focalizzando sulla raccolta di grandi dataset pubblici e sull'analisi multiparametrica dei cambiamenti associati all'aging [57, 58], compresi studi

TABELLA 1 Tecniche di RM rilevanti per l'invecchiamento

TECNICA MRI	PARAMETRI STIMATI	RILEVANZA	ALTERAZIONI NELL'INVECCHIAMENTO	RIF.
PCMRI (MRI a contrasto di fase)	Pulsatilità delle arterie	Aumentata pulsatilità è correlata a declino cognitivo, danno microvascolare e comparsa di iperintensità in materia bianca	Aumento dell'indice di pulsatilità	[22]
BOLD fMRI (MRI funzionale basato sul livello di ossigeno nel sangue)	Modulazione dell'attività cerebrale, connettività funzionale	Una ridotta lateralizzazione o alterazioni di connettività nell'esecuzione di task può indicare inefficienza o meccanismi di compensazione	Riduzioni di BOLD (sia evocato che fluttuazioni a riposo); riduzione di connettività funzionale	[26]
BOLD fMRI calibrato	$CMRO_2$, OEF, CVR, CBF	Alterazioni di $CMRO_2$ riflettono alterata attività neuronale; alterazioni di OEF possono indicare meccanismi compensatori in caso di ipoperfusione; riduzione di CVR e CBF indicano disfunzione vascolare	Variazioni di accoppiamento tra CBF e $CMRO_2$; riduzioni di CBF e CVR; aumento di OEF	[32]
Spettroscopia MR (^{1}H-MRS o ^{13}C-MRS)	Profilo neurochimico e metabolismo	Alterazioni nel metabolismo ossidativo del glucosio indicano alterata attività neuronale	Aumento di glucosio; variazioni di accoppiamento tra neurotrasmissione e metabolismo ossidativo del glucosio	[40]
DCS e DCE (MRI basato su suscettività e contrasto dinamici)	CBV, densità e diametro capillare, tempo di transito medio	Variazione dei parametri vascolari indica processi degenerativi nei capillari e piccoli vasi	Aumento della rigidità dei vasi; riduzione della densità vascolare	[47]
DTI (MRI basato sul tensore di diffusione)	ADC, FA	Aumento di diffusività media e diminuzione di anisotropia di diffusione indicano rarefazione di mielina e membrane cellulari	Degenerazioni delle fibre assonali	[50]
MT (MRI basato sul trasferimento di magnetizzazione)	Frazione di volume mielinica	Riduzione di integrità mielinica indica riduzione di connettività	Riduzione nella mielinizzazione delle fibre assonali	[51]

Note: ADC, apparent diffusion coefficient; CBF, cerebral blood flow; CBV, cerebral blood volume; CVR, cerebrovascular reactivity; $CMRO_2$, cerebral metabolic rate of oxygen; OEF, oxygen extraction fraction; FA, fractional anisotropy.



che puntano alla caratterizzazione dell'evoluzione nel corso dell'intera vita (lifespan) [59-61].
In prospettiva, l'uso di tecniche avanzate di risonanza magnetica nella pratica clinica per la differenziazione tra invecchiamento fisiologico e patologico del cervello sarà fondamentale per una diagnosi accurata e una gestione ottimale dei pazienti. Le neuroimmagini MR forniscono una finestra unica sul cervello, consentendo di visualizzare e analizzare in dettaglio la struttura, la funzione e la connettività cerebrale. Con l'avanzare dell'età, diventa sempre più cruciale distinguere tra i cambiamenti cerebrali considerati come parte del normale processo di invecchiamento e quelli associati a malattie neurodegenerative come l'Alzheimer, la malattia di Parkinson e la demenza vascolare. L'utilizzo di tecniche avanzate di MRI può facilitare in modo significativo questa differenziazione e una migliore comprensione e gestione dell'invecchiamento cerebrale e delle malattie neurodegenerative, contribuendo dunque al miglioramento della qualità della vita.

Bibliografia

1. Salat, D.H. et al. Thinning of the cerebral cortex in aging. Cerebral Cortex, 2004. 14(7): p. 721-730.
2. Kalaria, R.N. Cerebral vessels in ageing and Alzheimer's disease. Pharmacology & therapeutics, 1996. 72(3): p. 193-214.
3. Goyal, M.S. et al. Loss of Brain Aerobic Glycolysis in Normal Human Aging. Cell Metab, 2017. 26(2): p. 353-360.e3.
4. Aanerud, J. et al. Brain energy metabolism and blood flow differences in healthy aging. Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism, 2012. 32(7): p. 1177-1187.
5. Stout, J.N. et al. Functional oxygen extraction fraction (OEF) imaging with turbo gradient spin echo QUIXOTIC (Turbo QUIXOTIC). Magn Reson Med, 2018. 79(5): p. 2713-2723.
6. Jiang, D. and H. Lu. Cerebral oxygen extraction fraction MRI: Techniques and applications. Magnetic Resonance in Medicine, 2022. 88(2): p. 575-600.
7. Wise, R.G. et al. Measurement of OEF and absolute CMRO2: MRI-based methods using interleaved and combined hypercapnia and hyperoxia. Neuroimage, 2013. 83: p. 135-47.
8. Jiang, D.R. et al. Brain Oxygen Extraction Is Differentially Altered by Alzheimer's and Vascular Diseases. Journal of Magnetic Resonance Imaging, 2020. 52(6): p. 1829-1837.
9. Jiang, D.R. et al. Normal variations in brain oxygen extraction fraction are partly attributed to differences in end-tidal CO2. Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism, 2020. 40(7): p. 1492-1500.
10. Kohn, J.C., M.C. Lampi, and C.A. Reinhart-King. Age-related vascular stiffening: causes and consequences. Frontiers in Genetics, 2015. 6.
11. Lee, A.T., G.H. Glover, and C.H. Meyer. Discrimination of Large Venous Vessels in Time-Course Spiral Blood-Oxygen-Level-Dependent Magnetic-Resonance Functional Neuroimaging. Magnetic Resonance in Medicine, 1995. 33(6): p. 745-754.
12. El Assar, M., J. Angulo, and L. Rodriguez-Manas. Oxidative stress and vascular inflammation in aging. Free Radical Biology and Medicine, 2013. 65: p. 380-401.
13. Richter, W. and M. Richter. The shape of the fMRI BOLD response in children and adults changes systematically with age. Neuroimage, 2003. 20(2): p. 1122-1131.
14. Huettel, S.A., J.D. Singerman, and G. McCarthy. The effects of aging upon the hemodynamic response measured by functional MRI. Neuroimage, 2001. 13(1): p. 161-175.
15. Kannurpatti, S.S. et al. Neural and vascular variability and the fMRI-BOLD response in normal aging. Magnetic Resonance Imaging, 2010. 28(4): p. 466-476.
16. Varangis, E. et al. The Effect of Aging on Resting State Connectivity of Predefined Networks in the Brain. Frontiers in Aging Neuroscience, 2019. 11.
17. Farras-Permanyer, L. et al. Age-related changes in resting-state functional connectivity in older adults. Neural Regeneration Research, 2019. 14(9): p. 1544-1555.
18. Cai, C.S. et al. Impaired dynamics of precapillary sphincters and pericytes at first-order capillaries predict reduced neurovascular function in the aging mouse brain. Nature Aging, 2023. 3(2): p. 173-184.
19. Lefferts, W.K. et al. Age, sex, and the vascular contributors to cerebral pulsatility and pulsatile damping. Journal of Applied Physiology, 2020. 129(5): p. 1092-1101.
20. Mohammadi, H. et al. Cortical thinning is associated with brain pulsatility in older adults: An MRI and NIRS study. Neurobiology of Aging, 2021. 106: p. 103-118.
21. Benveniste, H. et al. The Glymphatic System and Waste Clearance with Brain Aging: A Review. Gerontology, 2018. 65(2): p. 106-119.
22. Thorin-Trescases, N. et al. Impact of pulse pressure on cerebrovascular events leading to age-related cognitive decline. American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology, 2018. 314(6): p. H1214-H1224.
23. Zarrinkoob, L. et al. Aging alters the dampening of pulsatile blood flow in cerebral arteries. J Cereb Blood Flow Metab, 2016. 36(9): p. 1519-27.
24. Badji, A. et al. Arterial stiffness and brain integrity: A review of MRI findings. Ageing research reviews, 2019. 53: p. 100907.
25. Turner, G.R. and M. D'Esposito. Functional neuroimaging in aging. Clinical neurology of aging, 2011: p. 105-112.
26. Gazzaley, A. and M. D'esposito. Top-down modulation and normal aging. Annals of the New York Academy of Sciences, 2007. 1097(1): p. 67-83.
27. Gazzaley, A. and A.C. Nobre. Top-down modulation: bridging selective attention and working memory. Trends in cognitive sciences, 2012. 16(2): p. 129-135.

28. Mascali D et al. Intrinsic patterns of coupling between correlation and amplitude of low-frequency fMRI fluctuations are disrupted in degenerative dementia mainly due to functional disconnection. PLosONE, 2015.10(4): e0120988.
29. Gili T et al. Regional brain atrophy and functional disconnection across Alzheimer's disease evolution. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry, 2011. 82(1): p. 58-66.
30. Gauthier, C.J. et al. Age dependence of hemodynamic response characteristics in human functional magnetic resonance imaging. Neurobiology of aging, 2013. 34(5): p. 1469-1485.
31. Tsvetanov, K.A., R.N.A. Henson, and J.B. Rowe. Separating vascular and neuronal effects of age on fMRI BOLD signals. Philosophical Transactions of the Royal Society B-Biological Sciences, 2021. 376(1815).
32. Davis, T.L. et al. Calibrated functional MRI: Mapping the dynamics of oxidative metabolism. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 1998. 95(4): p. 1834-1839.
33. Golestani, A.M., L.L. Wei, and J.J. Chen. Quantitative mapping of cerebrovascular reactivity using resting-state BOLD fMRI: validation in healthy adults. Neuroimage, 2016. 138: p. 147-163.
34. Liu, P. et al. Age-related differences in memory-encoding fMRI responses after accounting for decline in vascular reactivity. Neuroimage, 2013. 78: p. 415-425.
35. Sugiura, M. Functional neuroimaging of normal aging: Declining brain, adapting brain. Ageing Research Reviews, 2016. 30: p. 61-72.
36. Guidi, M. et al. Towards high-resolution quantitative assessment of vascular dysfunction. Frontiers in Physics, 2023. 11: 1248021.
37. Guidi M et al. Lamina-dependent calibrated BOLD response in human primary motor cortex. Neuroimage, 2016. 141: p. 250-261.
38. Ritter, P. and A. Villringer. Simultaneous EEG-fMRI. Neurosci Biobehav Rev, 2006. 30(6): p. 823-38.
39. Balsters, J.H. et al. Changes in resting connectivity with age: a simultaneous electroencephalogram and functional magnetic resonance imaging investigation. Neurobiol Aging, 2013. 34(9): p. 2194-207.
40. Bednarik, P. et al. Neurochemical and BOLD responses during neuronal activation measured in the human visual cortex at 7 Tesla. J Cereb Blood Flow Metab, 2015. 35(4): p. 601-10.
41. Hyder, F. et al. Neuronal-glial glucose oxidation and glutamatergic-GABAergic function. J Cereb Blood Flow Metab, 2006. 26(7): p. 865-77.
42. Friston, K.J. et al. Nonlinear responses in fMRI: the Balloon model, Volterra kernels, and other hemodynamics. Neuroimage, 2000. 12(4): p. 466-77.
43. Moeini, M. et al. Compromised microvascular oxygen delivery increases brain tissue vulnerability with age. Sci Rep, 2018. 8(1): p. 8219.
44. Buxton, R.B. Thermodynamic limitations on brain oxygen metabolism: physiological implications. bioRxiv, 2023: p. 2023.01.06.522942.
45. DiNuzzo M et al. Neurovascular coupling is optimized to compensate for the increase in proton production from nonoxidative glycolysis and glycogenolysis during brain activation and maintain homeostasis of pH, pCO2, and pO2. Journal of Neurochemistry, 2023.
46. Watanabe, C. et al. Aging of the Vascular System and Neural Diseases. Front Aging Neurosci, 2020. 12: p. 557384.
47. van Dinther, M. et al. Assessment of microvascular rarefaction in human brain disorders using physiological magnetic resonance imaging. Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism, 2022. 42(5): p. 718-737.
48. Huang, P. et al. Visualizing Cerebral Small Vessel Degeneration During Aging and Diseases Using Magnetic Resonance Imaging. J Magn Reson Imaging, 2023.
49. Schilling, K.G. et al. Aging and white matter microstructure and macrostructure: a longitudinal multi-site diffusion MRI study of 1218 participants. Brain Struct Funct, 2022. 227(6): p. 2111-2125.
50. Burzynska, A.Z. et al. Age-related differences in white matter microstructure: region-specific patterns of diffusivity. Neuroimage, 2010. 49(3): p. 2104-2112.
51. Badji, A. et al. Arterial stiffness and white matter integrity in the elderly: a diffusion tensor and magnetization transfer imaging study. Neuroimage, 2019. 186: p. 577-585.
52. Yin, C. et al. Anatomically interpretable deep learning of brain age captures domain-specific cognitive impairment. Proc Natl Acad Sci U S A, 2023. 120(2): p. e2214634120.
53. Hayflick, L. Biological aging is no longer an unsolved problem. Biogerontology: Mechanisms and Interventions, 2007. 1100: p. 1-13.
54. Cole, J.H. Multimodality neuroimaging brain -age in UK biobank: relationship to biomedical, lifestyle, and cognitive factors. Neurobiology of Aging, 2020. 92: p. 34-42.
55. Sone, D. and I. Beheshti. Neuroimaging-Based Brain Age Estimation: A Promising Personalized Biomarker in Neuropsychiatry. J Pers Med, 2022. 12(11).
56. Cumplido-Mayoral, I. et al. Biological brain age prediction using machine learning on structural neuroimaging data: Multi-cohort validation against biomarkers of Alzheimer's disease and neurodegeneration stratified by sex. Elife, 2023. 12.
57. Haeger, A. et al. Imaging the aging brain: study design and baseline findings of the SENIOR cohort. Alzheimers Research & Therapy, 2020. 12(1).
58. Resnick, S.M. et al. Longitudinal magnetic resonance imaging studies of older adults: A shrinking brain. Journal of Neuroscience, 2003. 23(8): p. 3295-3301.
59. Bethlehem, R.A.I. et al. Brain charts for the human lifespan. Nature, 2022. 604(7906): p. 525-+.
60. Shafto, M.A. et al. The Cambridge Centre for Ageing and Neuroscience (Cam-CAN) study protocol: a cross-sectional, lifespan, multidisciplinary examination of healthy cognitive ageing. Bmc Neurology, 2014. 14.
61.The WU-Minn HCP Lifespan Pilot Project Preliminary Report Submitted to NIH, 10 February, 2015. 2015.

IN BREVE
I biomarcatori rappresentano uno strumento fondamentale nell'ambito della diagnosi precoce e differenziale delle patologie dementigene. Questo contributo si concentra su un gruppo ristretto di marcatori biochimici, con riconosciuta validità e utilità clinica in ambito diagnostico, e inoltre prende in esame alcuni markers di rischio genetico di neurodegenerazione, il cui elenco si è molto arricchito negli ultimi anni.

GLI AUTORI

Giulia Sancesario, Emiliano Giardina

Fondazione IRCCS Santa Lucia, Roma

Invecchiamento cerebrale fisiologico e patologico

IL RUOLO DEI MARCATORI BIOCHIMICI E GENETICI NELLA DIAGNOSI PRECOCE

L'invecchiamento cerebrale è un processo fisiologico età dipendente, caratterizzato da una perdita di specifici tipi neuronali, lieve ma progressiva, di entità variabile in differenti regioni cerebrali, che comincia già dopo i 40 anni (1,2). Con l'avanzare della senescenza il volume cerebrale complessivo si riduce infatti gradualmente dello 0,10% – 0,54% per anno, ma la riduzione di volume per anno è maggiore nel lobo temporale (0,42%-0,93%) e soprattutto nell'ippocampo (0,53%-1,11%) (3).

Questo lento e inarrestabile processo di invecchiamento cerebrale fisiologico può diventare patologico, se accelerato dall'accumulo abnorme di aggregati proteici insolubili di varia natura intra- ed extracellulari, specifici per le differenti forme di malattia, capaci di indurre degenerazioni neuronali caratteristiche, per cause ancora non del tutto chiarite. D'altra parte il processo di neurodegenerazione può essere aggravato da comorbilità a carico di diversi organi ed apparati, che direttamente e/o indirettamente possano coinvolgere il sistema nervoso centrale e periferico. Diversi studi hanno infatti chiarito come la neurodegenerazione possa essere indotta da una compromissione dell'omeostasi del microcircolo, attraverso cui sono eliminati i prodotti di scarto del metabolismo cerebrale, da processi infiammatori cronici, oppure da una complessa interazione tra fattori genetici e ambientali (4,5,6). L'invecchiamento è infatti un processo estremamente eterogeneo, con un'elevata variabilità interindividuale e interorganica. È noto inoltre che lo stile e le abitudini di vita sono in grado di modificare la velocità di invecchiamento di alcuni organi, basti pensare a come l'esposizione al fumo influenzi la capacità polmonare e come la sedentarietà aggravi la sarcopenia dell'anziano.

L'instaurarsi di un processo di invecchiamento cerebrale patologico si manifesta inizialmente con la comparsa di Deterioramento Cognitivo Lieve (MCI), che però può essere di varia natura, potenzialmente reversibile o irreversibile (7). Poter individuare e caratterizzare tempestivamente l'esordio di MCI attraverso l'uso di biomarker, può permettere sia una diagnosi differenziale precoce, sia la possibilità di terapie adeguate e il trattamento dei fattori reversibili.

In generale va considerato che un biomarcatore è un parametro scientificamente misurabile che può essere utilizzato come indicatore di un processo fisiologico, di un processo patogeno o della risposta ad un intervento terapeutico. Per l'introduzione nella pratica clinica, tuttavia, è fondamentale dimostrare validità analitica dei protocolli e la validità ed utilità clinica del biomarcatore. In primo luogo infatti, un biomarcatore deve poter essere misurato in maniera univoca (le misurazioni devono essere ripetibili e riproducibili), i protocolli devono pertanto aver

dimostrato validità analitica. In secondo luogo, è importante considerare che non tutti i biomarcatori, rilevati e identificati grazie ai progressi della ricerca scientifica, saranno successivamente introdotti nella pratica clinica. Soltanto i biomarcatori di riconosciuta validità ed utilità clinica saranno impiegati quale supporto per la diagnosi, la prognosi e per lo sviluppo di terapie. In tale prospettiva, la medicina di precisione, mediante l'applicazione pratica dei biomarcatori di malattia, si propone di selezionare un numero limitato di biomarcatori, verificati, validati e utili, che siano in grado di guidare il processo diagnostico ed assistenziale dei pazienti.
In questo contributo, verrà considerato un gruppo ristretto di biomarcatori, di riconosciuta validità ed utilità clinica nella diagnosi differenziale delle demenze, capaci di individuare nel liquor cerebrospinale e nel sangue periferico la presenza di danno neuronale e l'accumulo di aggregati proteici intracerebrali caratteristici delle varie forme di demenza, sottolineandone vantaggi e limiti. Infine passeremo in rassegna i numerosi marcatori di rischio genetico di neurodegenerazione, il cui elenco si è molto arricchito negli ultimi anni.

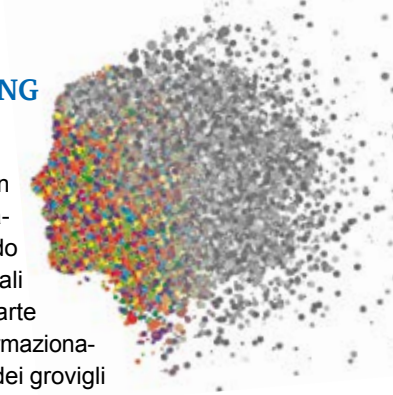
NEUROFILAMENTI

I neurofilamenti sono proteine strutturali, costitutive degli assoni del sistema nervoso centrale e periferico, che svolgono una funzione fondamentale nel trasporto assonale sia anterogrado sia retrogrado. I neurofilamenti sono costituiti da una tripletta di eteropolimeri di basso (Nf-L), medio (Nf-M) e alto (Nf-H) peso molecolare, allineati in parallelo lungo tutto l'assone, in quantità proporzionale al diametro dell'assone. Quando i neuroni e gli assoni sono danneggiati per varie cause acute e croniche, i neurofilamenti diffondono nello spazio interstiziale, presentando un aumento della concentrazione nel liquor cerebrospinale e nel sangue. Pertanto il dosaggio dei neurofilamenti nel liquor cerebrospinale può rappresentare un biomarker indicativo della entità del danno assonale e della sua progressione in differenti malattie neurologiche, come sclerosi multipla, demenze neurodegenerative, malattia di Parkinson, corea di Huntington, sclerosi laterale amiotrofica, infarto cerebrale e traumi cranici (8). Tuttavia, solo la recente introduzione della tecnica di "single-molecule array (SiMoA) assays" ha permesso di poter dosare con sufficiente sensibilità l'ampio range di concentrazioni fisiologiche e patologiche di Nf-L non solo nel liquor cerebrospinale, ma anche nel siero (8). L'uso di SiMoA ha permesso infatti di osservare una correlazione altamente significativa tra età e livelli ematici di Nf-L, i quali nel sangue di soggetti normali aumentano fisiologicamente del 2,2% per anno tra 18 e 70 anni (8). I livelli di Nf-L nel siero di pazienti con sclerosi multipla (SM) sono associati con il grado di disabilità e con il rischio di ripresa di malattia; in aggiunta, i pazienti SM in terapia "disease modifying" hanno livelli di Nf-L nel siero più bassi dei pazienti SM non trattati (8).
Il dosaggio di Nf-L nel sangue riflette il danno assonale nelle demenze neurodegenerative includendo la demenza frontotemporale, la malattia di Alzheimer familiare e sporadica, la afasia primaria progressiva ed i parkinsonismi atipici. Nella malattia di Alzheimer sporadica, i livelli plasmatici di Nf-L risultano già aumentati nelle fasi iniziali con MCI e correlano con tutti gli altri parametri cognitivi, biochimici e morfologici (8). Uno studio recente, utilizzando "ultrasensitive immunoassay technology" per il Nf-L ha dimostrato inoltre che le concentrazioni di Nf-L nel liquor (n =187) e nel siero (n =405) sono correlate fra loro e già elevate nella fase presintomatica dei pazienti con Alzheimer familiare (9). I pazienti affetti da malattia di Creutzfeldt–Jakob presentano livelli altissimi di Nf-L, sia nel liquor che nel sangue, con una sensibilità del 100% e specificità dell'85,5% (8). I livelli di Nf-L sono stati trovati modestamente aumentati, ma più della proteina tau, nei traumi cranici lievi, mentre un loro marcato aumento è stato trovato predittivo della prognosi clinica nei traumi cranici di grado severo (8). Infine i livelli ematici di neurofilamenti correlano con la gravità clinica e con l'estensione del danno tissutale cerebrale nell'infarto cerebrale e nell'emorragia subaracnoidea (8). Degno di nota è il fatto che i livelli ematici di Nf-L tendano a incrementare durante i primi giorni dopo l'ictus cerebrale e a rimanere elevati durante il follow-up a tre mesi in rapporto all'evoluzione riparativa del danno tissutale.
In conclusione il dosaggio ematico dei Nf-L può rappresentare un utile strumento diagnostico e prognostico in molteplici patologie acute e croniche del sistema nervoso centrale.

> **"Nella definizione di una diagnosi di Alzheimer, i falsi positivi ed i falsi negativi relativi all'esame Abeta 42 possono essere corretti prendendo in considerazione il rapporto dei valori Abeta 42/Abeta 40"**

ABETA 40 E ABETA 42

I peptidi Abeta 40 ed Abeta 42 sono i principali derivati di una proteina transmembrana, altamente espressa nel tessuto nervoso, la "amyloid precursor protein" (APP), composta da 695 aminoacidi, sottoposta a proteolisi in modo sequenziale da beta-secretasi e gamma-secretasi. L'attività sinaptica stimola la secrezione fisiologica dei peptidi Abeta 40 e 42 nello spazio extracellulare, dove questi peptidi svolgono una molteplicità di azioni fisiologiche,



modulando l'attività e la struttura sinaptica, proteggendo dallo stress ossidativo, da tossine e da patogeni (10,11). Sebbene il peptide Abeta 42 costituisca meno del 10% del prodotto della proteolisi di APP, Abeta 42 costituisce il principale componente delle placche di Abeta amiloide nella malattia di Alzheimer, essendo maggiormente prono ad aggregarsi nello spazio extracellulare cerebrale. I monomeri di Abeta 42 nello spazio interstiziale possono infatti costituire inizialmente dei piccoli aggregati di basso peso molecolare, gli oligomeri, che aggregandosi progressivamente possono formare delle protofibrille ed infine delle fibrille insolubili che precipitando costituiscono le placche di Abeta amiloide, caratteristiche della malattia di Alzheimer.

La formazione di oligomeri e fibrille ha come conseguenza l'abbassamento dei livelli di monomeri di Abeta 42 nel liquor cerebrospinale. Bassi livelli liquorali di Abeta 42 sono infatti rilevabili sin dalla fase preclinica della malattia di Alzheimer, prima che l'accumulo di beta amiloide nella corteccia cerebrale sia rilevabile in vivo con traccianti dell'amiloide dall'esame PET (12). Al contrario, nessuna differenza nei livelli liquorali di Abeta 40 è stata trovata tra pazienti affetti da malattia di Alzheimer e da altre demenze (14).

Tuttavia bassi livelli liquorali di Abeta 42 possono essere determinati non solo dalla patologia della malattia di Alzheimer, ma essere espressione di variazione interindividuale nella produzione dell'insieme di peptidi Abeta. Infatti vi sono sia soggetti normali con bassi livelli fisiologici di Abeta 42 e Abeta 40, sia soggetti affetti da malattia di Alzheimer che presentano relativamente alti livelli dei due peptidi Abeta. L'errore diagnostico di esame Abeta 42 falso positivo o falso negativo, rispettivamente per il soggetto normale nel primo caso e per il soggetto con malattia di Alzheimer nel secondo caso, può essere corretto semplicemente considerando il rapporto tra i valori di Abeta 42/Abeta 40, invece del valore isolato di Abeta 42. Lewczuk P et al. (2016) hanno infatti dimostrato che l'analisi di Abeta 42 può definire una diagnosi di malattia di Alzheimer con una sensibilità del 69,3% ed una specificità dell'88,9%, mentre il rapporto Abeta 42/Abeta 40 migliora significativamente la sensibilità del test dando una sensibilità ed una specificità rispettivamente del 93,3% e del 100% rispettivamente (13). In un lavoro successivo di Pérez-Grijalba V et al. (2019) è stato confermato che la valutazione del rapporto Abeta42/Abeta40 se < 0,057 aiuta a discriminare la malattia di Alzheimer dalle altre demenze (14).

TAU E P-TAU

La proteina tau (t-tau) e la tau fosforilata (p-tau) sono proteine associate ai microtubuli e alla regolazione del flusso asso-plasmatico. In condizioni patologiche, la proteina tau si disassembla dai microtubuli, causando un aumento dei suoi livelli citosolici: questi in parte sono scaricati nello spazio extracellulare, aumentando abnormemente i livelli liquorali ed ematici di tau e p-tau, in parte subiscono cambiamenti conformazionali, aggregandosi e formando dei grovigli neurofibrillari, che si localizzano soprattutto nei neuroni, ma anche nelle cellule gliali e negli spazi extracellulari a seconda delle varie forme patologiche. Attualmente sono state identificate circa 26 differenti forme di malattie neurologiche legate a processi patologici dipendenti da alterazioni della proteina tau, definite globalmente taupatie. Le taupatie sono distinte in primarie e secondarie: nelle taupatie primarie un'alterazione della tau, per lo più geneticamente determinata, rappresenta il componente patologico determinante, come nella malattia di Pick, paralisi sopranucleare progressiva, degenerazione cortico-basale; nelle taupatie secondarie le alterazioni della tau rappresentano invece la conseguenza di un evento patologico indipendente, come l'aggregazione della Abeta amiloide nella malattia di Alzheimer, o traumi cranici ripetuti come nella encefalopatia traumatica cronica. Questo complesso processo di neurodegenerazione tau dipendente può essere colto in vivo dalle variazioni dei livelli di tau totale (t-tau) e delle sue forme fosforilate nel codone 181 (p-tau181) o nel codone 217 (p-tau217), nel liquor ed in parte anche nel sangue.

I livelli di t-tau nel liquor cerebrospinale riflettono la gravità del danno neuronale e sono aumentati in varie forme di taupatie primarie e secondarie (15,16). L'aumento liquorale di t-tau ed un basso rapporto p-tau/t-tau discriminano con molta accuratezza pazienti affetti da FTD dai controlli e dai pazienti affetti da malattia di Alzheimer. Alti livelli liquorali di t-tau (≥400 pg/mL) costituiscono un indice prognostico negativo di sopravvivenza nei pazienti affetti da FTD. Uno studio recente in pazienti affetti da ALS ha dimostrato un aumento significativo dei livelli liquorali di t-tau, ma nessuna variazione di p-tau. Una recente metanalisi di 17 studi ha confermato che la t-tau aumenta significativamente nel liquor di pazienti affetti da SM. Infine nella malattia di Creutzfeldt-Jacob, caratterizzata da neurodegenerazione subacuta, ma non da degenerazione neurofibrillare si dosano nel liquor valori di t-tau molto alti, 10-20 volte più alti che nella malattia di Alzheimer, mentre i valori di p-tau sono normali o modestamente aumentati.

Pertanto la maggior parte delle taupatie primarie e secondarie sono caratterizzate da alti livelli di t-tau non associati a variazione dei livelli di p-tau, tranne poche eccezioni. Nei pazienti affetti da PSP sono stati infatti dosati bassi livelli di p-tau, che sono associati ad una più rapida progressione di malattia (16). Al contrario, nei pazienti affetti da malattia di Alzheimer si ha un incremento dei valori di p-tau181, che è estremamente specifico e che facilita la diagnosi differenziale dalle altre demenze

(16). Inoltre, durante la progressione della malattia di Alzheimer, è stato osservato nel liquor un incremento della p-tau217 significativamente più alto di quello della p-tau181, suggerendo che il dosaggio liquorale di p-tau217 possa essere un biomarker sensibile della progressione della malattia di Alzheimer (16).

SINUCLEINA

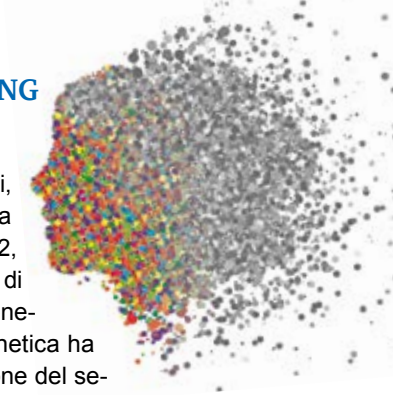
La sinucleina è una proteina presente nei terminali sinaptici, implicata nei processi di regolazione del traffico delle vescicole sinaptiche. È ben noto il ruolo della sinucleina nella malattia di Parkinson e nella demenza a corpi di Lewy. Molti studi sono stati dedicati ai dosaggi della alfa-sinucleina dimostrandone una riduzione nel liquor e nel sangue di pazienti affetti da malattia di Parkinson. Tuttavia i risultati sebbene siano interessanti non sono stati ancora validati a fini diagnostici e prognostici (17).

PROGRAMMARE LA RICHIESTA DI BIOMARKERS NELLA PRATICA CLINICA

La richiesta di biomarkers nella pratica clinica ha solitamente l'obiettivo non di una semplice conferma diagnostica di un quadro clinico con caratteristiche patognomoniche, ma piuttosto di una diagnosi differenziale dinanzi a quadri clinici sfumati spesso resi complessi dalla coesistenza di comorbidità. Pertanto sarebbe necessario cercare non un singolo biomarker per una malattia ritenuta più probabile, ma programmare un pannello di biomarkers che possa permettere un razionale screening diagnostico differenziale. Il National Institute on Aging and Alzheimer's Association ha proposto delle linee guida per la diagnosi differenziale della malattia di Alzheimer dalle altre demenze basata sulla ricerca di biomarker, sia biochimici sia PET, indicativi delle alterazioni neuropatologiche specifiche, rappresentate dalla diade placche di Abeta amiloide – degenerazione neurofibrillare p-tau, indipendentemente dal quadro clinico (18). Noi prenderemo in considerazione solo i biomarkers biochimici.
I biomarkers sono definiti in tre categorie, denominate A, T, N in rapporto al processo patologico di cui sono espressione:
A) un biomarker delle placche di abeta amiloide, rappresentato specificamente da bassi livelli liquorali di Abeta 42 e basso rapporto Abeta 42/Abeta 40;
T) un biomarker della degenerazione neurofibrillare, rappresentato da alti livelli liquorali di p-tau, che è specifico della malattia di Alzheimer;
N) indicatori di danno neuronale prodotto da varie cause, rappresentati da vari biomarkers come t-tau, neurofilamenti ecc. Da notare che sebbene la t-tau e la p-tau siano strettamente correlate nella malattia di Alzheimer, la t-tau non è un marker specifico in quanto suoi alti livelli possono essere riscontrati indipendentemente dalla degenerazione neurofibrillare, come nei traumi cranici, nell'ictus e nella malattia di Creutzfeldt-Jacob.
La positività o la negatività dei biomarkers in queste tre categorie ha permesso la costruzione di un algoritmo diagnostico differenziale piuttosto accurato. Se ATN sono negativi non vi è alcun indice di neurodegenerazione. Se solo A+ ma T-N- si individua la fase preclinica o prodromica della malattia di Alzheimer, la cui fase conclamata è invece definita da A+ T+ N-; se A- T+ N+ può essere escluso il processo patologico tipo Alzheimer, indicando una neurodegenerazione che va ulteriormente definita. Si rimanda alla lettura dell'articolo di Jack CR et al. (2018) per un utile approfondimento dell'algoritmo diagnostico promosso dal National Institute on Aging and Alzheimer's Association (18).
In conclusione la valutazione di un gruppo di biomarcatori può dare un notevole contributo alla comprensione della patologia/patologie che possono affliggere ogni singolo paziente, permettendo una diagnosi differenziale e una terapia personalizzata. Va tuttavia sottolineato che la ricerca dei vari tipi di biomarcatori e l'eventuale esecuzione di puntura lombare vanno programmate nell'ambito di una valutazione clinica e strumentale complessiva del paziente (19).
Infine è necessario sottolineare che gli indici di normalità dei valori di Abeta 42, tau e p-tau sono variabili tra differenti laboratori, in rapporto a differenti procedure analitiche, dovendosi pertanto fare riferimento ai cut-off di normalità stabiliti presso ogni laboratorio (20).

RT-QuIC e Brushing Nasale: nuove frontiere per vecchi biomarcatori

La metodica denominata Real Time Quaking Induced Conversion (RT-QuIC) sfrutta la capacità di una proteina aberrante, eventualmente presente in tracce in un campione biologico, di indurre in vitro in condizioni sperimentali la aggregazione di una proteina sintetica normale. La metodica è stata inizialmente messa a punto nella diagnosi della malattia di Creutzfeldt-Jakob: l'esame del liquor cerebrospinale in questi pazienti ha avuto una sensibilità del 77% ed una specificità del 100% (21). La tecnica RT-QuIC raggiunge una superiore accuratezza diagnostica, se invece che sul campione di liquor viene fatta sul prelievo di mucosa olfattoria, dando una diagnosi di malattia di Creutzfeldt-Jakob con una sensibilità del 97% ed una specificità del 100% (22).
Il prelievo della mucosa nasale, una tecnica sviluppata recentemente e denominata "brushing nasale", può essere fatto in modo non invasivo introducendo nella cavità nasale un cotton fioc sterile e strofinandolo delicatamente lungo la superficie dei turbinati: si possono raccogliere in tal modo cellule neuroepiteliali di sfaldamento fisiologico della mucosa olfattoria.



Tuttavia, il saggio della sinucleina, ottenuto con la metodica RT-QuIC combinata alla tecnica del brushing nasale ha avuto finora dei risultati non soddisfacenti nelle varie forme di sinucleinopatia in pazienti affetti da malattia di Parkinson, demenza a corpi di Lewy e atrofia multisistemica (23).

SUSCETTIBILTÀ GENETICA NELLE MALATTIE DEMENTIGENE

Nel corso dell'ultimo secolo, i numerosissimi studi volti alla definizione dei parametri genetici alla base della suscettibilità individuale alle malattie dementigene hanno mostrato come la ricerca sui biomarcatori riesca spesso a migliorare la definizione dei meccanismi eziopatologici, consentendo lo sviluppo di strategie terapeutiche innovative. Negli anni '90, la scoperta di alcune mutazioni all'interno dei geni *APP*, *PSEN1* e *PSEN2*, quali determinanti di malattia di Alzheimer familiare, ha supportato l'ipotesi della cascata dell'amiloide quale meccanismo eziologico molecolare alla base della malattia (24-27). Ad oggi tale ipotesi appare semplicistica e non spiega la complessità e la diversità dei processi patofisiologici associati alla variabilità osservata nella malattia (28,29). Nel 1993 è stato identificato il primo fattore di rischio genetico per le forme sporadiche di malattia di Alzheimer. In particolare, due polimorfismi all'interno del gene *APOE*, rappresentativi degli alleli ε4 ed ε2 sono stati associati ad un rischio di sviluppare malattia di Alzheimer rispettivamente 3-4 volte superiore e 2 volte inferiore rispetto alla popolazione generale (30,31). Il rischio di sviluppare malattia di Alzheimer per un individuo preso a caso nella popolazione generale è dell'11% per gli uomini e 14% per le donne, questo rischio aumenta a 51 e 60% rispettivamente per gli uomini e le donne portatori di un genotipo *APOE ε4* ed a 23 e 30% rispettivamente per gli uomini e le donne portatori di un genotipo *APOE ε3* (32). Nei successivi 15 anni, sono stati selezionati e valutati oltre 350 geni potenzialmente implicati nei processi fisiopatologici responsabili dello sviluppo e della progressione del declino cognitivo (33). Numerosi studi di associazione GWAS (genome-wide association studies) hanno consentito di identificare 90 loci associati alla malattia di Alzheimer (27). Come spesso accade, la maggior parte di questi studi ha coinvolto la valutazione della sola popolazione Caucasica, molti dei loci identificati non sono stati pertanto confermati in altre popolazioni ed i pochi studi disponibili hanno rilevato curiose associazioni con loci differenti. In particolare, un piccolo GWAS condotto sugli Afro-Americani ha consentito di rilevare un'associazione tra il rischio di malattia di Alzheimer ed un frequente polimorfismo nel gene *ABCA7* (rarissimo nelle popolazioni europee) (34,35). Le popolazioni Caraibiche, dell'America centrale e meridionale, Cinese, Giapponese e Coreana sono meno studiate: i dati di associazione per queste popolazioni, sebbene interessanti, sono ancora oggetto di verifica e validazione (36-43). Nel 2012, con l'avvento delle tecnologie di sequenziamento di nuova generazione (NGS), la ricerca genetica ha potuto contare sull'applicazione del sequenziamento dell'esoma (whole-exome sequencing - WES) e del genoma (whole-genome sequencing - WGS) sui pazienti con malattia di Alzheimer. Sono state identificate rare mutazioni nel gene *SORL1* associate a forme di malattia di Alzheimer familiari ad esordio precoce (44). Inoltre, la combinazione dei dati di GWAS con i dati WES e WGS ha consentito di rilevare un'importante associazione tra il rischio di sviluppare malattia di Alzheimer e specifici genotipi nel gene *TREM2* (R47H) (45,46), *ABCA7* (47) e, più recentemente, *ATP8B4* e *ABCA1* (48).

Com'era atteso, molti loci già identificati con gli studi GWAS sono stati successivamente confermati con gli studi NGS. In tale scenario, l'introduzione delle tecnologie NGS ha consentito non soltanto di confermare i risultati degli studi precedenti, ma anche di identificare nuovi potenziali loci associati. In particolare, la tecnologia NGS non risente delle limitazioni statistiche del GWAS, consentendo di identificare anche varianti genetiche rare. Dall'integrazione dei sistemi di vecchia e di nuova generazione deriva uno dei principali successi della ricerca scientifica dell'era genomica/post-GWAS: l'identificazione della microglia quale elemento chiave nella cascata patofisiologica della malattia di Alzheimer. Questa nuova ipotesi eziologica è stata inizialmente suggerita dall'identificazione, nel 2013, di varianti non-sinonime in *TREM2* (un gene espresso quasi esclusivamente nella microglia) associate ad un rischio significativamente aumentato di sviluppare malattia di Alzheimer e poi rinforzata dalla scoperta di varianti rare nei geni *PLCG2* e *ABI3* (particolarmente espressi nella microglia) (49,50).

Sebbene ad oggi la valutazione genetica del rischio di sviluppare la malattia di Alzheimer non sia significativamente differente da quella proposta negli anni Novanta, la continua ricerca di biomarcatori in grado di modificare tale rischio ha consentito la scoperta di nuovi e promettenti scenari eziopatologici permettendo di disegnare strategie terapeutiche innovative. Pertanto, laddove l'avvento delle nuove tecnologie non sembri apportare modificazioni significative alla definizione della suscettibilità individuale alla malattia, ha invece consentito lo sviluppo di traiettorie di ricerca innovative, che consentiranno di impostare nuove strategie preventive e terapeutiche valide ed efficaci.

Bibliografia

1. Rutten BPF et al. The aging brain: less neurons could be better. Mech Ageing Dev 2003; 124(3), 349 – 55.

2. Morrison JH and Hof PR. Life and Death of Neurons in the Aging Brain. Science 1997; 278 (5337), 412-9.

3. Scahill RI et al. A Longitudinal study of brain volume changes in normal aging using serial registered magnetic resonance imaging. Arch. Neurol.2003; 60, 989-994.

4. Nedergaard M, Goldman SA. Glymphatic failure as a final common pathway to dementia. Science 2020; 370 (6512):50-56.

5. Stephenson J et al. Inflammation in CNS neurodegenerative diseases. Immunology 2018; 154(2), 204–219.

6. Gatz M et al. Role of genes and environments for explaining Alzheimer disease. Arch. Gen. Psychiatry 2006; 63, 168–174.

7. Petersen, R. C. et al. Aging, memory, and mild cognitive impairment. Int. Psychogeriatrics 1997; 9, 65–69.

8. Khalil M et al. Neurofilaments as biomarkers in neurological disorders. Nature Reviews Neurology 2018; 14, 577–589.

9. Preische O et al. Serum neurofilament dynamics predicts neurodegeneration and clinical progression in presymptomatic Alzheimer's disease. Nature Medicine 2019; 25, 277–283.

10. Bishop GM and Robinson SR. Physiological roles of amyloid-beta and implications for its removal in Alzheimer's disease. Drugs Aging 2004; 21(10), 621-30.

11. Sturchio et al. High cerebrospinal amyloid-b 42 is associated with normal cognition in individuals with brain amyloidosis. EClinical Medicine 2021; 38, 100988.

12. Vlassenko AG et al. Imaging and cerebrospinal fluid biomarkers in early preclinical Alzheimer disease. Ann Neurol 2016; 80, 379-387.

13. Lewczuk P et al. Amyloid-β 42/40 cerebrospinal fluid concentration ratio in the diagnostics of Alzheimer's disease: validation of two novel assays. J Alzheimers Dis 2015; 43(1):183–91.

14. Pérez-Grijalba V et al. Plasma Aβ42/40 Ratio Detects Early Stages of Alzheimer's Disease and Correlates with CSF and Neuroimaging Biomarkers in the AB255 Study. The Journal of Prevention of Alzheimer's Disease 2019; 1(6), 34-41.

15. Virgilio E et al. The Role of Tau beyond Alzheimer's Disease: A Narrative Review. Biomedicines 2022; 10(4), 760.

16. Zhang Y et al. Tauopathies: new perspectives and challenges, Molecular Neurodegeneration 2022; 17:28.

17. Parnetti L et al. CSF and blood biomarkers for Parkinson's disease. Lancet Neurol 2019; 18(6), 573-586.

18. Jack Jr CR et al. NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. Alzheimers Dement 2018; 14(4): 535–562.

19. Boccardi M et al. Italian consensus recommendations for a biomarker-based aetiological diagnosis in mild cognitive impairment patients. Eur J Neurol. 2020; 27(3), 475-483.

20. Mattsson N et al. CSF biomarker variability in the Alzheimer's Association quality control program. Alzheimer's & Dementia 2013; 9(3): 251–261.

21. Green AJE. RT-QuIC: a new test for sporadic CJD. Pract Neurol 2018; 19 (1), 49-55.

22. Orrú CD et al. A Test for Creutzfeldt–Jakob Disease Using Nasal Brushings. N Engl J Med 2014; 371(6): 519–529.

23. Srivastava A et al.T-QuIC and Related Assays for Detecting and Quantifying Prion-like Pathological Seeds of α-Synuclein. Biomolecules 2022; 12, 576.

24. Goate A, et al. Segregation of a missense mutation in the amyloid precursor protein gene with familial Alzheimer's disease. Nature 1991; 349, 704–6.

25. Sherrington R et al. Cloning of a gene bearing missense mutations in early-onset familial Alzheimer's disease. Nature 1995; 375, 754–60.

26. Levy-Lahad E et al. Candidate gene for the chromosome 1 familial Alzheimer's disease locus. Science 1995; 269, 973–7.

27. Lambert JC et al. Step by step: towards a better understanding of the genetic architecture of Alzheimer's disease. Mol Psychiatry 2023. https://doi.org/10.1038/s41380-023-02076-1.

28. Selkoe DJ, Hardy J. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease at 25 years. EMBO Mol Med 2016; 8, 595–608.

29. Frisoni GB et al. The probabilistic model of Alzheimer disease: the amyloid hypothesis revised. Nat Rev Neurosci 2022; 23, 53–66.

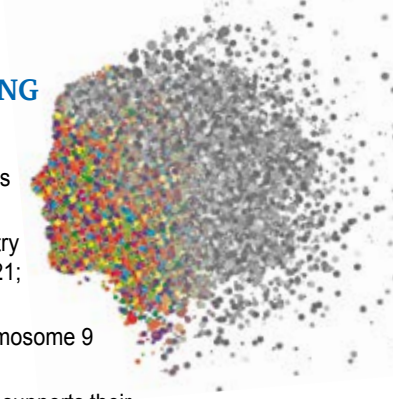
30. Strittmatter WJ et al. Apolipoprotein E: high-avidity binding to beta-amyloid and increased frequency of type 4 allele in late-onset familial Alzheimer disease. Proc Natl Acad Sci USA 1993; 90,1977–81.

31. Corder EH et al. Protective effect of apolipoprotein E type 2 allele for late onset Alzheimer disease. Nat Genet 1994; 7,180–4.

32. Genin E et al. APOE and Alzheimer disease: a major gene with semi-dominant inheritance. Mol Psychiatry 2011; 16, 903–7.

33. Bertram L et al. Systematic meta-analyses of Alzheimer disease genetic association studies: the AlzGene database. Nat Genet 2007; 39, 17–23.

34. Logue MW et al. A comprehensive genetic association study of Alzheimer disease in African Americans. Arch Neurol 2011; 68, 1569–79.



35. Kunkle BW et al. Novel Alzheimer Disease risk loci and pathways in African American individuals using the African genome resources panel: a meta-analysis. JAMA Neurol 2021; 78, 102–13.

36. Horimoto ARVR et al. Admixture mapping reveals the association between Native American ancestry at 3q13.11 and reduced risk of Alzheimer's disease in Caribbean Hispanics. Alzheimers Res Ther 2021; 13, 122.

37. Rajabli F et al. Linkage of Alzheimer disease families with Puerto Rican ancestry identifies a chromosome 9 locus. Neurobiol Aging 2021;104, 115.e1–115.e7.

38. Dalmasso MC et al. Transethnic meta-analysis of rare coding variants in PLCG2, ABI3, and TREM2 supports their general contribution to Alzheimer's disease. Transl Psychiatry 2019; 9, 55.

39. Kretzschmar GC et al. GWAS-top polymorphisms associated with late-onset Alzheimer Disease in Brazil: pointing out possible new culprits among non-coding RNAs. Front Mol Biosci 2021; 8, 632314.

40. Marca-Ysabel MV et al. Dissecting the role of Amerindian genetic ancestry and the ApoE ε4 allele on Alzheimer disease in an admixed Peruvian population. Neurobiol Aging 2021; 101, 298.e11–298.e15.

41. Kang S et al. Potential novel genes for late-onset Alzheimer's Disease in East-Asian descent identified by APOE-stratified genome-wide association study. J Alzheimers Dis 2021; 82, 1451–60.

42. Jia L et al. Prediction of Alzheimer's disease using multi-variants from a Chinese genome-wide association study. Brain J Neurol 2021; 144, 924–37.

43. Shigemizu D et al. Ethnic and trans-ethnic genome-wide association studies identify new loci influencing Japanese Alzheimer's disease risk. Transl Psychiatry 2021; 11:151.

44. Pottier C et al. High frequency of potentially pathogenic SORL1 mutations in autosomal dominant early-onset Alzheimer disease. Mol Psychiatry 2012; 17, 875–9.

45. Jonsson T et al. Variant of TREM2 associated with the risk of Alzheimer's disease. N Engl J Med 2013; 368, 107–16.

46. Guerreiro R et al. TREM2 variants in Alzheimer's disease. N Engl J Med 2013; 368, 117–27.

47. Steinberg S et al. Loss-of-function variants in ABCA7 confer risk of Alzheimer's disease. Nat Genet 2015; 47, 445–7.

48. Holstege H et al. Exome sequencing identifies rare damaging variants in ATP8B4 and ABCA1 as risk factors for Alzheimer's disease. Nat Genet. 2022 Dec; 54(12): 1786-1794.

49. Jonsson T et al. Variant of TREM2 associated with the risk of Alzheimer's disease. N Engl J Med 2013; 368, 107–16.

50. Guerreiro R et al. TREM2 variants in Alzheimer's disease. N Engl J Med 2013; 368, 117–27.

IN BREVE
Preservare le funzioni cognitive rappresenta un obiettivo cruciale per il successo dell'invecchiamento della popolazione. La salute cognitiva dipende dall'interazione di molteplici fattori, modificabili e non, che possono moderare positivamente o negativamente il rischio di sviluppare declino cognitivo o demenza. Vi è dunque la necessità di attuare politiche di prevenzione che incidano sui fattori di rischio modificabili, mirate in particolare agli aspetti nutrizionali e all'esercizio cognitvo.

GLI AUTORI

Federica Piras, Fabrizio Piras

Laboratorio di Neuropsichiatria, Fondazione IRCCS Santa Lucia, Roma

La prevenzione dell'invecchiamento patologico

ASPETTI NUTRIZIONALI E COGNITIVI

L'INVECCHIAMENTO COGNITIVO: NUOVE CONOSCENZE E POSSIBILITÀ DI INTERVENTO

Poiché le persone vivono generalmente più a lungo, il mantenimento dell'autonomia cognitiva e fisica degli anziani, e quindi della loro indipendenza, è una sfida fondamentale che tutte le società moderne devono affrontare per garantire il benessere economico e sociale dell'intera popolazione.
Analogamente ai vari interventi di sanità pubblica che sono stati messi in atto nel tempo per salvaguardare il benessere fisico della popolazione anziana, le conoscenze attuali dei meccanismi fisiologici alla base dell'invecchiamento cognitivo hanno di recente promosso delle azioni a livello nazionale ed internazionale per mantenere e promuovere la salute cognitiva nella tarda età adulta.
Tali indicazioni (si veda ad esempio l'iniziativa Healthy Brain dell'Associazione Alzheimer e dei Centri per il Controllo e Prevenzione delle Malattie statunitensi, nella sua terza edizione[1]) sono basate su una definizione concettuale dell'invecchiamento cognitivo che prescinde dalla patologia, in cui le azioni suggerite sono tese a diffondere la conoscenza sulle normali traiettorie cognitive nella tarda età adulta, supportando l'invecchiamento cerebrale come parte centrale delle azioni di salute pubblica. Poiché le modificazioni nelle capacità cognitive legate all'avanzare dell'età sono estremamente variabili ed influenzate da una serie di aspetti individuali come lo stato di salute generale, gli stili di vita, il livello di istruzione e fattori genetici, una definizione operativa dell'invecchiamento cognitivo, della sua incidenza ed impatto sulla popolazione, e dei fattori di rischio[2] per un eventuale declino funzionale sono fondamentali per definire gli interventi di prevenzione primaria e secondaria che andrebbero adottati nei programmi di salute pubblica[3].
In quanto processo che occorre nell'intero arco di vita, l'invecchiamento cognitivo è rappresentato da cambiamenti graduali e continui, ma altamente variabili, delle funzioni mentali (attenzione, apprendimento, ragionamento, comprensione, soluzione di problemi, presa di decisioni ecc.) che si verificano con l'avanzare dell'età. Il concetto è distinto dalle alterazioni patologiche delle capacità cognitive osservabili nel contesto di malattie neurodegenerative come la malattia di Alzheimer o altre forme di demenza, e non corrisponde ad un livello di efficienza quantificabile, poiché la condizione di salute dal punto di vista cognitivo è rappresentata dalla capacità di mantenere il proprio livello ottimale di funzionamento mentale al progredire dell'età.

DEFINIZIONE E NEUROBIOLOGIA DELL'INVECCHIAMENTO COGNITIVO

La caratterizzazione recentemente fornita da un Comitato di esperti dell'Istituto di Medicina delle Accademie Scien-

tifiche Statunitensi[3] (riassunta in **TABELLA 1**) evidenzia come l'invecchiamento cognitivo sia un processo dinamico ed articolato, che si manifesta in alcuni domini (mentre altre capacità possono eventualmente essere potenziate all'aumentare dell'età) con un impatto sul funzionamento nella vita quotidiana (specialmente in situazioni in cui è richiesta l'acquisizione di nuove conoscenze), sebbene l'esperienza e le competenze accumulate nell'arco di vita possono contribuire a compensare il declino in particolari abilità.

La letteratura scientifica precedente ha operato una distinzione tra l'invecchiamento normale e "di successo" [4,5] indicando come fisiologiche le modificazioni osservabili ad esempio, nella rapidità di processamento delle informazioni e nella memoria di lavoro, mentre il declino in tali funzioni sarebbe mitigabile con l'adozione di stili di vita salutari che riducano l'impatto sulle capacità cognitive di alcune patologie come i disturbi cerebrovascolari. In un'ottica più meccanicistica, attualmente si ritiene che l'invecchiamento fisiologico sia rappresentato da quei cambiamenti comunque rilevabili una volta che l'effetto di eventuali patologie sia stato escluso[6], suggerendo l'occorrenza di alterazioni morfologiche cerebrali più propriamente legate all'avanzare dell'età, e distinte dalla neurodegenerazione osservabile in patologie che si manifestano con l'invecchiamento. Specificatamente, l'invecchiamento cognitivo sarebbe conseguenza di limitazioni sistemiche intrinseche, ed il risultato di una serie di insulti che si accumulano nel tempo[6], alcuni dei quali espressione dei processi patologici tipici di alcune malattie dementigene (l'accumulo di beta amiloide e la formazione di grovigli neurofibrillari nell'encefalo, o l'evidenza di malattia cerebrovascolare lieve, rilevabili anche in soggetti cognitivamente normali), ed altri esclusivamente legati all'avanzare dell'età. Gli studi che hanno indagato la neurobiologia dell'invecchiamento cognitivo hanno dimostrato che mentre la perdita neuronale nella corteccia cerebrale all'aumentare dell'età è relativamente circoscritta (in netto contrasto con l'estesa atrofia osservabile nella malattia di Alzheimer), le alterazioni nella funzionalità neuronale -specificatamente nel numero e nell'efficienza delle sinapsi, con una riduzione

TABELLA 1. Caratterizzazione dell'invecchiamento cognitivo

Caratteristiche principali
• È intrinseco agli uomini e agli animali quando invecchiano • Si verifica in tutti gli individui che invecchiano, indipendentemente dalle funzioni cognitive iniziali • È un processo altamente dinamico con una forte variabilità entro e tra gli individui • Include alcuni domini cognitivi che possono non essere soggetti a modificazioni o declino ed eventualmente migliorare con l'invecchiamento, essendoci la possibilità che gli anziani rafforzino alcune abilità cognitive • Comporta cambiamenti strutturali e funzionali del cervello sebbene lo studio dei processi biologici sottostanti sia relativamente recente • Non è una malattia neurologica o psichiatrica clinicamente definita come la demenza di tipo Alzheimer e non conduce inevitabilmente alla morte dei neuroni e alla demenza neurodegenerativa
Valutazione
• L'invecchiamento cognitivo non è facilmente definibile sulla base di chiari valori soglia ai test cognitivi, poiché molti fattori - tra cui il livello culturale, l'occupazione, l'istruzione, il contesto ambientale e altri fattori legati allo stato di salute (ad esempio, farmaci, delirium) - influenzano le prestazioni e i valori normativi dei test • Al livello individuale, la performance cognitiva andrebbe valutata in diversi momenti nel tempo
Impatto sulla vita quotidiana
• Le attività quotidiane, come guidare, prendere decisioni finanziarie e relative alla propria salute, e comprendere le istruzioni fornite dagli operatori sanitari, possono essere compromesse • L'esperienza, la competenza e i supporti ambientali (ad esempio, liste) possono aiutare a compensare il declino cognitivo • Le difficoltà causate dall'invecchiamento cognitivo possono essere più evidenti in ambienti che richiedono alle persone di impegnarsi in compiti in cui debbano interagire con la tecnologia, quando è richiesta una certa rapidità di risposta, o che prevedano un tempo limite, in situazioni che richiedano l'acquisizione di nuove informazioni o stressanti (ad esempio, dal punto di vista emotivo o fisico), mentre possono essere meno evidenti in situazioni molto familiari

Fonte: Blazer DG et al., 2015 [3]

dell'arborizzazione dendritica in particolare nella corteccia prefrontale e nell'ippocampo-, potrebbero spiegare l'invecchiamento cognitivo[7]. Tali modificazioni, con una conseguente riduzione della plasticità sinaptica, sarebbero il risultato di variazioni nella produzione e disponibilità di alcuni neurotrasmettitori[8] per effetto di alterazioni in determinate aree cerebrali o per la presenza di lesioni vascolari che coinvolgono le vie di proiezione di specifici sistemi neurotrasmettitoriali[9]. Una riduzione dell'integrità microstrutturale del parenchima cerebrale, particolarmente suscettibile agli effetti di cambiamenti nell'efficienza del sistema cerebrovascolare osservate con l'avanzare dell'età[10], spiegherebbe nello specifico il rallentamento nella rapidità del processo informativo tipicamente associato all'invecchiamento e probabile causa del decremento nel funzionamento cognitivo nella tarda età adulta[11].
Sebbene una riduzione nel numero e nell'efficienza delle sinapsi (senza una significativa perdita di neuroni) contribuisca all'invecchiamento cognitivo, la causa di tali alterazioni è non ancora del tutto nota così come non è chiaro quanto questi processi siano legati ad altri cambiamenti cerebrali che si verificano all'avanzare dell'età (come ad esempio, le alterazioni nella struttura, reattività ed efficienza del sistema cerebrovascolare). Tuttavia, la perdita di sinapsi (che si verifica molto presto nella transizione dalla normale funzione cognitiva alla fase pre-prodromica della malattia di Alzheimer) è potenzialmente reversibile, così come l'efficienza del sistema cerebrovascolare può essere mantenuta o incrementata attraverso specifici interventi o significativi cambiamenti negli stili di vita che possono eventualmente ripristinare la plasticità cerebrale[10].
Tali evidenze suggeriscono che l'invecchiamento cognitivo sia il risultato del bilanciamento nell'intero arco di vita, tra fattori di rischio e protettivi che includono sia l'eventuale insorgenza dei processi neuropatologici che portano alla neurodegenerazione, sia altre variabili che possono preservare o compromettere la struttura e l'organizzazione funzionale dei circuiti cerebrali che sottendono il funzionamento cognitivo. L'eterogeneità osservata nell'invecchiamento cognitivo sarebbe quindi conseguente alla presenza di variazioni inter-individuali nella capacità dell'encefalo di resistere, eludendo le modificazioni patologiche legate all'età ed alla senescenza nonostante la presenza di fattori di rischio, e di fronteggiare l'effetto del progressivo accumulo di tali modificazioni -nonostante un significativo carico patologico[12,13]- conservando l'integrità cerebrale (resilienza cerebrale) e le capacità cognitive (resilienza cognitiva).

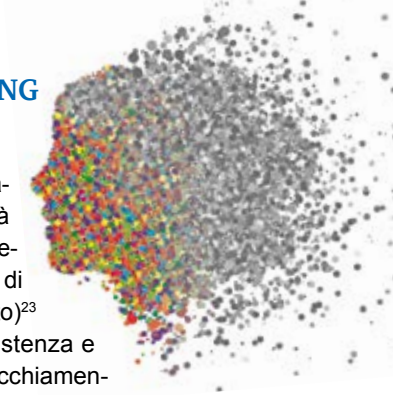
FATTORI DI RISCHIO E PROTETTIVI IN GRADO DI SPIEGARE LA VARIABILITÀ NELL'INVECCHIAMENTO COGNITIVO

La ricerca scientifica ha evidenziato come una serie di fattori potenzialmente modificabili influenzino, nell'arco di vita, le traiettorie dell'invecchiamento cognitivo essendo eventualmente in grado di accrescere la resilienza cerebrale e cognitiva dell'individuo[14]. Sempre più evidenze longitudinali hanno infatti, dimostrato un effetto di moderazione della riserva neurocognitiva sull'invecchiamento cerebrale e funzionale[15] e sull'insorgenza dei sintomi cognitivi di malattie neurodegenerative[16], contribuendo a definire i fattori protettivi e le strategie di riduzione del rischio per il mantenimento di un adeguato livello di efficienza cognitiva all'avanzare dell'età.
La **TABELLA 2** riporta un elenco relativamente esaustivo

TABELLA 2 Fattori di rischio e fattori protettivi

AMBIENTE E STILE DI VITA	CONDIZIONI MEDICHE E SALUTE	APPROCCI GENERALI
• Attività ed esercizio fisico • Istruzione e coinvolgimento in attività intellettuali • Isolamento sociale, solitudine, coinvolgimento sociale • Dieta • Vitamine • Alcol • Fumo • Abuso di sostanze • Contesto ambientale (inquinamento atmosferico, esposizione ad agenti tossici) • Stress	• Farmaci • Malattie cerebrovascolari, cardiovascolari e fattori di rischio per tali malattie • Delirium e ospedalizzazione • Interventi chirurgici rilevanti e anestesia generale • Disturbi della tiroide • Malattie renali croniche • Cancro • Depressione • Lesioni cerebrali traumatiche • Perdita dell'udito e della vista • Disturbi del sonno • Fattori genetici	• Training cognitivo, stimolazione cognitiva • Attività artistiche • Farmaci, nootropi, integratori • Stimolazione transcranica a corrente diretta • Interventi multidimensionali

Fonte: Blazer DG et al., 2015[3]



dei fattori protettivi e di rischio (ed alcuni interventi potenzialmente in grado di prevenire o attenuare un eventuale declino) per l'invecchiamento cognitivo[3].

Sebbene la ricerca scientifica si sia per lo più focalizzata sulla possibile associazione tra singoli fattori di rischio e l'efficienza cognitiva nella tarda età adulta, evidenze meta-analitiche dimostrano come più fattori tendano a clusterizzarsi ed a coesistere[17] (ad esempio il fumo, il consumo elevato di alcol, lo scarso esercizio fisico ed una dieta inappropriata), con un aumento incrementale del rischio di sviluppare declino cognitivo e demenza in presenza di almeno due fattori (rispetto alla loro assenza). Se considerati singolarmente, evidenze scientifiche consistenti suggeriscono che l'attività fisica sia fortemente correlata ad un invecchiamento in salute ed al mantenimento dell'indipendenza e delle funzioni fisiche e cognitive nell'arco di vita, con un minor rischio di sviluppare malattie croniche all'avanzare dell'età[18]. Parallelamente, ridotti livelli di attività fisica sono associati ad un maggior rischio di sviluppare una serie di malattie come l'ictus, l'ipertensione ed il diabete di tipo 2, la cui incidenza aumenta comunque all'aumentare dell'età, essendo inoltre significativamente associati alla probabilità di sviluppare una demenza neurodegenerativa o vascolare. I possibili meccanismi che spiegano l'effetto neuroprotettivo dell'attività fisica -con un incremento dell'efficienza cognitiva nella mezza età e negli anziani che svolgono regolare attività fisica ed un rallentamento/attenuazione del declino nell'invecchiamento fisiologico- includono effetti sia indiretti sia diretti. L'esercizio aerobico ottimizzerebbe infatti la reattività vascolare, contribuendo a mantenere l'integrità funzionale del microcircolo cerebrale (riducendo il rischio di micro-emorragie, ictus e lesioni della sostanza bianca che tipicamente determinano declino cognitivo) e rallenterebbe la progressione di eventuali patologie degenerative stimolando la produzione di fattori neurotrofici e la neuroplasticità. Le raccomandazioni attuali dell'Organizzazione Mondiale di Sanità per gli anziani sani prevedono da 2,5 a 5 ore settimanali di attività aerobica moderatamente intensa e 1,5-2,5 ore di attività vigorosa[19], sebbene gli effetti benefici dell'attività fisica sulla macro-[20] e micro-struttura cerebrale[21] siano osservabili anche per livelli inferiori di attività.

Il livello di istruzione (o più propriamente, il processo intenzionale di apprendimento continuo per l'acquisizione di nuove conoscenze e competenze) è la caratteristica individuale a maggior impatto sull'efficienza cognitiva nel corso di vita. In particolare, il livello culturale (al netto della scolarizzazione), l'attività lavorativa svolta ed il coinvolgimento in attività cognitivamente stimolanti ed impegnative (inclusi gli hobbies e le attività culturali) avrebbero un positivo impatto su flessibilità, efficienza e capacità dei network cerebrali che sostengono le capacità cognitive. Individui con una maggiore riserva cognitiva[22] sia statica (un indice invariato nel corso della vita, come gli anni di educazione formale o l'occupazione) sia dinamica (le capacità cognitive residue al netto del declino associato alla presenza di processi neuropatologici in atto)[23] mostrano una maggiore resistenza e resilienza agli effetti dell'invecchiamento. Congruentemente con l'evidenza che il coinvolgimento in attività cognitivamente stimolanti (come la partecipazione ad eventi culturali, la visita di mostre e musei) concorra a mantenere l'efficienza cognitiva nell'anziano sano, la partecipazione ad attività collettive ed un maggior impegno nel sociale sarebbero associati ad un più alto funzionamento cognitivo, sebbene manchino ancora evidenze decisive da trial randomizzati e controllati. La frequenza della partecipazione ad attività sociali ed il supporto percepito da parte della propria rete di amicizie (ma non la dimensione della rete sociale) sarebbero i fattori che maggiormente contribuiscono a mantenere l'efficienza cognitiva, malgrado l'interazione con altri fattori contribuisca a spiegare l'effetto osservato, suggerendo che il tono dell'umore ed uno stile di vita attivo possano parzialmente spiegare la relazione osservata tra il supporto sociale percepito ed il funzionamento cognitivo[24]. D'altro canto, il senso di solitudine e di isolamento sociale auto-percepiti (una carenza riferita dal soggetto nell'intensità ed intimità delle relazioni sociali, del tutto indipendente dall'ampiezza della rete sociale e dal supporto ricevuto dalla propria comunità) sono associati nell'anziano a cattivo stato di salute, con una minor resistenza ad infezioni e malattie (conseguente ad una ridotta risposta immunitaria)[25], una riduzione nella struttura e funzione cerebrali, ed alla presenza dei marcatori biologici della malattia di Alzheimer (carico amiloideo più elevato e maggior patologia tau nei circuiti che sono primariamente affetti dalla malattia)[26]. Poiché l'adesione ad eventi collettivi è parte integrante di altre attività come l'esercizio fisico e la partecipazione culturale, che hanno a loro volta un effetto benefico sul mantenimento dell'efficienza cognitiva, gli interventi tesi a favorire le attività sociali negli anziani determinano probabilmente molteplici benefici[3].

Per quanto riguarda i fattori di rischio potenzialmente modificabili, sebbene alcune evidenze supportino l'ipotesi che un moderato consumo di alcol nella mezza età e nella tarda età adulta sia associato ad un minor rischio di declino cognitivo, studi di popolazione più recenti suggeriscono che una moderata quantità di alcol (più di 1-2 bicchieri al giorno) non abbia alcun effetto protettivo, mentre un consumo superiore ai 2-4 bicchieri aumenterebbe considerevolmente il rischio di un deterioramento cognitivo incidente, anticipandone l'età di insorgenza, indipendentemente dalla predisposizione genetica[27].

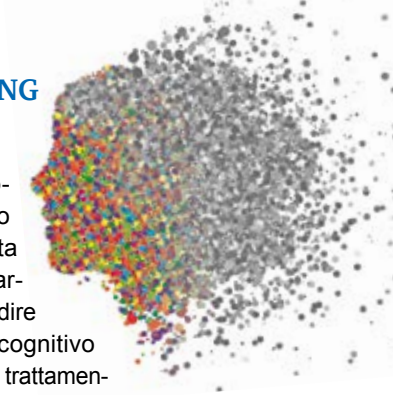
Ugualmente, l'abitudine tabagica è associata nei forti fumatori ad una perdita dell'efficienza cognitiva in tarda età e ad un maggior rischio di sviluppare demenza soprattutto

di tipo Alzheimer. Poiché il fumo di sigaretta aumenta il rischio di malattie cardiovascolari, ci si aspetterebbe una maggiore incidenza nei fumatori di declino cognitivo e demenza vascolare. Tuttavia, la nicotina aumenta il rilascio di acetilcolina, migliorando le performance attentive e la rapidità del processo informativo, probabilmente contribuendo a ritardare l'insorgenza della malattia di Alzheimer sottesa da deficit nel sistema colinergico. Studi di popolazione longitudinali in cui è stato indagato l'effetto congiunto di fattori modificabili (consumo di alcol, fumo, depressione ed impegno lavorativo) e non modificabili (età, sesso) sul funzionamento cognitivo hanno confermato la relazione non lineare con il consumo di alcol, l'effetto positivo della riserva cognitiva statica (nelle donne), l'associazione negativa con l'età e la depressione, senza però trovare alcuna relazione significativa con il fumo[28]. Anche l'esposizione ad una serie di fattori ambientali come l'inquinamento atmosferico, condizioni climatiche estreme, l'esposizione a sostanze chimiche o solventi organici sul lavoro ed elevati livelli di stress sostenuti nel tempo determinano una riduzione dell'efficienza cognitiva ed un declino più rapido nella tarda età[3]. L'effetto dell'ambiente di vita sulle capacità cognitive degli anziani include anche altri fattori come la densità residenziale e la viabilità, lo spazio abitativo limitato e la qualità dell'assistenza[29] sottolineando la necessità, già evidenziata dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (World Report on Ageing and Health 2015), di ripensare gli spazi urbani per migliorare le opportunità di partecipazione, sicurezza sociale e salute degli anziani per il mantenimento dell'efficienza cognitiva.

EFFETTO DEGLI INTERVENTI SULLA NUTRIZIONE

Come precedentemente riportato, a livello di popolazione, risulterebbe acclarato che un'attività fisica regolare e la gestione dei fattori di rischio cardiovascolare (diabete, obesità, fumo ed ipertensione) riducano il rischio di sviluppare declino cognitivo, potendo eventualmente moderare anche quello di sviluppare demenza. L'evidenza è ugualmente sufficientemente forte per concludere che una dieta sana, l'apprendimento continuo e la stimolazione cognitiva possano eventualmente contribuire a preservare l'efficienza cognitiva nella tarda età adulta[30]. In un recente studio alcuni ricercatori hanno utilizzato i dati dell'Health and Retirement Study, uno studio di popolazione tuttora in corso e basato su coorti di individui di 50 anni o più, utilizzando un campione di 12.609 intervistati[31]. I ricercatori hanno esaminato la relazione longitudinale tra insicurezza alimentare e funzione della memoria per un periodo di 18 anni. Nel corso di interviste semestrali, agli intervistati è stato chiesto se avessero sempre abbastanza denaro per comprare il cibo e se avessero mai mangiato meno di quanto ritenevano opportuno perché non avevano abbastanza soldi per comprare il cibo. La loro funzione di memoria è stata poi testata utilizzando un compito di richiamo immediato e ritardato di un elenco di 10 parole e altri test cognitivi. Dai risultati è emerso che i partecipanti con problemi di insicurezza alimentare hanno subito una maggiore perdita di memoria nel corso del tempo rispetto agli intervistati senza problemi di sicurezza alimentare.
Tuttavia, l'associazione tra nutrizione e declino cognitivo è stata sinora studiata per lo più al livello dei singoli componenti alimentari dimostrando, ad esempio in modelli animali, che gli acidi grassi trans-polinsaturi (come quelli contenuti nei prodotti lattiero-caseari, nelle margarine o nei prodotti da fast-food) o saturi (come il burro) aumenterebbero il rischio di demenza. Ciò sarebbe conseguenza del maggior apporto periferico al cervello di lipoproteine circolanti che contribuirebbero all'accumulo di aggregati proteici al livello cerebrale[32], impedendo il normale funzionamento delle cellule neuronali[33]. Una dieta ricca di grassi trans-polinsaturi o saturi indurrebbe anche stress ossidativo, riducendo la plasticità neuronale[34], mentre gli acidi grassi polinsaturi omega-3 aumenterebbero, nell'animale anziano, la densità e la complessità delle connessioni tra neuroni e la formazione di nuove cellule nervose in regioni cerebrali deputate ai processi di apprendimento[35], prevenendo la perdita di volume e di integrità del cervello associate all'età[36]. Anche nell'uomo, un'efficace azione di contrasto dello stress ossidativo può essere esercitata attraverso l'utilizzo di sostanze naturali (come l'omotaurina inizialmente derivata da alcune alghe rosse ed attualmente sintetizzata artificialmente) in grado di ridurre la circolazione di molecole proteiche proinfiammatorie[37] e di ostacolare l'effetto neurotossico degli aggregati proteici tipici della malattia di Alzheimer, migliorando le prestazioni di memoria e contrastando la perdita di volume nelle aree deputate ai processi di apprendimento[38], anche in soggetti con suscettibilità genetica per l'Alzheimer[37] ed in fase precoce di malattia[38]. Ugualmente, l'insulinoresistenza, un disordine nel metabolismo del glucosio ed il diabete di tipo 2 -tutte condizioni che possono essere sviluppate seguendo una dieta ad alto consumo di zuccheri, carboidrati e ad alto carico glicemico- sono associate nell'animale ad una peggiore performance fisica e cognitiva[39]. Anche nell'uomo, un disordine nel metabolismo del glucosio, indirettamente misurabile attraverso la rilevazione nel sangue di prodotti

> **"Una dieta sana ed equilibrata, l'apprendimento continuo e la stimolazione cognitiva potrebbero contribuire a preservare l'efficienza cognitiva nella tarda età adultà"**



del metabolismo dei grassi[40] (utilizzati dall'encefalo come fonte alternativa di energia), è correlato alle prestazioni cognitive ed al volume cerebrale di aree coinvolte in processi cognitivi di ordine superiore[40].
Considerata la natura interattiva dei meccanismi di azione e del metabolismo dei singoli nutrienti, gli studi più recenti sull'animale e nell'uomo si sono piuttosto concentrati sui pattern nutrizionali, riuscendo ad identificare la combinazione di alimenti che sarebbe protettiva nell'anziano cognitivamente sano, rispetto al rischio di sviluppare demenza[41]. Una dieta ricca di vitamina B12, vitamina D e zinco sarebbe positivamente associata ad una maggiore attività metabolica ed un maggiore volume cerebrale in aree vulnerabili all'effetto patologico della malattia di Alzheimer, essendo inoltre negativamente correlata all'accumulo, al livello cerebrale, degli aggregati proteici caratteristici della sindrome dementigena. L'attività metabolica ed il volume delle stesse aree cerebrali sono anche positivamente associate ad una dieta ricca di vitamina E e di grassi polinsaturi di tipo omega-3 e ad un regime alimentare ricco di antiossidanti e fibre[42]. Un maggior consumo di frutta fresca e verdura, di cereali integrali, pesce e latticini a basso contenuto di grassi, ed un ridotto consumo di dolci, patate fritte, prodotti lattiero-caseari ad alto contenuto di grassi, carni lavorate e burro costituirebbero quindi un regime alimentare in grado di prevenire la malattia di Alzheimer[41]. Tale pattern nutrizionale rispecchia esattamente il modello alimentare della dieta Mediterranea che prevede un basso consumo di acidi grassi saturi come la carne ed il pollame, un consumo da basso a moderato di latticini come il formaggio e lo yogurt, un moderato consumo di alcol ed un elevato consumo di verdure, frutta, cereali, pesce ed acidi grassi insaturi. Di fatto, un numero sempre maggiore di evidenze scientifiche dimostra come l'aderenza alla dieta Mediterranea rallenti la progressione dei processi patologici cerebrali -quali il ridotto metabolismo in regioni coinvolte nei processi di memoria, l'accumulo di aggregati proteici[42,43] ed i processi neurodegenerativi[44,45]- considerati indicatori biologici della malattia di Alzheimer. Sebbene gli studi sinora condotti non abbiano considerato la possibile interazione tra fattori nutrizionali ed i diversi meccanismi patogenetici che danno luogo ai sottotipi di demenza, sembrerebbe acclarato che alcuni regimi alimentari come la dieta mediterranea, la DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension) ed un pattern più ibrido come la MIND (Mediterranean-DASH Intervention for Neurodegenerative Delay) siano indicate per il mantenimento dell'efficienza cognitiva. Il beneficio derivante da una maggior aderenza alla dieta Mediterranea corrisponderebbe a 1,7 anni in meno di invecchiamento cognitivo.
Infine, importanti studi di popolazione attuati per valutare l'efficacia di interventi multidimensionali (nutrizionale, esercizio fisico, training cognitivo e monitoraggio del rischio cardiovascolare) nel prevenire il declino cognitivo in soggetti a rischio di sviluppare demenza[46] dimostrano come l'aderenza ad una dieta più salutare al momento dell'arruolamento sia in grado di predire il miglioramento dello stato cognitivo globale indipendentemente dal trattamento. Modificazioni della dieta con un maggior consumo di frutta e verdura, di cereali integrali e latticini a basso contenuto di grassi ed un ridotto consumo di zuccheri e grassi trans-polinsaturi determinano a due anni di distanza, un miglioramento del funzionamento esecutivo soprattutto nel gruppo sottoposto all'intervento multidimensionale[47]. Recenti evidenze, inoltre, hanno dimostrato come il trattamento integrativo con palmitoiletanolamide può essere particolarmente utile nel contrastare le condizioni neuroinfiammatorie e nel rallentare la progressione delle malattie[48,49]. Tale osservazione sottolinea la validità di azioni congiunte di sostegno all'invecchiamento cognitivo (eventualmente basate sulla tecnologia[50]) tese da un lato alla promozione di stili di vita più salutari (come gli interventi nutrizionali o che incentivino l'attività fisica), dall'altro a fornire l'opportunità di svolgere attività cognitivamente stimolanti (come gli interventi di stimolazione cognitiva o quelli basati sull'incentivazione della partecipazione sociale).

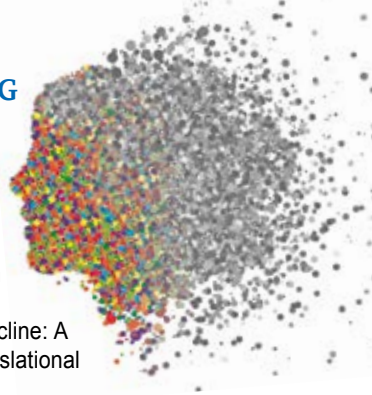
EFFETTO DEGLI INTERVENTI DI STIMOLAZIONE COGNITIVA

Anche gli interventi mirati a stimolare le capacità cognitive possono rappresentare un fattore protettivo molto importante. Uno degli approcci maggiormente utilizzati è quello del training cognitivo che prevede la pratica guidata e l'allenamento ripetitivo di funzioni cognitive (funzioni esecutive, velocità di elaborazione dell'informazione, linguaggio, attenzione ecc.) utilizzando metodi computerizzati o carta e matita. Questi interventi cognitivi mirano a identificare, seguire, monitorare e migliorare le prestazioni cognitive del paziente con decadimento cognitivo e dell'utente sano e diversi studi hanno utilizzato programmi computerizzati per le varie funzioni cognitive. Souders et al. (2017) hanno applicato il gioco Mind Frontiers a 60 adulti anziani sani per allenare il ragionamento generale, il ragionamento spaziale, la pianificazione, la velocità di elaborazione, il cambio di compito e la memoria di lavoro[51]. Analogamente, Whitlock et al.[52] hanno applicato il gioco World of Warcraft a 39 adulti anziani per allenare l'abilità spaziale, la funzione esecutiva e la memoria, rilevando un miglioramento nell'attenzione del gruppo di intervento. Inoltre, Basak et al.[53] hanno progettato un videogioco (Rise of Nations) per allenare le funzioni di controllo esecutivo (capacità di passare da un compito ad un altro, inibizione, ragionamento, memoria di lavoro, memoria a breve termine) in 40 adulti anziani e han-

no ottenuto un miglioramento delle funzioni di controllo esecutivo. Anche Simpson T et al.[54] hanno applicato il training cognitivo computerizzato (www.mybraintrainer.com) a 34 adulti anziani sani, utilizzando un disegno randomizzato, in singolo cieco, con un periodo di follow-up di 3 settimane, e hanno osservato un miglioramento dei tempi di reazione, dei tempi di reazione con scelta, in cui il soggetto deve produrre una risposta solo in presenza di determinati stimoli e della velocità di elaborazione nel gruppo di intervento.
Anche Chan et al. e Binder et al.[55,56] hanno utilizzato un tablet per allenare le funzioni cognitive degli anziani, come la velocità di elaborazione, l'elaborazione visuospaziale, il controllo mentale e attentivo, la memoria episodica e di lavoro e le funzioni esecutive, ottenendo un miglioramento della velocità di elaborazione e della memoria episodica, ma nessuna differenza nel controllo mentale e nell'elaborazione visuospaziale. Maseda et al.[57] hanno condotto uno studio sull'efficacia di un'applicazione di training cognitivo (Telecognition) che ha coinvolto adulti anziani con e senza problemi di memoria. L'applicazione si è concentrata su memoria, attenzione, linguaggio, calcolo, ragionamento astratto, percezione, orientamento e capacità prassiche. I risultati hanno mostrato miglioramenti nelle capacità cognitive globali, nella memoria episodica, nelle abilità visuo-spaziali e nella fluenza verbale nei pazienti post-intervento senza deficit significativi di memoria. Lo stesso programma è stato utilizzato anche in adulti anziani per affrontare la funzione cognitiva e la sintomatologia depressiva rivelando un miglioramento del funzionamento cognitivo globale[58].
Un altro termine molto utilizzato è quello di Brain Training, con cui si fa riferimento all'utilizzo ripetuto di programmi ("giochi per il cervello") incentrati sulle prestazioni in compiti cognitivi per un certo periodo di tempo, al fine di migliorare le capacità cognitive. Questo tipo di intervento può includere videogiochi, musica, allenamento computerizzato o esercizio fisico[59]. Alcuni studi hanno utilizzato Lumosity, una piattaforma di Brain Training, per l'allenamento di diversi domini cognitivi. Ballesteros et al. hanno condotto due studi incentrati sugli effetti dei videogiochi sull'allenamento di una serie di funzioni cognitive in adulti anziani sani e hanno osservato miglioramenti nel gruppo esposto ai videogiochi in termini di attenzione, memoria di lavoro, velocità di elaborazione, memoria di riconoscimento visivo e benessere, rispetto a un gruppo di controllo[60,61]. Anche Mayas et al. hanno utilizzato Lumosity con adulti anziani per allenare la risoluzione di problemi, il calcolo mentale, la memoria di lavoro e l'attenzione e hanno confermato gli effetti del gioco sulla riduzione della distrazione e sul miglioramento della vigilanza[62]. A loro volta, Nouchi et al. hanno analizzato gli effetti dell'allenamento con i videogiochi Brain Age e Tetris sulle funzioni esecutive e sulla velocità di elaborazione in un campione di adulti anziani, e i loro risultati hanno indicato effetti di trasferimento del gioco Brain Training negli stessi domini cognitivi[63].
Gli studi sull'esercizio cognitivo hanno aumentato in modo significativo la possibilità di ritardare, migliorare o invertire i cambiamenti fisiologici legati al processo di invecchiamento[64]. Tuttavia, i risultati del training cognitivo sono controversi, in quanto differiscono in termini di effetti di trasferimento alle attività quotidiane e di guadagno in termini di qualità della vita e benessere. I miglioramenti nel funzionamento cognitivo globale sono controversi e variano a seconda del tipo di popolazione studiata. Tuttavia, l'effetto di trasferimento sembra dipendere dalla durata dell'allenamento (oltre 30 minuti), dalla sua frequenza (limitata a una o tre volte alla settimana), dall'età dei partecipanti e dal tipo di compiti (attenzione e memoria di lavoro)[65].

CONSIDERAZIONI CONCLUSIVE

La conservazione delle funzioni cognitive è essenziale per il successo dell'invecchiamento e rappresenta una sfida importante per la popolazione anziana. La salute cognitiva dipende dall'interazione di molteplici fattori determinanti nell'arco della vita, i quali possono moderare positivamente o negativamente il rischio di sviluppare decadimento cognitivo e demenza. Le stime suggeriscono che si potrebbero prevenire fino a 3 milioni di casi di demenza in tutto il mondo se fosse possibile ridurre del 25% i fattori di rischio noti. Appare quindi chiaro come sia necessario attuare politiche di salute pubblica che prevengano il declino cognitivo e la demenza, incidendo sui fattori di rischio modificabili tra cui aspetti nutrizionali e di esercizio cognitivo. Pertanto, considerando le lacune esistenti in termini di conoscenze sugli interventi specifici che determinano un invecchiamento cognitivo di successo, sarebbe ragionevole perseguire un ampio approccio epidemiologico su più fronti per colpire i fattori di rischio sociodemografici, clinici, ambientali e le abitudini di vita che probabilmente ridurranno l'incidenza della demenza e del deterioramento cognitivo. L'obiettivo di qualsiasi approccio multidimensionale dovrebbe essere quello di prevenire il danno cerebrale e preservare la cognizione nel corso della vita.



Bibliografia

1. Centers for Disease Control and Prevention & Alzheimer's Association. Healthy Brain Initiative, State and Local Public Health Partnerships to Address Dementia: The 2018-2023 Road Map. Healthy Brain Initiative Road Maps (2018).
2. Olivari B S, Baumgart M, Taylor C A, McGuire L C. Population measures of subjective cognitive decline: A means of advancing public health policy to address cognitive health. Alzheimer's and Dementia: Translational Research and Clinical Interventions 2021; 7, e12142.
3. Blazer DG, Yaffe K, Liverman CT. Cognitive aging: Progress in understanding and opportunities for action. National Academies Press, 2015. doi:10.17226/21693.
4. Rowe J, Kahn R. Successful aging and disease prevention. Adv Ren Replace Ther 2000; 7, 70–77.
5. Rowe JW. & Kahn, R. L. Successful aging. Gerontologist 1997; vol. 37 433–440.
6. Jagust, W. Vulnerable Neural Systems and the Borderland of Brain Aging and Neurodegeneration. Neuron 2013; vol. 77 219–234 Preprint at https://doi.org/10.1016/j.neuron.2013.01.002.
7. Morrison JH, Baxter MG. The ageing cortical synapse: Hallmarks and implications for cognitive decline. Nature Reviews Neuroscience 2012; vol. 13 240–250 Preprint at https://doi.org/10.1038/nrn3200.
8. Lee J, Kim HJ. Normal Aging Induces Changes in the Brain and Neurodegeneration Progress: Review of the Structural, Biochemical, Metabolic, Cellular, and Molecular Changes. Frontiers in Aging Neuroscience 2022; vol. 14 931536 Preprint at https://doi.org/10.3389/fnagi.2022.931536.
9. Swartz RH, Sahlas DJ, Black SE. Strategic involvement of cholinergic pathways and executive dysfunction: Does location of white matter signal hyperintensities matter? Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases 2003; 12, 29–36.
10. Zimmerman B, Rypma B, Gratton G, Fabiani M. Age-related changes in cerebrovascular health and their effects on neural function and cognition: A comprehensive review. Psychophysiology 2021; 58, e13796.
11. Salthouse TA. The Processing-Speed Theory of Adult Age Differences in Cognition. Psychol Rev 1996; 103, 403–428.
12. Bocancea DI et al. Measuring Resilience and Resistance in Aging and Alzheimer Disease Using Residual Methods: A Systematic Review and Meta-analysis. Neurology 2021; vol. 97 474–488 Preprint at https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000012499.
13. Arenaza-Urquijo EM, Vemuri P. Resistance vs resilience to Alzheimer disease. Neurology 2018; vol. 90 695–703 Preprint at https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000005303.
14. Livingston G et al. Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. The Lancet 2020; vol. 396 413–446 Preprint at https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30367-6.
15. Cabeza R et al. Maintenance, reserve and compensation: the cognitive neuroscience of healthy ageing. Nature Reviews Neuroscience 2018; vol. 19 701–710 Preprint at https://doi.org/10.1038/s41583-018-0068-2.
16. Valenzuela MJ, Sachdev P. Brain reserve and dementia: A systematic review. Psychological Medicine 2006; vol. 36 441–454 Preprint at https://doi.org/10.1017/S0033291705006264.
17. Peters R et al. Combining modifiable risk factors and risk of dementia: A systematic review and meta-analysis. BMJ Open 2019; vol. 9 Preprint at https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-022846.
18. Eckstrom E, Neukam S, Kalin L, Wright J. Physical Activity and Healthy Aging. Clinics in Geriatric Medicine 2020; vol. 36 671–683 Preprint at https://doi.org/10.1016/j.cger.2020.06.009.
19. World Health Organization. Global Recommendations on Physical Activity for Health. Global Recommendations on Physical Activity for Health 2010; 15–34.
20. Spartano NL et al. Association of Accelerometer-Measured Light-Intensity Physical Activity with Brain Volume: The Framingham Heart Study. JAMA Netw Open 2019; 2.
21. Torres ER, Strack EF, Fernandez CE, Tumey TA, Hitchcock ME. Physical activity and white matter hyperintensities: A systematic review of quantitative studies. Prev Med Rep 2015; 2, 319–325.
22. Stern Y. What is cognitive reserve? Theory and research application of the reserve concept. Journal of the International Neuropsychological Society 2002; 8, 448–460.
23. Serra L et al. Testing for the Myth of Cognitive Reserve: Are the Static and Dynamic Cognitive Reserve Indexes a Representation of Different Reserve Warehouses? Journal of Alzheimer's Disease 2019; 72, 111–126.
24. Krueger KR et al. Social engagement and cognitive function in old age. Exp Aging Res 2009; 35, 45–60.
25. Bzdok D, Dunbar RIM. The Neurobiology of Social Distance. Trends in Cognitive Sciences 2020; vol. 24 717–733 Preprint at https://doi.org/10.1016/j.tics.2020.05.016.
26. Lam JA et al. Neurobiology of loneliness: a systematic review. Neuropsychopharmacology 2021; 46, 1873–1887.
27. Chosy J, Edland E, Launer SL, White LR. Midlife alcohol consumption and later life cognitive impairment: Light drinking is not protective and APOE genotype does not change this relationship. PLoS One 2022; 17.
28. Listabarth S et al. Cognitive decline and alcohol consumption in the aging population—A longitudinal analysis of the Survey of Health, Ageing and Retirement in Europe. European Psychiatry 2022; 65, e83.
29. Kim J, Lee J, Park J, Kim H, Yoo I. The Impact of Physical Environment on the Cognitive Function of the Elderly: A Scoping Review of Cohort Studies. Home Health Care Management and Practice 2022; vol. 34 221–228 Preprint at https://doi.org/10.1177/10848223211058826.
30. Baumgart M et al. Summary of the evidence on modifiable risk factors for cognitive decline and dementia. Alzheimers Dement 2015; 11, 718–726.
31. Lu P et al. Associations of Food Insecurity and Memory Function Among Middle to Older–Aged Adults in the Health and Retirement

Study. JAMA Netw Open 2023; 6, e2321474.
32. Takechi R et al. Differential effects of dietary fatty acids on the cerebral distribution of plasma-derived apo B lipoproteins with amyloid-. British Journal of Nutrition 2010; 103, 652–662.
33. Querfurth H, Laferla F. Mechanism of Alzheimer's Disease. N Engl J Med 2010; 362, 329–44.
34. Thériault P, ElAli A, Rivest S. High fat diet exacerbates Alzheimer's disease-related pathology in APPswe/PS1 mice. Oncotarget 2016; 7, 67808–67827.
35. Cutuli D et al. n-3 polyunsaturated fatty acids supplementation enhances hippocampal functionality in aged mice. Front Aging Neurosci 2014; 6, 1–53.
36. Cutuli D. Functional and Structural Benefits Induced by Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids During Aging. Curr Neuropharmacol 2016; 15, 534–542.
37. Bossù P et al. Anti-inflammatory Effects of Homotaurine in Patients With Amnestic Mild Cognitive Impairment. Front Aging Neurosci 2018; 10.
38. Spalletta G et al. Homotaurine Effects on Hippocampal Volume Loss and Episodic Memory in Amnestic Mild Cognitive Impairment. Journal of Alzheimer's Disease 2016; 50, 807–816.
39. Murray AJ et al. Novel ketone diet enhances physical and cognitive performance. FASEB Journal 2016; 30, 4021–4032.
40. Ciavardelli D et al. Medium-chain plasma acylcarnitines, ketone levels, cognition, and gray matter volumes in healthy elderly, mildly cognitively impaired, or Alzheimer's disease subjects. Neurobiol Aging 2016; 43, 1–12.
41. Berti V et al. Nutrient patterns and brain biomarkers of Alzheimer's disease in cognitively normal individuals. Journal of Nutrition, Health and Aging 2015; 19, 413–423.
42. Berti V et al. Mediterranean diet and 3-year Alzheimer brain biomarker changes in middle-aged adults. Neurology 2018; 90, e1789–e1798.
43. Walters MJ et al. Associations of lifestyle and vascular risk factors with Alzheimer's brain biomarker changes during middle age: A 3-year longitudinal study in the broader New York City area. BMJ Open 2018; 8.
44. Mosconi L et al. Lifestyle and vascular risk effects on MRI-based biomarkers of Alzheimer's disease: A cross-sectional study of middle-aged adults from the broader New York City area. BMJ Open 2018; 8.
45. Bowman GL et al. Nutrient biomarker patterns, cognitive function, and MRI measures of brain aging. Neurology 2012; 78, 241–249.
46. Kivipelto M et al. The Finnish Geriatric Intervention Study to Prevent Cognitive Impairment and Disability (FINGER): Study design and progress. Alzheimer's and Dementia 2013; 9, 657–665.
47. Lehtisalo J et al. Dietary changes and cognition over 2 years within a multidomain intervention trial—The Finnish Geriatric Intervention Study to Prevent Cognitive Impairment and Disability (FINGER). Alzheimer's and Dementia 2019; 15, 410–417.
48. Landolfo E et al. Effects of Palmitoylethanolamide on Neurodegenerative Diseases: A Review from Rodents to Humans. Biomolecules 2022 May 5; 12(5): 667.
49. Assogna M et al. Synaptic Effects of Palmitoylethanolamide in Neurodegenerative Disorders. Biomolecules 2022 Aug 22; 12(8): 1161
50. Kamali MEI et al. Virtual Coaches for Older Adults' Wellbeing: A Systematic Review. IEEE Access 2020; vol. 8 101884–101902 Preprint at https://doi.org/10.1109/ACCESS.2020.2996404.
51. Souders DJ et al. Evidence for narrow transfer after short-term cognitive training in older adults. Front Aging Neurosci 2017; 9.
52. Whitlock LA, McLaughlin AC, Allaire JC. Individual differences in response to cognitive training: Using a multi-modal, attentionally demanding game-based intervention for older adults. Comput Human Behav 2012; 28.
53. Basak C, Boot WR, Voss MW, Kramer AF. Can Training in a Real-Time Strategy Video Game Attenuate Cognitive Decline in Older Adults? Psychol Aging 2008; 23.
54. Simpson T, Camfield D, Pipingas A, Macpherson H, Stough C. Improved Processing Speed: Online Computer-based Cognitive Training in Older Adults. Educ Gerontol 2012; 38.
55. Chan MY, Haber S, Drew LM, Park DC. Training older adults to use tablet computers: Does it enhance cognitive function? Gerontologist 2016; 56.
56. Binder JC et al. Multi-domain training enhances attentional control. Psychol Aging 2016; 31.
57. Maseda A, Millán-Calenti JC, Lorenzo-López L, Núñez-Naveira L. Efficacy of a computerized cognitive training application for older adults with and without memory impairments. Aging Clin Exp Res 2013; 25.
58. Millán-Calenti JC et al. Efficacy of a computerized cognitive training application on cognition and depressive symptomatology in a group of healthy older adults: A randomized controlled trial. Arch Gerontol Geriatr2015; 61.
59. Simons DJ et al. Do "Brain-Training" Programs Work? Psychological Science in the Public Interest 2016; Supplement 17.
60. Ballesteros S. et al. A randomized controlled trial of brain training with non-action video games in older adults: Results of the 3-month follow-up. Front Aging Neurosci 2015; 7.
61. Ballesteros S. et al. Effects of video game training on behavioral and electrophysiological measures of attention and memory: Protocol for a randomized controlled trial. JMIR Res Protoc 2017; 6.
62. Mayas J, Parmentier FBR, Andrés P, Ballesteros S. Plasticity of attentional functions in older adults after non-action video game training: A randomized controlled trial. PLoS One 2014; 9.
63. Nouchi R et al. Brain training game improves executive functions and processing speed in the elderly: A randomized controlled trial. PLoS One 2012; 7.
64. Ten Brinke LF, Best JR, Crockett RA, Liu-Ambrose T. The effects of an 8-week computerized cognitive training program in older adults: A study protocol for a randomized controlled trial. BMC Geriatr 2018; 18.
65. Zając-Lamparska L, Trempała J. Effects of working memory and attentional control training and their transfer onto fluid intelligence in early and late adulthood. Health Psychol Rep 2016; 4.

IN BREVE
Dalle evidenze al momento disponibili in ambito preclinico e clinico emerge come differenti tipologie di attività aerobica possano esercitare effetti positivi sulle funzioni cognitive e comportamentali e sui processi neurobiologici sottostanti. I principali effetti osservati nei modelli animali e nell'uomo coinvolgono differenti domini cognitivi, tra cui in particolare la memoria e le funzioni esecutive. Tali effetti appaiono correlati a cambiamenti strutturali e funzionali in diverse aree del cervello e principalmente nell'asse fronto-ippocampale.

GLI AUTORI

Laura Serra[1], Francesca Gelfo[1,2], Laura Petrosini[1]

1. IRCCS Fondazione Santa Lucia, Roma
2. Università degli Studi Guglielmo Marconi, Roma

I benefici dell'attività fisica nell'invecchiamento cerebrale

EVIDENZE DA STUDI PRECLINICI E CLINICI

INTRODUZIONE

È noto da tempo che il rapporto tra danno cerebrale e sintomi clinici è più complesso di quanto si pensasse [1]. Sono stati ipotizzati meccanismi di riserva che agiscono rendendo il cervello più resiliente al danno attraverso l'utilizzo di risorse neurali presistenti o processi neurali e cognitivi compensatori. L'ipotesi della "riserva" postula che durante tutto l'arco di vita, compreso l'invecchiamento, l'esposizione ad attività stimolanti è in grado di dotare gli individui di un alto livello di resilienza attraverso il quale far fronte al danno [1]. La riserva cerebrale (caratterizzata da una struttura cerebrale potenziata a livello molecolare e sovramolecolare), la riserva cognitiva (caratterizzata da una aumentata efficienza dei processi cognitivi) e la riserva neurale (caratterizzata da una elevata capacità di impegnare network alternativi) sono le diverse componenti comprese nel costrutto [2]. Diversi tipi di stimoli, tra cui l'istruzione, l'impegno lavorativo e le attività cognitive, sociali e fisiche svolte nel tempo libero, contribuiscono allo sviluppo delle riserve [2]. In questo quadro, è stato dimostrato che l'attività fisica costituisce una stimolazione efficace per un invecchiamento di successo [3].
Su questa base, l'inattività fisica è stata indicata dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) [4] come il quarto fattore di rischio per la mortalità globale e di conseguenza viene considerata un fattore modificabile su cui agire per prevenire le malattie e migliorare la salute generale della popolazione. L'OMS ha stilato delle specifiche raccomandazioni relative all'attività fisica specificando il livello minimo di attività da praticare (in termini di frequenza, durata, tipo e quantità totale di esercizio) durante l'intero arco di vita [4].
L'attività fisica può essere anaerobica o aerobica. Le attività anaerobiche includono esercizi veloci e brevi ad alta intensità (come sprint e salti) che non richiedono alcun consumo di ossigeno durante la performance. Al contrario, le attività aerobiche implicano uno sforzo moderato per un periodo prolungato (ad esempio la camminata e il nuoto) che richiedono quantità costanti di ossigeno per produrre energia durante la prestazione. Gli effetti dell'attività aerobica sulle funzioni cognitive sono stati estesamente indagati sia in studi sperimentali che in studi clinici [3]. Per una revisione dettagliata degli studi citati in questo articolo si veda Serra L et al. [3].

Effetti generali dell'esercizio aerobico sulle funzioni cognitive e sui substrati neurali

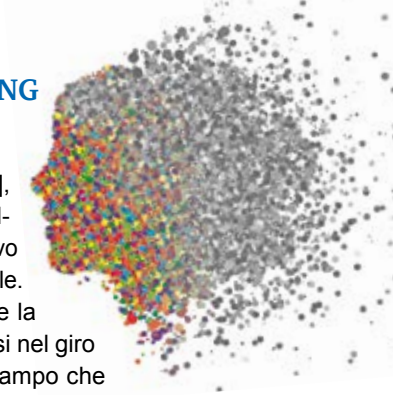
Studi preclinici hanno ampiamente indagato gli effetti dell'attività fisica aerobica sulle funzioni cognitive (inclusa

FIGURA 1 Il pannello sintetizza quanto dimostrato dagli studi preclinici e clinici in riferimento agli effetti della pratica degli sport terrestri sulle funzioni cognitive e sui substrati neurali

la memoria a breve e a lungo termine) e sui substrati neurali, aumentando le conoscenze sui meccanismi in grado di costruire riserve cerebrali/cognitive/neurali nell'intero arco di vita [5]. Il potenziamento delle funzioni cognitive è accompagnato da riarrangiamenti neuroplastici che coinvolgono processi molecolari e sovramolecolari [5]. In particolare, l'esercizio aerobico provoca cambiamenti nell'espressione di fattori neurotrofici e neurotrasmettitoriali [5]. È documentato che un ruolo chiave è svolto dal fattore neurotrofico derivato dal cervello (Brain Derived Neurotrophic Factor, BDNF), implicato anche nella neurogenesi ippocampale indotta dall'esercizio fisico [6].
Studi sull'uomo hanno evidenziato che l'esercizio aerobico migliora sia il tono dell'umore che il funzionamento cognitivo (principalmente le funzioni esecutive) [3]. Un recente studio su atlete adolescenti che praticano la ginnastica artistica a livello agonistico ha evidenziato l'effetto benefico di un allenamento aerobico duraturo e controllato a carico della memoria di lavoro e delle capacità di apprendimento [7]. È stato inoltre dimostrato l'aumento dei volumi ippocampali a seguito di regolare esercizio aerobico [8]. In aggiunta, diversi studi hanno mostrato gli effetti a lungo termine dell'esercizio fisico sulle funzioni delle aree prefrontali, e in particolare su attenzione e funzioni esecutive (tra cui memoria di lavoro, flessibilità cognitiva, e meccanismi di inibizione) [9]. È interessante notare che uno studio che ha indagato l'effetto dell'esercizio fisico sulla connettività funzionale del cervello negli atleti olimpici ha mostrato connessioni più forti nel circuito talamo-corticale implicato nel movimento [10].
L'allenamento aerobico, con frequenza trisettimanale per almeno un anno, è in grado di limitare l'atrofia dell'ippocampo dovuta ai normali processi di invecchiamento [11]. Più recentemente, è stato dimostrato che negli anziani l'esercizio fisico si associa ad un migliore funzionamento cognitivo e ad un aumento delle concentrazioni sieriche di neurofilamenti [12]. Uno studio di risonanza magnetica funzionale (functional - Magnetic Resonance Imaging, f-MRI), ha dimostrato che gli anziani in buona forma fisica ottenevano risultati migliori nei test attentivi rispetto a coetanei meno in forma [13].

SPORT TERRESTRI: GLI EFFETTI DELLA CAMMINATA E DELLA CORSA SULLE FUNZIONI COGNITIVE E SUI SUBSTRATI NEURALI

Negli studi preclinici le attività di camminata e di corsa vengono studiate attraverso paradigmi sperimentali basati sull'esposizione degli animali a diversi tipi di esercizio volontario e involontario, in acuto o in cronico, che consentono di valutarne gli effetti a carico delle funzioni cognitive e dei correlati neurali [3]. Tali studi hanno confermato gli effetti di tali attività fisiche nello sviluppo delle riserve [3]. Diverse



indagini hanno dimostrato che una prolungata esposizione all'attività di corsa volontaria migliora l'apprendimento spaziale e le prestazioni di memoria di roditori adulti e aumenta l'espressione di proteine ippocampali correlate alla neuroplasticità, tra cui in particolare il BDNF [14]. Inoltre, la prolungata esposizione di ratti adulti alla corsa volontaria migliora le prestazioni di memoria di lavoro e aumenta l'attività dell'ippocampo [15]. È interessante che anche soli 7 giorni di esposizione di ratti adulti alla corsa sono sufficienti per indurre neurogenesi nell'ippocampo, sebbene questo effetto non si accompagni al miglioramento delle prestazioni della memoria di lavoro [16]. In riferimento all'attività aerobica forzata, è da notare che l'esposizione di topi adulti a un allenamento sul tapis roulant di 28 giorni migliora le capacità di apprendimento e memoria ed aumenta la neurogenesi ippocampale [17]. Inoltre, ratti adulti esposti a diverse intensità di allenamento su tapis roulant per 30 giorni mostrano migliori prestazioni di memoria spaziale e neurogenesi ippocampale aumentata [18]. Tuttavia, un invito alla prudenza rispetto a tali conclusioni proviene dal fatto che in ratti adulti la corsa su tapis roulant ad alta intensità per 7 giorni può indurre una compromissione delle capacità di apprendimento spaziale e del potenziamento a lungo termine ippocampale in associazione a una maggiore espressione di fattori infiammatori nell'ippocampo [19]. Prove a favore della benefica influenza delle attività di camminata e corsa sullo sviluppo delle riserve sono disponibili anche in studi effettuati su animali anziani. Infatti, topi anziani esposti a 5 mesi di corsa volontaria mostrano migliorate capacità di apprendimento spaziale e di memoria, accompagnate da aumentata sinaptogenesi ippocampale [20]. Infine, è stato dimostrato che anche soli 30 giorni di corsa forzata sono in grado di aumentare la perfusione cerebrale nella corteccia motoria e nell'ippocampo di topi anziani [21].
Per quanto riguarda gli studi effettuati nell'uomo, è stato dimostrato che l'attività fisica ha un impatto sui volumi di sostanza grigia durante l'invecchiamento, in particolare nelle aree cognitive [22] implicate nella memoria e nelle funzioni esecutive [3,9]. I volumi dell'ippocampo risultano molto sensibili all'effetto positivo dell'esercizio aerobico [22]. Recentemente sono state studiate le caratteristiche strutturali e funzionali del cervello di corridori di resistenza (endurance runners, ER) [23], evidenziando un aumento volumetrico a carico della sostanza grigia e un maggiore spessore corticale nel giro precentrale sinistro rispetto ai controlli, insieme alla aumentata connettività funzionale del giro post- e pre-centrale destro [23]. Inoltre, il gruppo ER mostrava un aumento del volume di sostanza grigia nell'ippocampo bilaterale e una maggiore connettività funzionale tra ippocampo e area motoria supplementare, corteccia cingolata media e lobo posteriore sinistro del cervelletto [23]. Infine, il gruppo ER mostrava una maggiore integrità microstrutturale della sostanza bianca del corpo calloso, della capsula interna sinistra, della corona radiata sinistra e del precuneo bilaterale [23], suggerendo che un regolare allenamento ha un impatto positivo su struttura e funzione cerebrale.
È stato anche dimostrato che la corsa aumenta la neurogenesi nel giro dentato, una parte dell'ippocampo che continua a proliferare durante l'età adulta [11]. È ben noto come l'esercizio induca alti livelli di BDNF nel siero, associati a maggiori volumi dell'ippocampo [24]. Inoltre, è stato dimostrato che tale aumento volumetrico si perde nei partecipanti che non sono più regolarmente impegnati nella corsa [24]. Dal punto di vista comportamentale, la relazione tra esercizio fisico e funzionamento cognitivo è complicata a causa di diversi fattori (quali modalità, intensità e durata dell'attività fisica) che hanno impatto sul cervello e sulla cognizione [3]. È stato anche riportato che praticare la marcia di lunga distanza migliora le prestazioni della memoria a breve e lungo termine negli atleti di mezza età [25]. Quanto esposto in questo paragrafo è sintetizzato nella **FIGURA 1**.

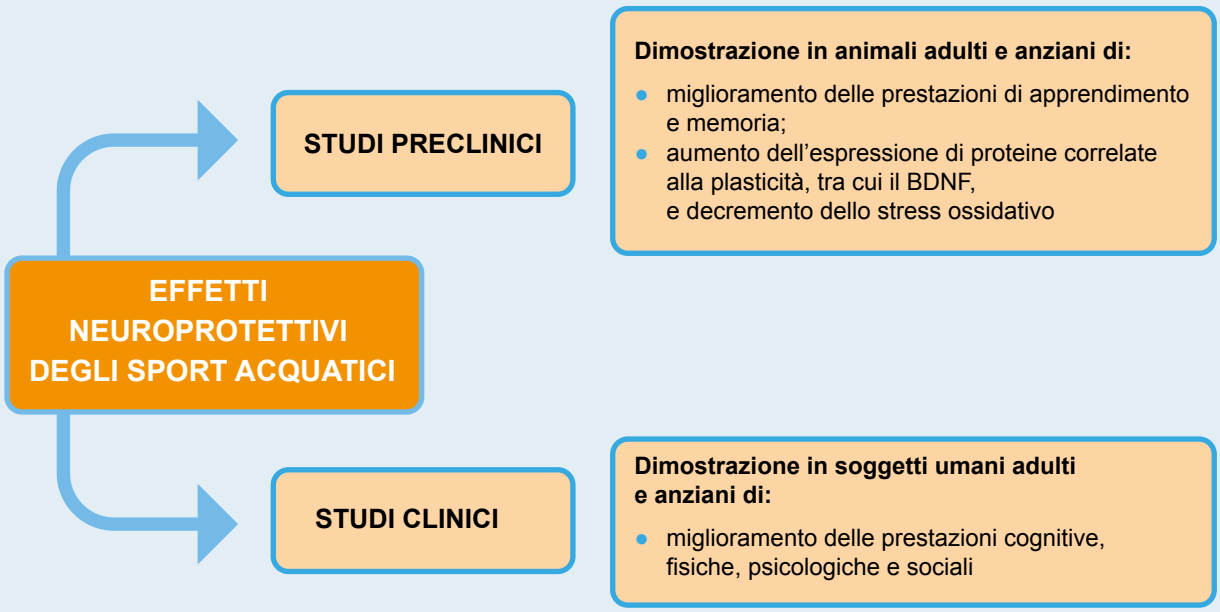
SPORT ACQUATICI: GLI EFFETTI DEL NUOTO SULLA COGNIZIONE E SUI SUBSTRATI NEURALI

In analogia con quanto descritto in riferimento alle attività di camminata e corsa, anche rispetto al nuoto gli studi preclinici hanno fornito evidenze a supporto degli effetti neuroprotettivi di tale attività nell'arco di vita. Ratti adulti esposti a 8 settimane di regime di nuoto hanno mostrato migliorate abilità di memoria spaziale a breve termine e un aumento dei livelli ippocampali di proteine correlate alla plasticità [26]. Migliori capacità di apprendimento e memoria, accompagnate da una maggiore espressione del BDNF ippocampale sono state riscontrate anche esponendo ratti adulti a paradigmi alternati di nuoto e riposo [27]. Inoltre, anche nei ratti anziani l'attività di nuoto migliora le capacità di apprendimento e attenua il danno dovuto a stress ossidativo [28].
Alcune evidenze sono disponibili anche nell'uomo e dimostrano che nuotatori a livello agonistico mantengono in età avanzata migliori prestazioni cognitive, fisiche, psicologiche e sociali rispetto ai non atleti [30]. L'insieme di tali ricerche supporta l'associazione tra regolare pratica del nuoto e sviluppo di riserve documentando un effetto protettivo, in particolare a carico delle funzioni esecutive di individui anziani sani [29].
Quanto esposto in questo paragrafo è sintetizzato nella **FIGURA 2**.

CONCLUSIONI

Nel complesso, gli studi preclinici e clinici indicano che le diverse tipologie di attività aerobica sono in grado di

FIGURA 2 Il pannello sintetizza quanto dimostrato dagli studi preclinici e clinici in riferimento agli effetti della pratica degli sport acquatici sulle funzioni cognitive e sui substrati neurali

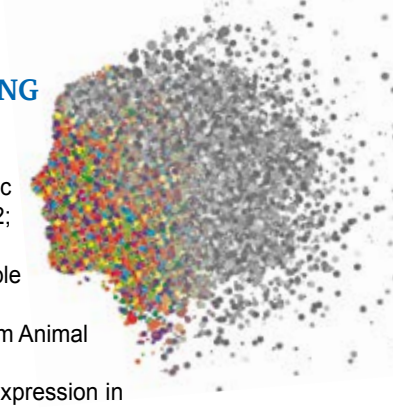


esercitare un'azione benefica sulle funzioni cognitivo/comportamentali e sui processi neurobiologici sottostanti. In particolare, i principali effetti osservati nei modelli animali e umani coinvolgono differenti domini cognitivi, fra cui in particolare la memoria e le funzioni esecutive [3]. Questi effetti appaiono correlati a cambiamenti strutturali e funzionali in diverse aree del cervello e principalmente nell'asse fronto-ippocampale [3]. Le indicazioni delineate sono state ottenute principalmente in soggetti sani, ma ci consentono di postulare che tali cambiamenti benefici costituiscano potenziali processi di mantenimento dell'efficienza cerebrale che possono essere utilizzati in caso di danno neurale e di invecchiamento patologico. In tale prospettiva, le evidenze riportate supportano il ruolo chiave dell'esercizio aerobico nello sviluppo delle riserve cerebrale/cognitiva/neurale [2-3]. Gli studi sugli animali indicano che l'esercizio aerobico induce effetti benefici sull'apprendimento e sulla memoria, nonché sulle funzioni esecutive. Tali risultati comportamentali si associano a riarrangiamenti strutturali, come la sinaptogenesi e la neurogenesi ippocampale, e la modulazione nell'espressione del BDNF, che è noto per essere fortemente coinvolto nell'innesco di percorsi correlati all'esercizio [3,5-6]. Nel complesso inoltre, anche gli studi sull'uomo considerati mostrano l'effetto benefico dell'esercizio aerobico da un lato sulla memoria e sulle funzioni esecutive, e dall'altro sui volumi cerebrali e sulla connettività funzionale, coinvolgendo principalmente l'ippocampo e le strutture prefrontali [2-3, 7].

Quanto riportato sopra costituisce una base per la progettazione di interventi più efficaci, orientati alla persona e alla popolazione in funzione della promozione della salute. Tali suggerimenti sono in linea con le raccomandazioni dell'OMS [4] che affermano l'importanza dell'attività fisica non solo per la salute degli individui, ma anche per l'intero ambiente e il benessere della società. Questo è infatti uno degli obiettivi perseguiti nell'Agenda 2030 per lo sviluppo sostenibile [4].

Bibliografia

1. Stern Y et al. A framework for concepts of reserve and resilience in aging. Neurobiol Aging. 2023; 124:100-103.
2. Serra L et al. Rethinking the Reserve with a Translational Approach: Novel Ideas on the Construct and the Interventions. J. Alzheimers Dis 2018; 65, 1065–1078.



3. Serra L et al. Walking, Running, Swimming: An Analysis of the Effects of Land and Water Aerobic Exercises on Cognitive Functions and Neural Substrates. Int J Environ Res Public Health. 2022; 6;19(23):16310.
4. World Health Organization. Global Action Plan on Physical Activity 2018–2030: More Active People for a Healthier World; World Health Organization: Geneva, Switzerland, 2018.
5. Gelfo F et al. The Neuroprotective Effects of Experience on Cognitive Functions: Evidence from Animal Studies on the Neurobiological Bases of Brain Reserve. Neuroscience 2018; 370, 218–235.
6. Cutuli D et al. Environmental Enrichment Effects on the Brain-Derived Neurotrophic Factor Expression in Healthy Condition, Alzheimer's Disease, and Other Neurodegenerative Disorders. J. Alzheimers Dis. 2022; 85, 975–992.
7. Serra L et al. The beneficial effects of physical exercise on visuospatial working memory in preadolescent children. AIMS Neurosci 2021; 8, 496–509.
8. Whiteman AS et al. Entorhinal volume, aerobic fitness, and recognition memory in healthy young adults: A voxel-based morphometry study. Neuroimage 2016; 126, 229–238.
9. Chiu CN et al. Sport, time pressure, and cognitive performance. Prog. Brain Res. 2017; 234, 85–99.
10. Vivar C et al. Thalamo-Sensorimotor Functional Connectivity Correlates withWorld Ranking of Olympic, Elite, and High Performance Athletes. Neural Plast 2107; 1473783.
11. Erickson KI, et al. Exercise training increases size of hippocampus and improves memory. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2011; 108, 3017–3022.
12. Desai P et al. Examination of Neurofilament Light Chain Serum Concentrations, Physical Activity, and Cognitive Decline in Older Adults. JAMA Netw.2022; Open 5, e223596.
13 Vivar C et al. All about running: Synaptic plasticity, growth factors and adult hippocampal neurogenesis. Curr. Top. Behav. Neurosci. 2013; 15, 189–210.
14. Lee MC et al. Voluntary resistance running with short distance enhances spatial memory related to hippocampal BDNF signaling. J. Appl. Physiol. 2012; 113, 1260–1266.
15. Li JY et al. Voluntary exercise enhances hippocampal theta rhythm and cognition in the rat. Behav. Brain Res. 2021; 399, 112916.
16. Motta-Teixeira LC et al. Spatial learning and neurogenesis: Effects of cessation of wheel running and survival of novel neurons by engagement in cognitive tasks. Hippocampus 2016; 26, 794–803.
17. Li H et al. Regular treadmill running improves spatial learning and memory performance in young mice through increased hippocampal neurogenesis and decreased stress. Brain Res. 2013; 1531, 1–8.
18. Wang XQ, Wan G.W. Effects of treadmill exercise intensity on spatial working memory and long-term memory in rats. Life Sci. 2016; 149, 96–103.
19. Sun LN et al. High-intensity treadmill running impairs cognitive behavior and hippocampal synaptic plasticity of rats via activation of inflammatory response. J. Neurosci. Res. 2017; 95, 1611–1620.
20. Xu B et al. Running-induced memory enhancement correlates with the preservation of thin spines in the hippocampal area CA1 of old C57BL/6 mice. Neurobiol. Aging 2017; 52, 106–116.
21. Mariotti R et al. Forced mild physical training improves blood volume in the motor and hippocampal cortex of old mice. J. Nutr. Health Aging 2014; 18, 178–183.
22. Erickson KI et al. Physical activity, fitness, and gray matter volume. Neurobiol. Aging 2014; 35, S20–S28.
23. Cao L et al. Structural and functional brain signatures of endurance runners. Brain Struct. Funct. 2021; 226, 93–103.
24. Fink A et al. A two-week running intervention reduces symptoms related to depression and increases hippocampal volume in young adults. Cortex 2021; 144, 70–81.
25. Wouters, H., et al. Physical Activity and Cognitive Function of Long-Distance Walkers: Studying Four Days Marches Participants. Rejuvenation Res. 2017; 20, 367–374.
26. Drumond LE et al. Differential effects of swimming training on neuronal calcium sensor-1 expression in rat hippocampus/cortex and in object recognition memory tasks. Brain Res. Bull.2012; 88, 385–391.
27. Alomari MA et al. Swimming exercise improves short- and long-term memories: Time-course changes. Physiol. Rep.2021; 9, e14851.
28. Radák Z et al. Regular exercise improves cognitive function and decreases oxidative damage in rat brain. Neurochem. Int. 2001; 38, 17–23.
29. Abou-Dest A et al. Swimming as a positive moderator of cognitive aging: A cross-sectional study with a multitask approach. J. Aging Res. 2012; 273185.

IN BREVE

Lo studio della stabilità dinamica del cammino potrebbe essere un approccio utile per valutare la deambulazione in scenari ecologici. In questo contesto si colloca un innovativo progetto di ricerca finalizzato a ottenere biomarcatori del disturbo di postura e di equilibrio in pazienti neurologici affetti da malattia di Parkinson, ictus e trauma cranico, in modo da rendere disponibile un set di indici quantitativi per lo sviluppo di un nuovo strumento di valutazione tecnologica

GLI AUTORI

Marco Tramontano[1], Simona Vasta[1], Gabriele Marangon[1], Amaranta Soledad Orejel Bustos[1], Viviana Betti[1,2]

1. IRCCS Fondazione Santa Lucia, Roma;
2. Dipartimento di Psicologia, Sapienza Università di Roma

Valutazione e trattamento dell'equilibrio nell'invecchiamento e nel paziente neurologico

PROSPETTIVE INNOVATIVE

INTRODUZIONE

La capacità di mantenersi in equilibrio è un'abilità fondamentale per lo svolgimento delle attività di vita quotidiana. I problemi di equilibrio e dell'andatura sono molto frequenti con l'avanzare dell'età e nelle patologie neurologiche. Tali disturbi compromettono l'indipendenza e contribuiscono al rischio di cadute.

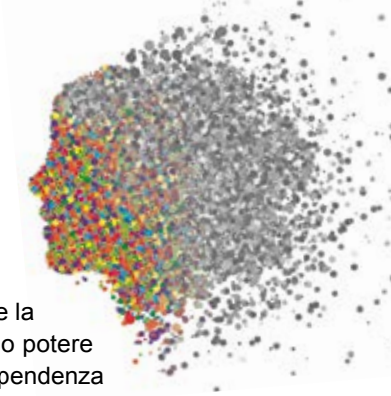
L'equilibrio è una capacità multifattoriale che dipende dalla continua interazione tra le informazioni provenienti da muscoli, articolazioni, occhi e orecchio interno. Il nostro cervello elabora ed integra le informazioni provenienti da questi diversi sistemi attraverso un continuo bilanciamento che assicura il controllo posturale sia statico che dinamico nelle diverse attività della vita quotidiana. Infatti, il sistema nervoso ogni istante decide quale delle informazioni sensoriali è più adatta per compiere efficientemente una determinata azione. Durante l'esecuzione di un compito motorio, come il cammino rettilineo, la stabilità posturale e dell'ambiente esterno viene mantenuta grazie ad una continua interazione visuo-vestibolare. È proprio l'integrazione delle modalità sensoriali che dà origine alla rappresentazione interna del nostro corpo. Quest'ultima, che si adatta nel tempo ai cambiamenti dati dallo sviluppo, dalle lesioni e dall'invecchiamento, viene usata dal sistema nervoso per pianificare ed eseguire gli atti motori. Non esiste una corteccia cerebrale dell'equilibrio, ma è una vera e propria rete cerebrale ad integrare tutte queste informazioni e a produrre una risposta neuromotoria immediata ed efficiente.

IL PROBLEMA

L'invecchiamento genera un depauperamento delle abilità

cognitivo-motorie e soprattutto dell'equilibrio anche in assenza di patologie, un fenomeno noto con il termine di "presbistasia". Inoltre, comorbidità per patologie del sistema nervoso sono piuttosto frequenti nell'anziano, rappresentando una delle maggiori cause di disabilità a livello mondiale. In modo trasversale, le diverse condizioni dell'invecchiamento comportano un'alterazione dell'equilibrio e del cammino che spesso sono la causa di cadute. Le cadute, infatti, rappresentano un problema ingente per la salute con un impatto socio-economico rilevante. Inoltre, rientrano tra gli eventi avversi più frequenti nelle strutture sanitarie e possono determinare conseguenze immediate e tardive anche gravi fino a condurre, in alcuni casi, alla morte del paziente. La mobilità ridotta, le alterazioni della stabilità posturale, sono molto comuni nell'invecchiamento e nelle malattie neurologiche. Si pensi ai pazienti con malattia di Parkinson, con esiti di trauma cranico e di ictus. In queste persone, le malattie neurologiche limitano le attività della vita quotidiana e compromettono la qualità della vita. In particolare, riducono la partecipazione sociale, la capacità di movimento e aumentano la paura di cadere. Studi precedenti riportano che più del 50% dei pazienti neurologici è soggetto a cadute (1) e che circa il 65% cade almeno una volta durante la degenza ospedaliera (2) a causa della perdita di equilibrio (3). In alcune condizioni neurologiche, più che in altre, il controllo posturale influenza la sequenza dei movimenti e le prestazioni dell'arto superiore (4) che gioca un ruolo importante nel mantenimento dell'indipendenza funzionale (5) e probabilmente nella difesa dagli impatti di eventuali cadute, assumendo una funzione protettiva (6,7). È fondamentale che professionisti sanitari, pazienti e familiari/caregiver acquisiscano la consapevolezza del rischio di caduta e collaborino in modo integrato e costante, attento all'applicazione di strategie multifattoriali.

UN PROGETTO DI RICERCA INNOVATIVO



L'attuale valutazione clinica e la pratica riabilitativa non hanno potere predittivo nella stima dell'indipendenza dei pazienti e sono lontani dal rappresentare una soluzione vantaggiosa per il Sistema Sanitario Nazionale. La letteratura suggerisce che sistemi di misurazione quantitativa, che valutano le abilità dinamiche e motorie, possano essere utilizzati per identificare il livello di indipendenza durante le attività di vita quotidiana e, quindi, il rischio di caduta. L'indagine della stabilità dinamica del cammino potrebbe essere un approccio appropriato per valutare l'indipendenza durante la deambulazione in scenari ecologici (8). Un team di ricercatori della Fondazione Santa Lucia IRCCS, Sapienza Università di Roma, Tor Vergata e Università del Foro Italico si sono posti diversi obiettivi al fine di avanzare lo stato corrente della pratica neuroriabilitativa. Grazie a diversi finanziamenti nazionali, il team ha l'obiettivo di ottenere biomarcatori del disturbo di postura ed equilibrio in tre condizioni neurologiche (Parkinson, ictus e trauma cranico), in modo da rendere disponibile un set di indici quantitativi per sviluppare un nuovo strumento di valutazione tecnologica **(FIGURA 1)**. Inoltre, il gruppo si propone di sviluppare una procedura automatica per la precoce identificazione dei pazienti ad alto rischio. La finalità ultima è personalizzare il trattamento di neuroriabilitazione e valutare longitudinalmente l'esito del trattamento per testare l'efficacia del protocollo riabilitativo. Ottenere degli indici predittivi su pazienti con esiti di ictus, trauma cranico e Parkinson, permette di caratterizzare i disturbi del movimento, identificare i pazienti ad alto rischio di caduta e personalizzare il trattamento

FIGURA 1
Indici quantitativi di fluidità del movimento (Smoothness), di simmetria del cammino (Improved Harmonic Ratio) e di stabilità posturale (Root Mean Square-Attenuation Coefficient) estratti dai sensori magneto-inerziali durante il cammino

riabilitativo su misura del paziente. Questo favorirebbe cure economicamente vantaggiose. La strategia prevede l'esecuzione di compiti motori **(FIGURA 2)** in condizioni ecologiche mentre il paziente indossa dispositivi di movimento (MIMU) e una cuffia per la registrazione dell'attività elettrica del cervello (elettroencefalogramma, EEG). Questi sono i metodi attualmente più utilizzati in laboratorio per misurare la stabilità posturale e l'andatura. La novità è tuttavia quella di usare queste metodologie per ottenere indici quantitativi e predire il rischio di caduta. Ancora più importante è stratificare tale rischio nei diversi pazienti sulla base del deficit neurologico.

LA DIFFERENZA CON LE ATTUALI TERAPIE

Questo approccio rappresenta una sostanziale differenza rispetto alle tradizionali tecniche di valutazione utilizzate nella pratica clinica e riabilitativa. Infatti, grazie a queste tecnologie, indossabili e miniaturizzate, ad oggi è possibile avere la disponibilità di informazioni quantitative, affidabili e riproducibili sui deficit motori dei pazienti.
Oggi, queste nuove procedure di valutazione e la disponibilità di tecnologie indossabili, presentano l'opportunità di sviluppare procedure innovative. Dal momento che tali segnali possono essere trasmessi in tempo reale, un'applicazione è la condivisione con le cartelle cliniche elettroniche. In questo modo il clinico può valutare l'efficacia del trattamento mentre il paziente esegue la terapia anche presso il proprio domicilio. Siamo, dunque, fiduciosi che i risultati di questo progetto potrebbero rappresentare un valido supporto al ragionamento e al processo decisionale clinico per la gestione di persone fragili con disabilità contribuendo ad un significativo cambiamento nella pratica clinica e neuroriabilitativa.

FIGURA 2 Compiti sperimentali impiegati nella ricerca

Il paziente indossa 5 sensori per la rilevazione del movimento (A) e una cuffia per la registrazione del segnale elettroencefalografico (EEG) (non mostrata in figura) mentre esegue un compito di cammino lungo un percorso rettilineo (B) o curvilineo (C)

Bibliografia

1. Maki BE. Gait changes in older adults: predictors of falls or indicators of fear. J Am Geriatr Soc. 1997 Mar;45(3):313-20. doi: 10.1111/j.1532-5415.1997.tb00946.x.
2. Cattaneo D, Gervasoni E, Pupillo E, Bianchi E, Aprile I, Imbimbo I, Russo R, Cruciani A, Turolla A, Jonsdottir J, Agostini M, Beghi E; NEUROFALL Group. Educational and Exercise Intervention to Prevent Falls and Improve Participation in Subjects With Neurological Conditions: The NEUROFALL Randomized Controlled Trial. Front Neurol. 2019 Sep 13;10:865. doi: 10.3389/fneur.2019.00865.
3. Madehkhaksar F, Klenk J, Sczuka K, Gordt K, Melzer I, Schwenk M. The effects of unexpected mechanical perturbations during treadmill walking on spatiotemporal gait parameters, and the dynamic stability measures by which to quantify postural response. PLoS One. 2018 Apr 19;13(4):e0195902. doi: 10.1371/journal.pone.0195902.
4. Kantak SS, Wittenberg GF, Liao WW, Magder LS, Rogers MW, Waller SM. Posture-related modulations in motor cortical excitability of the proximal and distal arm muscles. Neurosci Lett. 2013 Jan 15; 533:65-70. doi: 10.1016/j.neulet.2012.10.048.
5. Ortega JD, Fehlman LA, Farley CT. Effects of aging and arm swing on the metabolic cost of stability in human walking. J Biomech. 2008 Dec 5;41(16):3303-8. doi: 10.1016/j.jbiomech.2008.06.039.
6. McIlroy WE, Maki BE. Early activation of arm muscles follows external perturbation of upright stance. Neurosci Lett. 1995 Jan 30;184(3):177-80. doi: 10.1016/0304-3940(94)11200-3
7. Kim BJ, Lee JH. Effects of scapula-upward taping using kinesiology tape in a patient with shoulder pain caused by scapular downward rotation. J Phys Ther Sci. 2015;27(2):547-548. doi:10.1589/jpts.27.547
8. Cappozzo A. Analysis of the linear displacement of the head and trunk during walking at different speeds. J Biomech. 1981;14(6):411-425. doi:10.1016/0021-9290(81)90059-2.

P.E. Doneddu, H. Akyl, E. Nobile-Orazio et al.; Italian CIDP Database Study Group

Presentazioni cliniche non classificate della **poliradicoloneuropatia demielinizzante infiammatoria cronica**: un'ampia quota di pazienti non soddisfa i criteri EAN/PNS 2021

J Neurol Neurosurg Psychiatry 2023; 94(8): 614-621

Nel 2021, la European Academy of Neurology/Peripheral Nerve Society (EAN/PNS) ha redatto una versione aggiornata delle linee guida diagnostico-terapeutiche per la poliradicoloneuropatia infiammatoria cronica demielinizzante (CIDP). Nell'elaborazione del documento, c'è stato un importante contributo italiano, grazie anche ai dati raccolti nell'ambito del Registro italiano della CIDP.
Questo nuovo studio, condotto da Pietro Emiliano Doneddu, dell'Istituto clinico Humanitas di Rozzano, in provincia di Milano, e colleghi del gruppo di studio Italian CDIP Database, ha valutato se tali criteri siano in grado di includere l'intero spettro di eterogeneità clinica della malattia e di definire le caratteristiche delle forme cliniche non classificabili.
Gli autori hanno applicato i criteri clinici EAN/PNS 2021 a 329 pazienti che soddisfacevano i criteri elettrofisiologici per la CIDP e, in alcuni casi, anche quelli di supporto per la diagnosi di CIDP. Hanno anche esaminato le caratteristiche di ogni paziente che non soddisfaceva strettamente i criteri clinici, e che era perciò stato indicato come "non classificabile".
Dall'analisi dei dati è emerso che **al momento dell'inclusione nello studio, 124 soggetti, pari al 37,5%**

F. Abate, M. Russo, M. Picillo et al.

I **sensori indossabili** si rivelano uno strumento complementare utile e di semplice utilizzo per valutare la **gravità** e la **progressione** della malattia nei pazienti affetti da **paralisi sopranucleare progressiva**

Parkinsonism Relat Disord 2023; 109: 105345

La paralisi sopranucleare progressiva (PSP) è un parkinsonismo atipico caratterizzato da un'importante compromissione della deambulazione e della postura. La valutazione della gravità di malattia viene effettuata tradizionalmente con un'apposita scala, la PSPrs, somministrata dal medico. **Di recente tuttavia si sono rese disponibili tecnologie digitali che consentono uno studio più accurato dei parametri che definiscono la gravità e la progressione di malattia.**
Filomena Abate, dell'Università di Salerno, e colleghi di altri istituti hanno condotto uno studio per definire un protocollo per utilizzare sensori indossabili come metodica di valutazione dei pazienti con PSP. A questo scopo, hanno valutato un gruppo di soggetti sia mediante PSPrs sia con tre sensori indossabili posizionati sui piedi e sulla zona lombare, confrontando poi i risultati ottenuti con le due metodiche tramite il parametro statistico del coefficiente di Spearman (r). Inoltre, i parametri dei sensori sono stati inclusi in un modello di regressione lineare multipla per valutare la loro capacità di predire il punteggio totale e i sottopunteggi del PSPrs. Infine, sono state calcolate le differenze tra il basale e il follow-up a tre mesi per la PSPrs e per ciascuna variabile quantitativa. Il livello di significatività in tutte le analisi è stato fissato a minore o uguale a 0,05.
Complessivamente, sono state considerate 58 valutazioni di 35 pazienti. Le misure quantitative hanno mostrato correlazioni multiple significative con i punteggi PSPrs (r tra 0,3 e 0,7; $p < 0,05$). I modelli di regressione lineare hanno confermato le relazioni. Alla visita dopo 3 mesi, è stato osservato un peggioramento significativo rispetto al basale per la cadenza, la durata del ciclo e l'item 25 (sollevarsi dalla sedia) della PSPrs, mentre l'item 10 (labilità emotiva) della PSPrs ha mostrato un miglioramento significativo.
Secondo le conclusioni degli autori, **i sensori indossabili possano fornire una valutazione quantitativa oggettiva e sensibile e una notifica immediata dei cambiamenti dell'andatura nel paziente affetto da PSP.** Inoltre, il protocollo definito nello studio può essere facilmente introdotto in contesti ambulatoriali e di ricerca come strumento complementare alle misure cliniche e come strumento informativo sulla gravità e sulla progressione della malattia.

del campione, avevano una presentazione clinica non classificabile. Più nello specifico, 110 (89%) presentavano un fenotipo clinico tipico CIDP-simile, in cui alcuni segmenti dei quattro arti non erano interessati da debolezza (CIDP tipica incompleta); 10 (8%) manifestavano una lieve distale e simmetrica polineuropatia sensoriale o sensori-motoria, limitata agli arti inferiori con coinvolgimento del nervo cranico (CIDP a predominanza del nervo cranico); 4 (1%) una polineuropatia sensori-motoria simmetrica limitata alle aree prossimali e distali degli arti inferiori (CIDP paraparetica).
Inoltre, 81 (65%) pazienti hanno mantenuto una presentazione non classificabile durante l'intero follow-up, mentre 13 sono progrediti verso la CIDP tipica. **Rispetto ai pazienti con CIDP tipica, quelli con forme cliniche non classificabili presentavano una forma di malattia più lieve, mentre non sono state riscontrate differenze nei pattern di distribuzione della demielinizzazione.**
In conclusione, una parte dei pazienti con CIDP non soddisfa in maniera rigorosa i criteri clinici EAN/PNS 2021 per la diagnosi. Questi fenotipi clinici non classificabili possono rappresentare una sfida diagnostica e meritano quindi maggiore attenzione nella pratica clinica e nella ricerca.

R. Cortese, M. Battaglini, O. Ciccarelli et al.; MAGNIMS Study Group

La **MOGAD** presenta caratteristiche cliniche e radiologiche peculiari che possono aiutare e guidare il clinico nella **diagnosi differenziale**, soprattutto quando la malattia non è in fase acuta

Brain 2023; 146(6):2489-2501

Le caratteristiche cliniche e di risonanza magnetica della malattia da anticorpi diretti contro la glicoproteina oligodendrocitaria mielinica (MOGAD) possono sovrapporsi a quelle di altre condizioni infiammatorie demielinizzanti, come i disturbi dello spettro della neuromielite ottica (NMOSD) e la sclerosi multipla (SM). Questo pone un evidente problema diagnostico, soprattutto nelle fasi non acute e quando i test sierologici per gli anticorpi anti-MOG non sono disponibili o mostrano risultati incerti.
Un nuovo studio retrospettivo trasversale di Rosa Cortese dell'Università di Siena e colleghi del gruppo di studio MAGNIMS **è stato disegnato e condotto per identificare i marcatori clinici e di risonanza magnetica (MR) che differenziano la malattia da anticorpi anti-MOG non acuta dal disturbo dello spettro della neuromielite ottica con anticorpi anti-acquaporina 4 (NMOSD-AQP4) e dalla sclerosi multipla recidivante remittente, guidando l'identificazione dei pazienti con malattia da anticorpi anti-MOG nella pratica clinica.**
Sono stati coinvolti 16 centri, considerando come criteri di inclusione una diagnosi di: MOGAD; NMOSD-AQP4 e SM; MRI del cervello e del midollo ad almeno 6 mesi dalla ricaduta; punteggio EDSS il giorno della risonanza magnetica. Per quanto riguarda gli esami diagnostici, sono state identificate le lesioni in T2 della sostanza bianca cerebrale, le lesioni ipointense in T1 e le lesioni corticali e quelle del midollo. Sono stati costruiti modelli random forest per classificare i pazienti come MOGAD/NMOSD-AQP4/SM. Infine, è stata utilizzata una procedura di convalida incrociata per valutare le prestazioni dei modelli.
Complessivamente, sono stati analizzati i dati di: 162 pazienti con MOGAD, di cui 99 donne, con età media di 41 anni, e un valore mediano di EDSS di 2 (intervallo: 0-7,5); 162 soggetti con NMOSD-AQP4, di cui 132 donne, con età media di 51anni e valore mediano di EDSS di 3 (intervallo 0-8); 189 con SM, di cui 132 donne, con età media di 40 anni ed EDSS mediano pari a 2 e 152 controlli sani, di cui 91 donne.
Nei soggetti di età inferiore a 34 anni e con valori di EDSS inferiori a 3, l'assenza di dita di Dawson, di lesioni del lobo temporale e di lesioni estese longitudinalmente nel midollo cervicale ha indirizzato verso una diagnosi di MOGAD piuttosto che verso le altre due patologie (accuratezza: 76%, sensibilità: 81%, specificità: 84%, p<0,001). In questi pazienti non acuti, il numero di lesioni cerebrali <6 indicava la malattia da anticorpi anti-MOG rispetto alla sclerosi multipla (accuratezza: 83%, sensibilità: 82%, specificità: 83%, p<0,001).
Un EDSS inferiore a 3 e l'assenza di lesioni estese longitudinalmente nel midollo cervicale hanno predetto la MOGAD rispetto al disturbo dello spettro della neuromielite ottica (accuratezza: 76%, sensibilità: 89%, specificità: 62%, p<0,001).

IN BREVE

Negli ultimi anni è emersa con sempre maggiore forza una correlazione tra disturbi del sonno e alcune patologie neurodegenerative quali, la malattia di Alzheimer, la demenza a corpi di Lewy, la malattia di Parkinson o l'atrofia multisistemica.

In queste pagine, attraverso una disamina dei più recenti studi pubblicati in letteratura gli Autori ci aiutano a comprendere meglio in quale misura i disturbi del sonno possono contribuire alla genesi ed evoluzione di alcune tra le maggiori patologie neurodegenerative.

GLI AUTORI

A cura della redazione
(Cesare Peccarisi)
in collaborazione
con il **prof. Alessandro Padovani**,
dell'Università degli Studi di Bresca
e presidente eletto SIN

DISTURBI del SONNO e DEMENZE

Quale correlazione

Nell'ultimo decennio è stata evidenziata una correlazione bidirezionale sia quantitativa che qualitativa fra disturbi del sonno, invecchiamento e patologie neurodegenerative (1) come la malattia di Alzheimer (AD), quella di Parkinson (PD), la demenza a corpi di Lewy (LBD) o l'atrofia multisistemica (MSA).

Le difficoltà nel recupero dei ricordi dei pazienti AD possono essere dovute anche a una disfunzione del consolidamento mnesico sonno-dipendente che normalmente stabilizza l'immagazzinamento della memoria dichiarativa a livello corticale (2).

Nei soggetti con MCI (decadimento cognitivo lieve) o con demenza molto lieve si osservano alterazioni EEGrafiche e dell'architettura morfeica. Il sonno a onde lente dei pazienti con a-MCI (decadimento cognitivo amnestico lieve) è inferiore alla norma e quello a onde delta e theta è meno efficace nel recupero mnesico dichiarativo (3), indicando che le alterazioni dell'architettura morfeica contribuiscono ai disturbi di memoria (4).

I disturbi di memoria spesso precedono l'esordio di MCI o AD. Dal punto di vista clinico una quantità insufficiente di sonno può essere un segno prodromico di demenza, così come all'opposto può esserlo un'eccessiva sonnolenza diurna (5) anche se resta ancora da capire in che misura l'insonnia possa contribuire ai meccanismi di fenoconversione.

Le prime fasi dell'AD coinvolgono le aree e le vie nervose implicate nei meccanismi del sonno e della veglia (6): nell'AD lieve/moderato dal 25% al 40% dei pazienti presenta alterazioni del ciclo sonno-veglia, aumento della sonnolenza diurna e insonnia (7). Negli anziani, i disturbi soggettivi della memoria sono risultati un predittore precoce del declino cognitivo oggettivo, con un aumento del rischio di conversione a MCI e demenza (8), indicando che la gestione clinica dell'insonnia negli adulti di mezza età e negli anziani può avere implicazioni nella riduzione del rischio di declino cognitivo (9).

La privazione di sonno e l'insonnia possono indurre aumento dei livelli liquorali di Aβ (10) e di aggregazione delle proteine sia Aβ che tau (11).

Uno studio USA (12) aveva indicato, sulla base della concentrazione liquorale di Aβ42, che nel rischio di fenoconversione, non è tanto la quantità del sonno notturno a contare quanto la sua qualità, soprattutto in caso di associazione a sonnolenza diurna, quantificata nella misura di un sonnellino pomeridiano per almeno 3 giorni alla settimana.

L'anno scorso il Canadian Longitudinal Study on Aging (13) ha dimostrato che l'insonnia fa aumentare maggiormente il rischio di declino mnesico soggettivo nella mezza età e negli anziani rispetto a chi, con un'età comparabile, non soffre di tale disturbo del sonno.

Per quanto riguarda la rimozione dei rifiuti proteici il sonno è fondamentale per l'omeostasi cerebrale attraverso i classici percorsi di degradazione proteica, dall'autofagia all'ubiquitinazione.

L'accumulo e l'aggregazione delle proteine con conseguente proteostasi portano allo sviluppo di malattie neurodegenerative come quelle di Alzheimer, di Parkinson o di Huntington con accumulo di proteine in misfolding che si oligomerizzano in una struttura tridimensionale anomala che danneggia il proteosoma (14). Alla base di questi fenomeni si pone proprio l'induzione da parte dei disturbi del sonno di un'ipoattività del sistema glinfatico (15) con alterazione dell'omeostasi cerebrale (16) per insufficiente rimozione delle proteine misfolding, soprattutto tau e amiloide (16).

ALTERAZIONI CELLULARI E SISTEMICHE

L'insonnia cronica nella mezza età, dai 50 ai 70 anni, risulta associata a un aumento del rischio del 30% di demenza ad esordio tardivo indipendentemente da fattori sociodemografici, comportamentali, cardiometabolici e di salute mentale (17).

A livello cellulare l'insonnia cronica altera la secrezione di melatonina che pare implicata nella memoria di riconoscimento a lungo termine degli oggetti (18).

Si verifica anche derangement dei processi di autofagia, ubiquitinazione, riparazione del DNA e compromissione della regolazione del ciclo cellulare provocando apoptosi. Come accade in misura variabile in tutti i disturbi del sonno, anche in questa forma si verificano alterazioni sistemiche quali stress ossidativo e infiammazione, iperattività simpatica, disfunzioni endoteliali e immunitarie (19), nonché turbe

del ritmo circadiano (20). Nell'uomo il sistema immunitario segue gli schemi diurni circadiani (21) cosicché citochine e immunoglobuline di notte aumentano, mentre le cellule immunitarie (linfociti T, B, NK, neutrofili e macrofagi) sono ai livelli più alti nelle prime ore della sera e ai livelli più bassi al mattino (22).
La durata del sonno è direttamente correlata alla concentrazione dei marker infiammatori (23): i disturbi morfeici interrompono tale regolazione con aumento dei livelli di citochine proinfiammatorie come IL-6, TNF-α, IL-1 e PCR (24) creando condizioni favorevoli allo sviluppo delle malattie neurodegenerative.
L'insonnia è correlata anche a maggior rigidità delle arterie e aterosclerosi carotidea e quando diventa cronica tali fenomeni aumentano (25), mentre un buon sonno risulta protettivo (26).
Il trattamento dell'insonnia cronica può reindirizzare i profili immunitari infiammatori alterati mitigando non solo il rischio di malattie legate all'infiammazione come quelle neurodegenerative, cardiovascolari o mentali, ma riducendo anche la suscettibilità alle malattie infettive (27).

AGIRE SUI DISTURBI DEL SONNO PER PREVENIRE LE PATOLOGIE NEURODEGENERATIVE

Le alterazioni morfeiche precedono la demenza e non viceversa e ciò può essere utile a una prevenzione delle patologie neurodegenerative con la messa in atto di trattamenti farmacologici (28) e non farmacologici volti ad assicurare un riposo notturno di buona qualità e quantità.
Instaurare un trattamento nella fase prodromica, oltre a bloccare le alterazioni infiammatorie osservate nell'insonnia (29), offre il vantaggio di agire precocemente senza interferire con le terapie sintomatiche o causali monoclonali utilizzate per molte malattie neurodegenerative come l'AD, cosicché anche il semplice trattamento dell'insonnia può diventare uno degli obiettivi per la prevenzione della disfunzione cognitiva e della malattia di Alzheimer (30).
Quest'estate sul *New England Journal of Medicine* uno studio internazionale cui hanno partecipato anche i ricercatori dell'IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna diretti dal prof. Giuseppe Plazzi (31) ha riportato i risultati del primo studio che utilizza un peptide sintetico che agisce sui recettori dell'orexina per trattare i sintomi della narcolessia.
Il peptide orexina gestisce uno dei principali sistemi di veglia/sonno. Finora sfruttato per il trattamento dell'insonnia tramite l'impiego di un antagonista che agisce su entrambi i suoi recettori si sta dimostrando utile anche nella narcolessia, la più antica patologia morfeica, descritta nel 1880 da Gelineau (32). Da poco disponibile in Italia (33), questo trattamento anti-insonnia si è arricchito lungo il cammino di studi importanti come quello della Bethesda University che a marzo ha enfatizzato con altre facoltà USA il nuovo concetto dell'American Academy of Sleep Medicine di "spegnere la veglia" (turning off wake) utilizzando le orexine invece di "accendere il sonno" (turning on sleep) agendo sui recettori GABAergici benzodiazepinici (34).
In quest'ottica pure il trattamento della narcolessia tramite orexinergici appare protettivo per lo sviluppo di LBD: la comparsa di tale disturbo del sonno nell'anziano sarebbe infatti un segno prodromico della grave patologia neurodegenerativa (35).
Sono soprattutto i cosiddetti iRBD (Idiopathic REM sleep behaviour disorder) ad essere considerati veri e propri prodromi neurodegenerativi di PD, LBD e MSA. Essi offrono un'ottima opportunità per intraprendere una terapia neuroprotettiva di prevenzione che può essere stratificata in base all'indice di rischio per ogni specifica patologia (36). Uno studio basato su centinaia di casi raccolti da 13 Centri italiani nel database italiano FaRPreSto (37) condotto da Dario Arnaldi dell'Università di Genova nell'ambito dell'International REM Sleep Behaviour Disorder Study Group ha dimostrato che il riscontro tramite DAT-SPECT di alterazioni funzionali nigrostriatali in soggeti anziani, se associati a disturbi come stipsi e deficit cognitivo, consentono di stimare un rischio di sviluppare malattia di Parkinson o altre sinucleinopatie di tipo alfa entro 2 anni dalla diagnosi di RBD. Un risultato appena confermato da uno studio dell'Università di New York per il PD che risulta preceduto di una decina d'anni da turbe gastroenteriche legate a una risposta auto-infiammatoria alla sinucleina alfa32-46 (38).

Bibliografia

1. Rauchs G et al. Is there a link between sleep changes and memory in Alzheimer's disease? NeuroReport 2008; 19(11):p 1159-1162, July 16.
2. Marshall L, Born J. The contribution of sleep to hippocampus-dependent memory consolidation. Trends Cog Scie 2007; Volume 11, Issue 10: 442-450.
3. Jensen O. Reading the hippocampal code by theta phase-locking. Trends Cog Scie 2005; Volume 9, Issue 12: 551-553.
4. Westerberg CE et al. Concurrent impairments in sleep and memory in amnestic mild cognitive impairment. Jins 2012; 18(3): 490-500.
5. Bonanni E et al. Daytime sleepiness in mild and moderate Alzheimer's disease and its relationship with cognitive impairment. Sleep Res 2005; 14: 311-317.
6. Swaab Df et al. The suprachiasmatic nucleus of the human brain in relation to sex, age and senile dementia. Brain Res 1985; 342(1): 37-44.
7. Moran M et al. Sleep disturbance in mild to moderate Alzheimer's disease. Sleep Med 2005; 6(4): 347-352.
8. Jessen F et al. Prediction of dementia by subjective memory impairment. Effects of severity and temporal association with cognitive impairment. Jama Psychiatr 2010; 67(4): 414-422.
9. Kokosova V et al. Bidirectional association between sleep and brain atrophy in aging. Front Aging Neurosci 2021; 13.
10. Chen DW et al. Cerebrospinal fluid amyloid-beta levels are increased in patients with insomnia. J Alzh Dis 2018; 61(2): 645-651.
11. Olsson M et al. Sleep deprivation and cerebrospinal fluid biomarkers for Alzheimer's disease. Sleep 2018; 41(5).
12. Yu Yo-El S et al. Sleep quality and preclinical Alzheimer disease. Jama Neurol 2013; 70(5): 587-593.
13. Zhao JL et al. Insomnia disorder increases the risk of subjective memory decline in middle-aged and older adults: a longitudinal analysis of the Canadian Longitudinal Study on Aging. Sleep 2022; 45(11); zsac176.
14. Thibaudeau TA et al. A common mechanism of proteasome impairment by neurodegenerative disease-associated oligomers. Nat Com 2018; 9: 1097.
15. Reeves BC et al. Glymphatic system impairment in Alzheimer's disease and idiopathic normal pressure hydrocephalus. Trend Mol Med 2020; 26(3): 285-295.
16. Nedergaard M, Goldman SA. Glymphatic failure as a final common pathway to dementia. Science 2020; 370(6512): 50-56
17. Sabia S et al. Association of sleep duration in middle and old age with incidence of dementia. Natur Com 2021; 12: article number 2289.
18. Yuan W et al. Inhibition of miR-221-3p promotes axonal regeneration and repair of primary sensory neurons via regulating p27 expression. Neuro Rep 2023; 34(9): 471-484.
19. Leng Y et al. Association between circadian rhythms and neurodegenerative diseases. Lancet Neurol 2019; 18(3): 307-318.
20. Shi Le et al. Sleep disturbances increase the risk of dementia: A systematic review and meta-analysis. Sleep Med Rev 2018; 40: 4-16.
21. Geiger SS et al. Chrono-immunology: progress and challenges in understanding links between the circadian and immune systems. Immunology 2015; 146: 349-358.
22. Nilsonne G et al. Diurnal variation of circulating interleukin-6 in humans: a meta-analysis. PlosOne 2016; 11(11): e0165799.
23. Frey DJ et al. The effects of 40 hours of total sleep deprivation on inflammatory markers in healthy young adults. Brain Behav and Immunity 2007; 21(8): 1050-1057.
24. Vgontzas AN et al. Adverse effects of modest sleep restriction on sleepiness, performance, and inflammatory cytokines. J Clin Endocrinol Metab 2004; 89(5): 2119-26.
25. Pan X-L et al. The Association Between Insomnia and Atherosclerosis: A Brief Report. Nat Sci Sleep 2022; 14: 443-448.
26. McAlpine CS et al. Sleep modulates haematopoiesis and protects against atherosclerosis. Nature 2019; 566: 383–387
27. Irwin MR. Sleep disruption induces activation of inflammation and heightens risk for infectious disease: Role of impairments in thermoregulation and elevated ambient temperature. Temperature 2023; 10(2): 198-234.
28. Alperin N et al. Effect of sleep quality on amnestic mild cognitive impairment vulnerable brain regions in cognitively normal elderly individuals. Sleep 2019; 42(3): zsy254.
29. Musiek ES et al. Targeting Sleep and Circadian Function in the Prevention of Alzheimer Disease. Jama Neurol 2022; 79(9):835-836.
30. Carter RJ et al. Assessment of sympathetic neural activity in chronic insomnia: evidence for elevated cardiovascular risk. Sleep 2018; 41(9): zsy126.
31. Dauvilliers Y et al. Oral Orexin Receptor 2 Agonist in Narcolepsy Type 1. New Engl J Med. 2023; 389:309-321.
32. Schenck CH et al. English Translations Of The First Clinical Reports On Narcolepsy And Cataplexy By Westphal And Gélineau In The Late 19th Century, With Commentary. J Clin Sleep Med 2007; 3(3): 301-311.
33. https://www.aifa.gov.it/-/fda-approva-nuovo-tipo-di-farmaco-per-l-insonnia
34. Williams SG, Rodiriguez C. Use of Daridorexant among Patients with Chronic Insomnia: A Retrospective Observational Analysis. J Clin Med 2023; 12(9): 3240.
35. Stanley T, Salam S. 1114 Lewy Body Dementia Initially Presenting as Narcolepsy. Sleep 2018; 41: A413-A414.
36. Postuma RB et al. Risk and predictors of dementia and parkinsonism in idiopathic REM sleep behaviour disorder: a multicentre study. Brain 2019; 142(3): 744-759.
37. Arnaldi D et al. Clinical and dopaminergic imaging characteristics of the FARPRESTO cohort of trial-ready idiopathic rapid eye movement sleep behavior patients. Eur J Neurol 2023. First Pub 27 July 2023.
38. Garretti F et al. Interaction of an alfa-synuclein epitope with HLA-DRB115:01 triggers enteric features in mice reminiscent of prodromal Parkinson's disease. Neuron 2023; Published August 18.

DEMENZE Le potenzialità della nutraceutica nel contrastare la progressione del mild cognitive impairment

A cura di **Valeria Curti**

R&D, Medical, Quality and Regulatory Manager - Kolinpharma SpA

Secondo i dati dell'Organizzazione Mondiale della Sanità, le persone affette da demenza nel mondo nell'anno 2010 erano 35,6 milioni e le proiezioni stimano che tale numero possa triplicare entro il 2050. Ogni anno, infatti, vengono diagnosticati in media 7,7 milioni di nuovi casi, con un costo attribuibile alle spese mediche sempre più elevato. In Italia si stima che il numero di soggetti con una diagnosi di demenza superi il milione, mentre sono circa 3 milioni le persone coinvolte nell'assistenza dei pazienti affetti da demenza. Per la sua natura multifattoriale e per l'ampio numero di sintomi e manifestazioni cliniche, la diagnosi di demenza è difficoltosa, in particolare negli stadi più precoci di malattia. Tale considerazione pone il sospetto che vi sia una sottostima dei numeri reali del problema in termini epidemiologici [1, 2].
In generale, tutti gli stati di demenza sono causati da processi neurodegenerativi che determinano l'insorgenza di un declino cognitivo che diventa sempre più grave con il passare del tempo. La malattia di Alzheimer (MA) è la forma di demenza più comune ed è caratterizzata da tratti neuropatologici distintivi quali la formazione di placche senili a livello extracellulare e l'accumulo intraneuronale di ammassi neurofibrillari [3]. Il declino cognitivo sperimentato dai pazienti affetti da demenza è spesso accompagnato da disturbi secondari, che possono influire negativamente sulla qualità di vita del paziente. Tra questi, gli stati di ansia e depressione sono molto comuni. In particolare, nei pazienti con MA la depressione è considerata un fattore di rischio per lo sviluppo e la progressione della patologia e si osserva in quasi il 50% dei casi. Oltre ad ansia e depressione, i disturbi del sonno sono tra i più frequenti [4].
I trattamenti attualmente impiegati nell'ambito delle demenze si focalizzano sul rallentamento della progressione del declino cognitivo e sul ripristino delle funzionalità cognitive e funzionali, cercando di porre rimedio ai danni già subiti dal cervello. In quest'ottica, sono state sviluppate diverse strategie terapeutiche di tipo farmacologico e non [4,5].
In generale, le terapie farmacologiche a oggi disponibili non sono in grado di rimediare al danno cerebrale, tantomeno di bloccare i processi neurodegenerativi. Per questo motivo, è di fondamentale importanza intervenire sui pazienti fin delle fasi precoci del processo degenerativo, prima che venga raggiunto lo stadio di demenza. Lo stato intermedio tra una condizione cognitiva normale e la diagnosi di demenza è definito declino cognitivo lieve (mild cognitive impairment, MCI) e raggruppa casi eterogenei, che possono sfociare in diverse patologie legate all'ambito cognitivo [6, 7]. Riuscire a diagnosticare precocemente l'MCI è fondamentale al fine di agire tempestivamente soprattutto sui fattori di rischio reversibili. Ciò potrebbe consentire di rallentare la progressione dei processi neurodegenerativi ed evitare o ritardare l'insorgenza della demenza [6].
Tra gli approcci non farmacologici vi è la nutraceutica e, tra le sostanze maggiormente studiate in questo ambito, vi sono l'epigallocatechina-3-gallato (EGCG), l'estratto secco di zafferano, il trans-resveratrolo e la citicolina.
L'EGCG è una molecola dotata di proprietà antiossidanti e antinfiammatorie, capace di superare la barriera ematoencefalica [13]. È stato dimostrato che l'assunzione di trans-resveratrolo determina un incremento del flusso cerebrovascolare, specialmente a livello della corteccia prefrontale [9]. L'assunzione di estratto secco di zafferano per il benessere della sfera cognitiva e in particolare per il mantenimento di un normale tono dell'umore (Allegato 1 al DM 10 agosto 2018 e s.m.i), non è solo tradizionale, ma è supportato da numerosi studi scientifici [10]. Inoltre, rispetto alle funzioni cognitive, una review sistematica condotta su RCT ha concluso che lo zafferano è ugualmente efficace rispetto ai comuni farmaci sintomatici per MCI/AD [11].
La citicolina è utilizzata come precursore della colina, un nutriente essenziale coinvolto in numerosi processi a livello neuronale. La colina, nei neuroni colinergici, viene acetilata per formare acetilcolina, neurotrasmettitore chiave coinvolto in numerosi ambiti, tra cui quello della memoria [12-15].

Bibliografia

1) Linee di indirizzo Nazionali sui Percorsi Diagnostico Terapeutici Assistenziali per le demenze. 2017.
2) Raz L et al. JCBFM. 2016; 36(1): 172-186.
3) Takahashi RH et al. Pathology International. 2017; 67: 185-193.
4) Tisher A et al. A Comprehensive Update on Treatment of Dementia. Semin Neurol. 2019; 39: 167-178.
5) Challa HJ et al. StatPearls. 2020.
6) Mild cognitive impairment: Epidemiology, pathology and clinical assessment – UpToDate. 2018. Rev.Sep2020.
7) Kelley B et al. Neurologic Clinics. 2007; 25: 577-609.
8) Mild cognitive impairment: prognosis and treatment.Up to date 2018. Rev.Sep2020.
9) Cicero AFG et al. Pharmacological Research. 2018; 130: 204-212.
10) Kennedy DO et al. Am J Clin Nutr 2010; 91(6): 1590-7.
11) Kell G et al. Complement Ther Med. 2017;33:58-64.
12) Konstantinos I et al. Neurol Sci. 2020 Oct; 41(10): 2747–2754.
13) Cotroneo AM et al. Clinical Interventions in Aging. 2013.
14) Gareri P et al. Journal of Alzheimer's Disease. 2017; 56: 557-565.
15) Castagna A et al. Clin Drug Investig. 2016; 36: 1059-1065.

IN BREVE

A conclusione del biennio alla presidenza della Società Italiana di Neurologia (SIN), il Professor Alfredo Berardelli, il cui mandato termina con il Congresso SIN di Napoli, traccia un bilancio delle attività della Società.

Nel biennio 2021-2023, la SIN ha visto una forte crescita sia nel numero di iscritti sia nell'ambito delle attività svolte a livello scientifico, educativo, didattico e istituzionale, e si è andato sempre più consolidando il suo ruolo primario a livello internazionale.

L'AUTORE

A cura di
Prof. Alfredo Berardelli
Presidente SIN

Società Italiana di Neurologia

Bilancio dell'attività nel biennio 2021-2023

Al Congresso 2023 di Napoli si conclude il mio mandato di Presidente SIN (Società Italiana di Neurologia) così come quello del Consiglio Direttivo insediatosi nell'ottobre del 2021. Da allora molto è stato fatto e i soci attualmente sono quasi 4.000.

ORGANIZZAZIONE DELLA SOCIETÀ

Non è facile riassumere 2 anni di intensa attività, ma ci proverò.
La SIN ha fortemente sostenuto l'organizzazione dei Gruppi di studio (GdS) su tematiche specifiche: ne sono stati da poco costituiti due nuovi e oggi sono impegnati in attività scientifica e di ricerca in totale 23 GdS.
Siamo sempre stati convinti che la promozione della ricerca e l'aggiornamento professionale del neurologo passino per il sostegno e la fattiva collaborazione con i Gruppi di studio e le Associazioni aderenti.
L'attiva collaborazione con le 17 Associazioni autonome aderenti si è sempre più consolidata con una sinergia che ha portato anche all'istituzione di quote congiunte che ha promosso nuove iscrizioni riducendo la spesa dei singoli soci.

ATTIVITÀ LOCALE

L'impegno della SIN, grazie alla fattiva collaborazione dei Segretari regionali, è stato anche quello di promuovere la neurologia in tutte le regioni italiane, fornendo localmente attività formativa associata alla creazione di proficue relazioni fra Università, Ospedale e territorio.
Insieme all'Associazione Italiana Parkinson e Disturbi del Movimento la SIN ha promosso l'assegnazione di 10 borse di Studio (Bando Segala) nell'ambito delle ricerche sulla Malattia di Parkinson.

Prof. Alfredo Berardelli

Presidente Società Italiana di Neurologia
Professore emerito di Neurologia
Dipartimento di Neuroscienze Umane, Sapienza Università di Roma

ATTIVITÀ ISTITUZIONALE

Con la consulenza della Cattaneo Zanetto &Co la SIN ha fornito un importante contributo allo schema del decreto ministeriale sulle nuove tariffe LEA. Ha collaborato con gli organi istituzionali nella revisione del DM 70/2015 sugli standard ospedalieri e, in collaborazione con il CERGAS dell'Università Bocconi, ha realizzato uno studio sulle reti per le patologie neurodegenerative e infiammatorie croniche del Sistema Nervoso Centrale.
Con un gruppo di esperti la SIN ha partecipato al laboratorio clinico scientifico per un Modello Predittivo del Ministero della Salute con codici identificativi per:

- Cefalea
- Demenze
- Epilessia
- Malattie cerebrovascolari
- Malattie neuromuscolari
- Parkinson e disturbi del movimento
- Sclerosi multipla.

Un'intensa attività è stata svolta per il DM 77 e attualmente la SIN è coinvolta come autorevole interlocutore presso le Regioni (assessori e direttori generali alla salute in regioni target), anche attraverso il Forum delle Società scientifiche dei clinici ospedalieri e universitari.
Nel corso del biennio è stata promossa e completata una survey per l'analisi e la valutazione delle diverse realtà regionali con la mappatura di tutte le regioni e i risultati sono consultabili sul sito della Società.
Sono state attivate anche audizioni sulla disabilità e la SIN ha elaborato una proposta emendativa all'articolo 18 per la nomina dei Direttori di struttura complessa, un contributo in materia di selezione della Dirigenza medica nel Disegno di legge 2021.

Ha presentato al Ministero della Salute il progetto Analisi e strategie di risposta agli effetti a lungo termine dell'infezione COVID-19 (Long Covid) partecipando al Tavolo congiunto per la revisione della Nota Aifa 85 e ai lavori della Cabina di Regia nazionale Cronicità relativi all'aggiornamento del Piano Nazionale Cronicità, costituendo uno specifico sottogruppo per l'epilessia.

PRODUZIONE DI DOCUMENTI

È stato finalizzato un codice di condotta professionale del neurologo costituito da un codice etico, di condotta professionale e di deontologia medica, ispirato ai principi della American Academy of Neurology.
È stato redatto un documento condiviso con l'Accademia LIMPE/DISMOV sui Percorsi diagnostico-terapeutico-assistenziali per le Distonie dell'adulto pubblicato come Recommendations su *Neurological Sciences*.
Sono stati completati diversi documenti:
• Il Progetto SMART Ridisegnare i percorsi della Neurologia,
• Il Progetto SMART Care, Soluzioni e Metodi Avanzati di Riorganizzazione Territoriale,
• Il Progetto NEXT (Neuroscience exploring Tomorrow),
• Il Progetto Barometro per il percorso del paziente con Alzheimer, a seguito della possibile introduzione di trattamenti potenzialmente in grado di modificare la fisiopatologia della malattia,
• Il Progetto Teleneuropsicologia con lo scopo di identificare test neuropsicologici digitalizzati, somministrati tramite "tablet" direttamente a casa dei pazienti con malattia di Alzheimer e altre forme di demenza.

ATTIVITÀ DI TERZA MISSIONE

Con la collaborazione dell'agenzia Moonlight sono state condotte campagne social per tutte le attività culturali organizzate.
Come testimonia la ricca rassegna stampa consultabile sul sito SIN, le comunicazioni con stampa, TV e siti internet sulle iniziative scientifiche e culturali SIN sono state continue, e in diverse occasioni, quali per esempio:
• Settimana mondiale del cervello: edizione 2022
• Le stagioni del cervello: edizione 2023
• La nuova era del cervello
• Giornata mondiale del cervello: luglio, 2022 e 2023.
Gli articoli pubblicati e messi in onda e/o online reperibili nella rassegna stampa SIN sono stati redatti in collaborazione con il Responsabile della Comunicazione Scientifica Dr. Cesare Peccarisi e l'agenzia GAS Communication.

Giornate SIN. Il 22 settembre 2022 è stata istituita la Giornata nazionale della Neurologia dal titolo Proteggi il tuo cervello, affidati al Neurologo e il 22 settembre di quest'anno si è svolta la seconda Giornata nazionale sul tema della Prevenzione delle malattie neurologiche.
Tale Giornata ha lo scopo di sensibilizzare l'opinione pubblica sull'importanza delle malattie neurologiche e allo steso scopo è stata avviata una collaborazione con l'agenzia di stampa Adnkronos che ha l'obiettivo di valorizzare l'impegno della SIN e di aumentarne la visibilità mediatica attraverso trasmissioni televisive su 12 specifici temi di neurologia.

5x1000. Nel biennio della mia Presidenza, per la prima volta la SIN ha promosso e istituito la donazione del 5 x1000 alla Fondazione Società Italiana di Neurologia per sostenere la ricerca sulle malattie neurologiche e l'assistenza dei pazienti.

ATTIVITÀ INTERNAZIONALE

Con la nomina del prof. Antonio Toscano a tesoriere EAN 2022-2024 che si aggiunge alla partecipazione di numerosi altri neurologi italiani al coordinamento delle attività EAN, la SIN ha oggi una presenza consolidata nell'ambito dell'European Academy of Neurology con la nomina nel biennio 2022-2024 di rappresentanti SIN sia Junior che Senior negli EAN Panels.
A ciò si aggiunge l'attiva partecipazione della SIN alla Sezione di Neurologia dell'Unione Europea delle Specializzazioni Mediche (UEMS-Section of Neurology).
Finanziando ogni anno l'iscrizione di candidati italiani la Società Italiana di Neurologia ha inoltre favorito la partecipazione di specializzandi dell'ultimo anno e di neospecialisti all'esame europeo European Board of Neurology, diventando la nazione con il maggiore supporto in termini di iscritti.
Caratteristica che si riscontra anche tra i soci individuali con una presenza quasi ubiquitaria nei vari panel scientifici internazionali che vedono molti italiani nel ruolo di chairmen.

WHO Intersectoral Global Action Plan.
A seguito dell'indicazione che la SIN ha ricevuto dall'European Academy of Neurology è stato dato mandato al GdS Africa e a quello Epilessia di sviluppare il programma WHO Intersectoral Global Action Plan on epilepsy and other neurological disorders 2022-2031.
Il GdS Neurologia e Paesi dell'Africa Sub-Sahariana coordinato dal dottor Massimo Leone sta anche partecipando al progetto Partenariato Mozambico e la SIN ha donato un elettroencefalografo con collegamento web per l'assistenza ai pazienti di tale Paese.

ATTIVITÀ SCIENTIFICA

È stato effettuato un Censimento dell'attività scientifica neurologica italiana. L'attività scientifica italiana è pari a quella di altre nazioni e l'Italia si posiziona al quinto posto nella classifica mondiale dietro a Stati Uniti, Cina, Germania e Gran Bretagna. Sul sito SIN è disponibile un documento scientifico in italiano ed è stato pubblicato un articolo su Neurological Sciences.

SEZIONE GIOVANI NEUROLOGI

Le attività della Sezione Giovani della SIN svolte nel corso del biennio comprendono l'organizzazione di un Corso annuale per giovani neurologi con finalità

educative. Sono state organizzate la seconda e la terza stagione dei Podcast, dal titolo NeuroPod: brevi talk tra un giovane neurologo e un senior che affrontano specifiche tematiche neurologiche.
Prosegue anche l'attività della rivista educativa NeuroMAG realizzata da giovani SIN per giovani neurologi, specializzandi, universitari, persone con interesse per le neuroscienze.
Prosegue il progetto EduNet (Educational Network), una piattaforma di collaborazione tra giovani neurologi e specializzandi con lo scopo di avvicinare i giovani alla ricerca e invogliare alla redazione di review.
Prosegue anche il progetto Articolo del mese nato a fine 2017 per coinvolgere i giovani dei GdS SIN a una più attiva partecipazione di carattere educational all'interno dei gruppi in armonia con i senior.
È stato promosso anche un maggior coinvolgimento dei giovani nella rivista istituzionale, *Neurological Sciences*, con la creazione di un board costituito ad hoc, sul modello di quanto avviene per le riviste di società internazionali.

SEZIONE COMUNICAZIONE

Sul sito www.neuro.it è presente un calendario delle attività webinar SIN e podcast con informazioni per gli associati che ora, oltre a *Neurological Sciences*, hanno accesso gratuito a 8 riviste di settore indicizzate.
Per incrementare la propria visibilità sui media e la connessione con chiunque sia interessato alle neuroscienze, la Società Italiana di Neurologia si è dotata di un account Twitter @SinNeurologia, Facebook e Instagram e di un Responsabile della Comunicazione Scientifica che affianca l'Ufficio Stampa.
Nel 2022 abbiamo chiesto a tutti i soci d'inviare le pubblicazioni ritenute più adatte a una diffusione mediatica: l'iniziativa ha riscosso attenzione da parte di molti soci che tuttora ci inviano i lavori che ritengono più idonei e alcuni hanno già raggiunto le pagine della stampa divulgativa.

AMBASSADOR SIN

Abbiamo recentemente individuato anche un Ambassador SIN nella figura dell'attore Stefano Fresi così che un volto noto facesse aumentare la fiducia della popolazione nelle scienze neurologiche incentivando le persone ad affidarsi prontamente alle nostre cure alla comparsa di alcuni sintomi che vanno fatti conoscere con chiarezza affinché molte patologie come l'ictus siano trattate senza perdere tempo prezioso.
Attraverso un breve filmato da trasmettere sui media nazionali Fresi sarà portavoce del motto della nostra ultima campagna di awareness *Affidati al Neurologo proteggi il tuo cervello* così da renderlo un riferimento importante che darà rinnovato vigore al nostro operato per fare ancor meglio nella ricerca neurologica del nostro Paese.

Ascriptin
protegge[1]
Prevenzione degli eventi atero-trombotici[1]

ACARPIA

Effetto tampone, in vivo, degli idrossidi di magnesio e alluminio, privi di effetti sistemici, sul pH del succo gastrico attorno a valori di 3-5, vicini al pK dell'acido acetilsalicilico, che permette:

Protezione della mucosa gastrica dagli effetti irritanti e lesivi dell'acido acetilsalicilico[1]

Assorbimento di acido acetilsalicilico più rapido[1]

Indicazione[1]
- Antiaggregante piastrinico
- Analgesico, antipiretico, antireumatico

Posologia[1]
antiaggregante piastrinico:
1 compressa o ½ compressa al giorno
analgesico, antipiretico, antireumatico:
1-2 compresse 2-4 volte al giorno

1. Ascriptin compresse: riassunto delle caratteristiche del prodotto

Classe A - RR; Prezzo: € 2,32. Confezione da20 compresse divisibili.
Cod: ASC23ADV001 – RCP incluso
Depositato presso AIFA in data 24/03/2023

RCP ASCRIPTIN

IN BREVE

Le ricerche condotte in ambito neurofisiologico, neuroriabilitativo e di neuroimaging hanno permesso di studiare e di comprendere meglio gli effetti della musica sul cervello nel tentativo di valutarne le potenzialità nell'ambito di un approccio terapeutico per le patologie neurologiche.
È stato dimostrato quanto la musica possa essere utile non solo per il benessere fisico e per il mantenimento di un'attitudine positiva verso la vita, ma anche per indurre neuroplasticità in un cervello che ha subito danni o che è affetto da problematiche di tipo degenerativo.
In queste pagine vengono illustrati le principali tecniche a oggi validate nell'ambito della musicoterapia e gli effetti dell'applicazione in alcune patologie neurologiche

GLI AUTORI

Bruno Colombo[1], Elisa Canu[2], Massimo Filippi[1]
1. Dipartimento di Neurologia, Università Vita Salute, Ospedale San Raffaele, Milano;
2. Unità di Ricerca in Neuroimmagini, Dipartimento di Neuroscienze, Università Vita Salute, Ospedale San Raffaele, Milano

LA MUSICOTERAPIA nella CURA delle PATOLOGIE NEUROLOGICHE

Il presente e il futuro

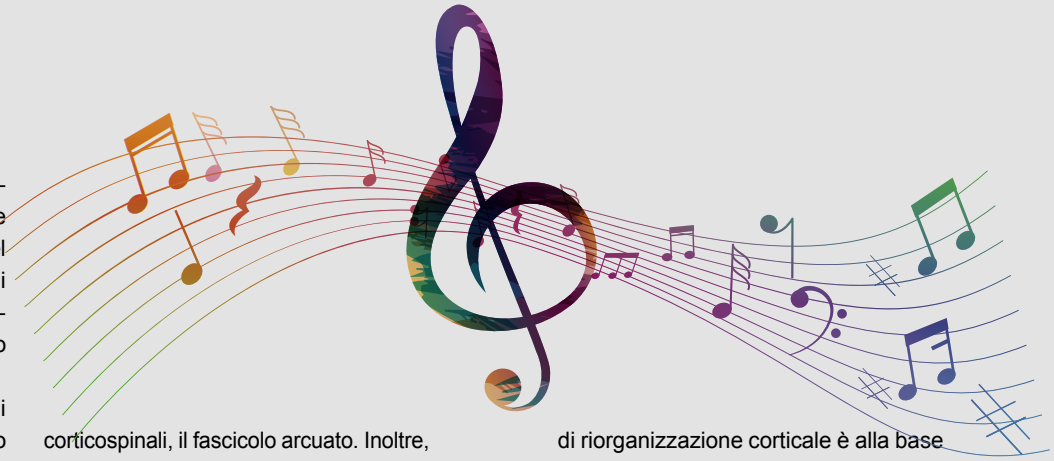
> Inventas vitam iuvat excoluisse per artes
> Virgilio

> Ars longa, vita brevis
> Ippocrate

INTRODUZIONE STORICA

Il termine "musica" era originariamente riferito alle Muse ed alle loro arti. Non possedeva un significato specifico, ma serviva a denotare una complessità di attività ispirate al piacere, al benessere e alla bellezza. Nella mitologia, le Muse erano narrate come le nove figlie di Mnemosine (ovvero la memoria) e di Zeus, e possedevano due particolari attitudini e caratteristiche specifiche: il pensiero (persuasione, eloquenza) ed il canto in tutte le sue forme. La mitologia greca ci racconta di una forte connessione ed affinità fra la mente e la musica, pensiero e canto, ricordo e melodia. Ancora, il termine Muse potrebbe discendere da una radice Indo-Germanica "ma(n)" che indica la conoscenza ed il pensiero, simile all'italiano "mente", dal latino "mens". La musica è quindi da sempre riconosciuta come un'arte nobile ed elevata, in grado di mettere in comunicazione reciproca la mente, lo spirito e le emozioni (1).
La musica è stata vista fin dall'antichità come un mezzo salvifico: Pitagora e i suoi seguaci utilizzavano la medicina per purificare il corpo e la musica per raggiungere lo stesso obiettivo, indirizzandosi però all'anima. Questo perché secondo i Pitagorici, il cosmo aveva le stesse leggi che regolavano il mondo sonoro, segno quindi di purezza e di ascesi dell'essenza musicale.
Per Platone ed Aristotele, la musica era in grado di produrre benefici sul comportamento delle persone, ed in particolare sulle emozioni, in base alla particolare organizzazione modale. In tal senso, una musica in modalità Dorica risultava energetica ed attivante, mentre la musica in modalità Ionica risultava dissoluta e voluttuosa (2).
Il medico e musicista Marsilio Ficino, alla fine del XV secolo, nella sua lettera ad Antonio Canisiano suggerisce di conglobare gli studi di medicina e musica per usufruire delle virtù e delle proprietà terapeutiche del suono, sulla base delle nuove teorie musicali del contrappunto. In particolare, essendo il ritmo parte del nostro organismo ("il ritmo armonioso del polso"), ed anche parte del ritmo globale dell'universo, la musica poteva riflettere i sentimenti umani e curare i suoi effetti, mantenendo un equilibrio fra le facoltà dell'anima e la salute del corpo (3).
Nel 1590, Castor Durante Gualdo include nelle sue regole per un'igiene di buona salute la combinazione di tre fondamenti: ammirare la natura, conversare con persone piacevoli ed essere accompagnati da musica e canto (4). Ciò venne reiterato circa 50 anni dopo da Isbrand van Diemerbroeck che, seppur vivendo un periodo storico assai complicato per la presenza della peste, conferma che una "anima felice e gioiosa" è quella che si nutre di un accompagnamento musicale (5).
Successivamente, e per molti secoli, la musica è stata sempre percepita nel contesto medico come un rimedio benigno e duraturo, rispettando il principio del saperla dosare con periodi di silenzio e di utilizzarla per "alleviare le coscienze dal senso della dissoluzione dell'esistenza".
Solo nell'ultimo secolo, però, la musica è stata valutata in termini scientifici come possibile arma terapeutica nella

cura delle patologie neurologiche. L'avanzamento delle conoscenze mediche in Europa e nei paesi industrializzati del XX secolo ha permesso la nascita di scuole di pensiero orientate a comprendere l'effetto della musica sul decorso di patologie neurologiche.
Va ricordato lo studio pionieristico di Chomet, che nel 1875 aveva valutato l'impatto della musica nella prevenzione delle crisi epilettiche (6), e l'utilizzo della musica (a partire dal 1891) nei reparti degli ospedali inglesi per calmare i pazienti durante il periodo del ricovero (7).



MUSICA E CERVELLO

Come possa agire la musica sul nostro cervello, e come possa aiutare a migliorare le sue attività, è quello che le ricerche in ambito neurofisiologico, neuroriabilitativo e di neuroimaging hanno indagato in questi ultimi decenni. L'utilizzo di test clinici controllati e l'applicazione di metodiche rigorose e specifiche ha permesso di studiare con maggiore credibilità i meccanismi e le possibilità di un approccio terapeutico della musica nell'ambito delle patologie neurologiche. In particolare, è stato dimostrato quanto la musica possa essere utile non solo per il benessere fisico e per il mantenimento di una attitudine positiva verso la vita, ma anche per indurre neuroplasticità in un cervello che ha subito danni o che è affetto da problematiche di tipo degenerativo. L'ascoltare o il suonare musica permette di incorporare numerose modalità sensoriali, ed attivare svariati circuiti nervosi cerebrali. Questa capacità multimodale e multisensoriale mette in luce il ruolo della musica come attività in grado di mediare rimodellamenti nell'organizzazione neurale del sistema nervoso. Questo avviene sia a livello corticale che sottocorticale: è noto come il cervello dei musicisti presenti differenze strutturali rispetto a chi non ha praticato studi musicali. Nei primi, infatti, sono evidenti differenze strutturali in aree corticali coinvolte in funzioni sensorimotorie, in percezioni uditive (corteccia uditiva primaria), nel planum temporale e nell'ambito di tratti della sostanza bianca quali il corpo calloso, le vie corticospinali, il fascicolo arcuato. Inoltre, la densità della sostanza grigia risulta maggiore nella parte anteriore sinistra dell'ippocampo (8). L'apprendimento musicale iniziato nell'età infantile porta ad un miglioramento nella processazione uditiva, nei fini movimenti, nella memoria verbale e nelle funzioni esecutive, che si mantengono nel tempo (9). I fenomeni neuroplastici si attuano a livello di sinapsi attraverso la formazione di nuovi circuiti o di potenziamento di quelli già esistenti. In questo meccanismo sono coinvolti anche fattori neurochimici (in particolare la dopamina), in grado di rimodellare progressivamente la rappresentazione e la dominanza funzionale degli stimoli sensoriali a livello corticale oltre che intervenire nella regolazione affettiva e nell'apprendimento motivazionale.
La musica è infatti in grado di indurre il fenomeno di Long-Term Potentiation (alla base dei meccanismi di apprendimento e di memoria principalmente a carico dell'ippocampo e del sistema limbico), producendo di conseguenza la formazione di una memoria uditiva a lungo termine, a sua volta in grado di stimolare la formazione di una memoria spaziale. La dopamina è stata dimostrata in grado di modulare il fenomeno della Long-Term Potentiation, oltre ad avere un ruolo importante nella percezione del ritmo e nella produzione e nel controllo ritmico motorio tramite connessioni uditivo/motorie a livello striatale (10).
La neuroplasticità a livello corticale consiste nella riorganizzazione e nel rimappaggio delle rappresentazioni funzionali nella corteccia cerebrale o nella sua architettura. L'attivazione multisensoriale attuata dalla musica (coinvolgendo svariate aree sensitive e di associazione) induce il rinforzo di connessioni preesistenti e lo sviluppo di nuovi contatti neuronali fra aree in precedenza non correlate. Questo meccanismo di rimappaggio e di riorganizzazione corticale è alla base della possibilità riabilitativa della musica tramite meccanismi di neuroplasticità. Recenti studi di RM funzionale hanno evidenziato come il miglioramento della manualità in pazienti che avevano subito danni motori post-ictus e che si erano sottoposti a terapia basata sulla musica (ascolto di brani familiari o meno) correlava con un aumento della connettività in un network che coinvolgeva il giro precentrale, il giro inferiore frontale e la corteccia uditiva primaria nell'emisfero colpito, come pure nella corteccia uditiva primaria dell'emisfero controlaterale rispetto al gruppo di controllo (soggetti sani) (11).
La capacità di riorganizzazione corticale indotta dall'attività musicale si basa su interventi e strategie basate fondamentalmente sul ritmo, attuate in modo sia attivo che recettivo.

LA MUSICA COME TERAPIA

Nella quotidianità, la musica (sia ascoltata che praticata) è in grado di produrre e stimolare movimenti e a ritmare figure di danza, attivando sia la corteccia motoria che i nuclei della base, fornendo nel contempo energia e gioia. La musica crea un senso di appartenenza, ha una finalità sociale e di coesione (pensiamo a chi canta in un coro). Favorisce la comunicazione e la capacità di esprimere emozioni. La musica è in grado di provocare stimolazioni sensoriali decise, utili per esempio nei soggetti non vedenti. Per queste ragioni, la musica possiede già un valore terapeutico intrinseco grazie al suo ruolo culturale sia nel facilitare l'interazione umana che la coesione sociale ed il benessere emotivo (1).
Per definire invece il ruolo della musica in ambito medico, bisogna introdurre il concetto di musicoterapia. Per definizione, con questo termine si intende l'utilizzo

di metodiche, basate sull'evidenza, in grado di permettere il raggiungimento di obiettivi individualizzati attraverso un rapporto terapeutico tra un soggetto ed un professionista certificato, ovvero che ha completato un percorso di formazione approvato e specifico. La musicoterapia è un processo riflessivo, dove il terapista aiuta il paziente a rendere ottimale la sua salute attraverso l'utilizzo di esperienze musicali (ascolto, improvvisazione, composizione, associazione con immagini o danze) e di una relazione terapeutica volta alla ricerca di un cambiamento e di un miglioramento psicofisico.

La musicoterapia ha come fine ultimo quello di provocare nel paziente stimoli capaci di attivare fenomeni in grado di promuovere la neuroplasticità, a loro volta atti a favorire la riabilitazione ed il recupero di funzioni neurologiche. In tal senso, lo sviluppo di una specifica terapia musicale neurologica (NMT, Neurologic Music Therapy) ha permesso di standardizzare metodiche e procedure dirette a questa finalità. La NMT è definibile come "l'applicazione terapeutica della musica verso disturbi cognitivi, sensoriali o motori causati da una patologia neurologica". Questa pratica si è sviluppata a partire da modelli scientifici quali il Rational Scientific Mediating Model (RSMM) ed il Transformation Design Model (TDM), permettendo di obiettivare il miglioramento nel funzionamento e nell'indipendenza delle attività del paziente a seguito della risposta neurologica, fisiologica e psicologica alla pratica terapeutica musicale. Le tecniche di musicoterapia sono state applicate con finalità riabilitativa nel recupero di pazienti affetti da ictus cerebrale, disturbi del movimento, disturbi del linguaggio, disturbi cognitivi (12). Le principali tecniche validate nell'ambito della musicoterapia sono evidenziate nella **TABELLA 1**.

TABELLA 1 SPECIFICHE METODICHE IN MUSICOTERAPIA

Stimolazione Uditiva Ritmica (RAS): si applica per facilitare la riabilitazione dei movimenti ritmici intrinseci attraverso stimoli uditivi basati su cadenze dettate semplicemente da un metronomo o da musiche ritmate dal metronomo. Gli stimoli ritmici sono inizialmente graduati in base alla cadenza del passo preferita dal paziente e successivamente incrementati gradualmente del 5-10% per incoraggiare l'aumento della cadenza.

Terapia supportata dalla musica (MST): si basa sull'esecuzione e sulla pratica musicale per esercitare i movimenti (sia fini che maggiori) negli arti paretici. Sono utilizzate tastiere o strumenti a percussione. Il paziente deve eseguire brevi tracce musicali, che variano nel tono e nella velocità e qualità dei movimenti. Gli esercizi aumentano progressivamente in difficoltà fino al raggiungimento della capacità di eseguire il brano musicale.

Terapia basata sulla performance musicale strumentale (TIMP): si basa sull'obiettivo di suonare strumenti musicali (tastiere o percussioni) allo scopo di esercitare e stimolare l'attuazione di schemi motori. Gli strumenti vengono collocati in posizioni particolari per favorire l'escursione motoria, la forza, la resistenza e la coordinazione nel paziente affetto da deficit motori. Non necessariamente vengono suonati in maniera tradizionale. È favorita una forte componente ritmica, spesso dettata da un metronomo.

Terapia basata sul rafforzamento schematico sensoriale (PSE): comporta l'utilizzo di elementi ritmici, melodici, armonici e dinamico-acustici per generare stimoli temporali e spaziali. L'utilizzo di schemi musicali serve a strutturare e regolare gli schemi motori e può essere applicato a movimenti che non sono di per sé ritmici (ad esempio sequenze funzionali come il vestirsi o lo spostarsi dalla sedia alla posizione ortostatica).

- **Ictus cerebrale**

I miglioramenti clinici sostenuti dalla NMT nell'ambito degli esiti neurologici in pazienti che hanno subito un ictus cerebrale sono dovuti al rinforzo delle connessioni fra la corteccia uditiva e quella motoria, grazie all'accoppiamento tra le due attività (motoria ed uditiva) promosso dallo stimolo musicale. Il sistema uditivo è infatti in grado di sostenere e rinforzare il sistema motorio sincronizzando la risposta motoria allo stimolo musicale ritmico percepito. Le modalità di utilizzo della NMT per il recupero motorio dopo un ictus cerebrale sono di tipo attivo (produzione musicale da parte del paziente) o di ascolto musicale. Una revisione Cochrane ha valutato questa tipologia di interventi musicali associati alla terapia standard nel recupero funzionale di soggetti con danni cerebrali derivati anche da ictus. Sono stati analizzati 29 studi, con un totale di 775 soggetti adulti. Sebbene la maggior parte degli studi presentasse un rischio elevato di bias (evidenza bassa o moderata), gli interventi di NMT basati sul ritmo risultavano efficaci per il miglioramento della velocità e della lunghezza del passo oltre che sulla sua dinamica. Inoltre, la NMT si dimostrava in grado di migliorare anche la funzionalità degli arti superiori e le capacità comunicative in caso di afasia (13). Una successiva review ha analizzato 16 studi randomizzati e controllati, nei quali la musica veniva utilizzata come terapia aggiuntiva nella riabilitazione di danni motori neurologici da ictus cerebrale. Gli esiti venivano misurati con test motori standardizzati, valutazioni cliniche neuropsicologiche, questionari ed analisi motorie computerizzate. In alcuni studi, erano state utilizzate anche valutazioni elettroencefalografiche e di risonanza magnetica. I soggetti partecipanti a questi studi variavano da 20 a 92, con una durata degli interventi quantificabile dai 10 giorni alle 15 settimane. I risultati derivati da 8 studi, relativamente alla emiparesi, segnalavano un miglioramento nel recupero quando i pazienti venivano

sottoposti anche ad attività musicoterapeutica. In particolare, in 4 studi veniva utilizzata la tecnica della stimolazione uditiva ritmica. Nello specifico, una serie di stimoli acustici presentati ad un determinato ritmo veniva prodotta per favorire il sincronismo con i movimenti. Questi studi hanno confermato un miglioramento significativo nei parametri di velocità del passo, lunghezza del passo, cadenza, simmetria e durata dell'appoggio del piede sul terreno nel gruppo di pazienti che veniva trattato anche con il supporto della NMT. In questi studi, la durata del training riabilitativo associato alla stimolazione uditiva risultava di 3/6 settimane. Gli stessi risultati si evidenziavano quando la medesima metodologia veniva applicata finalizzata al recupero del controllo posturale e della efficienza del cammino nei soggetti affetti da danni motori stabilizzati in esito di ictus cerebrale. In due studi, con durata dell'intervento rispettivamente di 6 ed 8 settimane su un totale di 53 partecipanti, i risultati dimostravano un miglioramento nella velocità del passo, nel range di estensione e della flessibilità dell'arto inferiore colpito oltre che della qualità dei rapporti interpersonali (14).

Recenti studi relativi alle metodiche di Patterned Sensory Enhancement (PSE, basate su linee musicali in grado di strutturare e regolare gli schemi motori anche su movimenti che non sono di per sé ritmici, come ad esempio il vestirsi) hanno fornito ulteriori evidenze sulle possibilità di miglioramento nel recupero funzionale dell'arto superiore. In un primo studio su 15 pazienti, l'applicazione di stimoli acustici forniti da un metronomo a frequenze ritmiche sempre più veloci, per 30 minuti (5 giorni a settimana per un mese) sui movimenti di abduzione, adduzione, flessione, estensione dell'arto superiore dava origine ad un miglioramento più sensibile nel gruppo trattato rispetto al controllo (solo fisioterapia convenzionale) su tutte le scale di valutazione. Dati EMG confermavano nel gruppo trattato anche con PSE una riduzione nell'intervallo di coattivazione fra agonisti ed antagonisti nel lato paretico (15). In un secondo studio, su 16 pazienti affetti da esiti cronici da ictus, i movimenti di spalla venivano migliorati dall'utilizzo di stimoli ritmici forniti da un metronomo, in particolare per quelli di rotazione (16).

Nel recupero post-ictus, la terapia riabilitativa supportata dalla musica non è solo legata all'ascolto della stessa, come visto prima con la stimolazione uditiva ritmica. Viene infatti attuata anche una terapia attiva, che comprende il canto, e la pratica musicale basata sul ritmo (per lo più con strumenti a percussione). Questo approccio è basato su principi specifici quali la ripetizione persistente di esercizi di motilità con singole dita o dell'intero arto, integrazione immediata e rinforzo dell'effetto motorio indotto da uno stimolo acustico, adattamento del training ai progressi individuali del singolo soggetto cercando di stimolare gli effetti emotivi e motivazionali all'acquisizione di nuove capacità favorite dal piacere dell'effetto della musica stessa. Una metanalisi ha analizzato i risultati di 10 studi volti a valutare l'utilizzo di un training riabilitativo supportato dalla musica prodotta attivamente nei soggetti affetti da esiti di ictus cerebri. I dati segnalavano un effetto positivo della musica su numerosi test quali il 9-hole peg test, l'ARM Paresis Score, la scala di equilbrio di Berg e il tempo di funzionalità motoria di Wolf. In generale, il miglioramento delle funzioni motorie risultava favorevole all'utilizzo del piano riabilitativo supportato dalla musicoterapia attiva per le funzioni dell'arto superiore, delle funzioni esecutive e delle funzioni motorie globali. Il miglioramento globale delle funzioni motorie appariva specificamente legato alla produzione musicale, in quanto i soggetti che si esercitavano con strumenti "muti" dimostravano un ridotto miglioramento rispetto ai soggetti che utilizzavano attivamente gli strumenti (17).

In uno studio su 25 soggetti, della durata di 10 giorni, è stata valutata una tecnica di NMT denominata Movement Sonication Therapy, attraverso la quale il movimento viene trasformato in suono, permettendo al paziente un continuo feedback sulle proprie prestazioni favorendo un controllo in particolare nei deficit propriocettivi. I risultati hanno confermato una riduzione nel dolore articolare e nella scioltezza del movimento nel gruppo di soggetti che praticava tale terapia in aggiunta al recupero motorio semplice (18). In un altro studio con un limitato gruppo di pazienti (7 soggetti adulti), l'applicazione della Therapeutic Instrumental Music Performance, ovvero esercizi modulati tramite il suonare direttamente strumenti a percussione o a tastiera, ha permesso di migliorare il

Dall'alto
La fonte del ritmo
Lo stupore del ritmo
La produzione del ritmo
Fonte: cortesia di Lorenzo Colombo

funzionamento motorio adattativo incrementando lo spettro di mobilità, durata, destrezza nel movimento delle singole dita e coordinazione del movimento in pazienti con esiti da ictus a carico dell'emisoma sinistro e aprassia ideomotoria (19). In un recente studio, l'applicazione della Therapeutic Instrumental Music Performance (sviluppata attraverso sia una stimolazione uditiva ritmica che un processo di sonificazione), associata ad una pratica di Motor Imagery, ha permesso di ottenere un miglioramento nel controllo e nei movimenti dell'arto superiore paretico (valutato attraverso l'utilizzo di scale specifiche quali ad esempio la Fugl-Meyer Upper- Extremity e la Wolf Motor Function Test- Functional Ability Scale) in un gruppo di 30 pazienti che aveva subito un ictus con residua emisindrome da meno di 6 mesi (20). Relativamente ai disturbi afasici, i primi studi che hanno utilizzato l'intonazione melodica (Melodic Intonation Therapy, MIT, utilizzando toni alti e bassi) su piccoli gruppi di soggetti affetti da disturbo del linguaggio non fluente hanno evidenziato un miglioramento sia nella capacità comunicativa ordinaria che in quella di denominazione degli oggetti. Ciò in particolare se la MIT veniva attuata nelle prime fasi dopo l'ictus. La MIT viene utilizzata basandosi sull'ipotesi che le aree di processazione della musica, che sono nell'emisfero destro, abbiano anche delle capacità linguistiche e siano quindi in grado di compensare potenzialmente i danni procurati nell'emisfero controlaterale nelle aree del linguaggio. In pratica, la MIT si basa sulla produzione di brevi frasi che è acquisita dapprima con il canto (intonazione), quindi con il supporto di un substrato ritmico a cadenza lenta (tapping su parole bisillabiche), fino alla trasformazione graduale della comunicazione cantata in linguaggio articolato (21). Altre metodiche di NMT quali il Rythmic Speech Cueing, il Therapeutic Singing e l'Oral Motor and Respiratory Exercises (OMREX) si sono dimostrati efficaci nel miglioramento dei disturbi del linguaggio in esito da ictus cerebri. Sicuramente serviranno maggiori studi (di fase I e II) per meglio comprendere gli specifici contributi forniti dalle attività musicali e dai loro specifici elementi attivi nel produrre questi miglioramenti clinici. Di fatto comunque, la NMT si è dimostrata in grado di accelerare e di migliorare il recupero funzionale a seguito di esiti da ictus cerebri nei soggetti adulti. Il beneficio massimo è ottenuto con protocolli di training della durata di almeno 20-40 minuti in sessioni ripetute da 3 a 5 volte/settimana, specie se iniziate nelle fasi subacute (da 3 a 11 settimane dopo l'ictus). La NMT va applicata considerando a priori la possibilità di buona aderenza del paziente al protocollo, aggiustando la durata del protocollo stesso, la sua difficoltà e la frequenza di applicazione alla capacità motoria e cognitiva del singolo individuo.

• Malattia di Parkinson

Negli ultimi 25 anni, l'effetto della musicoterapia sul miglioramento di specifici sintomi della malattia di Parkinson (la postura camptocormica, la tendenza alla base allargata e a tenere le ginocchia flesse, il freezing nella deambulazione) è stato valutato in numerosi trial randomizzati e controllati. In particolare, la stimolazione uditiva ritmica (ad esempio l'ascolto di musica a tipo marcia militare) è stata utilizzata per migliorare la qualità del cammino andando a favorire le abilità di sincronizzazione implicite. I pazienti sono in tal senso istruiti a camminare sincronizzando i passi con il tempo di un metronomo o con quello di un ritmo musicale. Nella malattia di Parkinson, il senso del ritmo interno è alterato, e la capacità di attuare compiti discriminativi di tipo temporale esplicito (stime di durata) è per questo disturbato. Lo stimolo uditivo può permettere di superare questa situazione inducendo dei segnali di feedback sensitivo/motorio in grado di ricalibrare il senso del ritmo interno. In uno studio su 20 soggetti affetti da malattia di Parkinson, l'utilizzo di un sistema interattivo (dei sensori di pressione localizzati a livello delle scarpe ed in grado di aggiustare il tempo ed il ritmo generato da un metronomo) ha evidenziato un miglioramento significativo nel cammino, restituendo una cadenza del tutto simile a quella dei soggetti normali di controllo (22). In 5 studi randomizzati e controllati, con durata media da 12 a 20 ore in periodi da 6 a 13 settimane seppur con numerosità mai superiore a 61 pazienti, i risultati hanno dimostrato come gli esercizi atti a sincronizzare il passo con la musica siano stati in grado di migliorare la cadenza, la velocità e la dinamica del passo, oltre che la qualità di vita dei pazienti (1). Una recente metanalisi su 13 studi (con 417 soggetti partecipanti affetti da malattia di Parkinson) hanno confermato che la musicoterapia basata su stimolazioni ritmiche è stata in grado di migliorare significativamente i sintomi motori dei soggetti quali la velocità e la lunghezza del passo. Minor evidenza si è dimostrata per la cadenza del passo e la flessibilità cognitiva (23). Altri studi hanno confermato come la Stimolazione Uditiva Ritmica sia in grado di migliorare la sintomatologia a tipo freezing ed i parametri del cammino quando la frequenza della stimolazione si pareggiava alla cadenza del passo preferita dal paziente (24). In definitiva, l'evidenza scientifica è solida nel confermare che la musicoterapia, praticata attraverso l'utilizzo di stimoli uditivi ritmici, sia in grado di migliorare la dinamica del cammino e la funzionalità motoria dei pazienti affetti da malattia di Parkinson con vantaggio anche nell'equilibrio (e persistenza dell'effetto nel tempo) oltre che nella riduzione del rischio di caduta o del numero delle eventuali cadute. La terapia basata sugli stimoli uditivi ritmici è risultata in grado anche di migliorare i punteggi MD-UPDRS III, con persistenza del risultato fino a sei mesi dopo il termine della terapia. La associazione della musicoterapia ha permesso anche il miglioramento dei parametri motori nei soggetti sottoposti a Deep Brain Stimulation (velocità e stabilità del passo), rispetto al gruppo non trattato (25). Gli studi suggeriscono come sia importante ottimizzare la cadenza dello stimolo uditivo nel singolo soggetto, basandosi sulla cadenza preferita dal paziente (applicando stimoli superiori del 10% della stessa), per ottenere il miglior risultato clinico. In altri studi è stato possibile dimostrare come l'impiego della musicoterapia attraverso l'utilizzo di strumenti musicali (TIMPT) fosse in grado di migliorare la fine manualità dei

soggetti affetti da malattia di Parkinson. Attraverso sessioni di esercizi bimanuali attuati con tastiere e percussioni, si è evidenziato un miglioramento nei punteggi MD-UPDRS III ed un incremento nelle abilità motorie. Ciò è stato confermato da studi neurofisiologici sui medesimi pazienti: dopo 5 settimane di terapia la connettività funzionale tra aree uditive e motorie risultava incrementata (26). L'utilizzo della musicoterapia attraverso training di applicazione al pianoforte ha dimostrato in un gruppo di 45 pazienti affetti da malattia di Parkinson rispetto ad un gruppo di controllo che non praticava la musicoterapia, un vantaggio anche su sintomi non motori quali ad esempio quelli cognitivi (valutati attraverso lo Stroop Test) (27).

• Insonnia

Una recente Cochrane review ha valutato l'effetto della musica sulla qualità del sonno in soggetti adulti affetti da insonnia (28). I 5 studi analizzati hanno confermato l'effetto benefico dell'ascolto della musica sull'efficienza del sonno (evidenza di qualità moderata), valutato attraverso la scala di Pittsburgh. La musica veniva fatta ascoltare per 25-60 minuti per un periodo dai 3 giorni alle 5 settimane. Questo dato è stato replicato da una review sistematica su RCT condotti in popolazioni adulte (soggetti di età maggiore di 60 anni). La tipologia musicale che si dimostrava più efficace era quella definita come "rilassante" rispetto a quella definita come "ritmica", e la durata ottimale del trattamento era di 4 settimane. Una recente matanalisi, che ha valutato 20 studi su pazienti affetti da insonnia primaria, ha confermato come l'utilizzo della musica fosse in grado di migliorare la qualità generale del sonno in termini di facilità all'addormentamento e alla efficienza generale del sonno (29). L'effetto positivo dell'ascolto musicale è stato dimostrato anche in pazienti ospedalizzati affetti da disturbi del sonno. I soggetti risultavano ricoverati per svariate patologie: una review sistematica ha confermato un miglioramento nella qualità del sonno nei soggetti che ascoltavano musica prima di addormentarsi (dai 30 ai 50 minuti) con un vantaggio del 27% nella efficienza del sonno stesso (30). L'effetto della musica sul sonno è stato dimostrato, in uno studio in polisonnografia su soggetti adulti, essere quello di una riduzione della fase N2 a vantaggio della fase REM, che appariva significativamente prolungata (31).

• Sclerosi multipla

Solo pochi studi sono stati in grado di valutare l'efficacia della musicoterapia sui sintomi neurologici in pazienti affetti da sclerosi multipla. In uno studio (non condotto da un terapista musicale e che ha interessato 19 soggetti, non in cieco, con una durata dell'intervento di 7 ore e mezzo suddivise in 2 settimane mirato al recupero della funzionalità della mano attraverso l'utilizzo di una tastiera) si è dimostrato come il training su una tastiera muta fosse meno efficace di quello con una tastiera udibile relativamente al miglioramento dei movimenti fini nella mano lesa (32). In un secondo studio, su un gruppo di 10 pazienti condotto da un terapista musicale, non in cieco, della durata di due settimane, si è dimostrato come la stimolazione uditiva ritmica fosse in grado di ridurre il tempo di camminata con necessità di doppio appoggio (33). La stessa metodica si è dimostrata significativamente vantaggiosa nei soggetti affetti da sclerosi multipla con disturbi motori definibili come lievi/moderati nel miglioramento della lunghezza del passo, nella cadenza e nella velocità dello stesso se abbinata alla riabilitazione motoria del cammino. Un recente studio ha confermato questi dati su un gruppo di 10 soggetti affetti da sclerosi multipla e trattati con un intervento caratterizzato da 30 minuti di esercizio su tapis-roulant della durata di 30 minuti associato alla stimolazione uditiva ritmica, tre volte a settimana per 8 settimane (a confronto di 10 soggetti trattati senza l'ausilio della RAS). Le valutazioni post-terapia hanno evidenziato variazioni significative nella velocità del cammino, nell'equilibrio e nella mobilità del gruppo che aveva utilizzato anche la RAS rispetto al gruppo di controllo (34).

• Epilessia

In uno studio randomizzato e controllato su 73 pazienti, in singolo cieco, senza ausilio di un terapista musicale, i soggetti sono stati esposti alla sonata per due pianoforti di Mozart in Re maggiore K 448 ad intervalli periodici ogni notte per un anno. Nel corso del tempo di studio, si è assistito ad una riduzione del 17% nella frequenza delle crisi nel gruppo che ascoltava musica. L'effetto è persistito per un anno successivamente al termine dello studio (35). Una metanalisi sistematica di 12 studi su adulti e pazienti pediatrici affetti da epilessia relativamente all'effetto della musica di Mozart sulla attività intercritale, ha dimostrato una buona risposta alla musica con riduzione media del 31% della attività epilettica intercritale nel periodo di ascolto musicale e del 24% al termine del periodo di ascolto nei 153 soggetti inclusi nei vari studi. In un recente studio, sono state valutate le caratteristiche encefalografiche (scariche epilettiformi) in 45 soggetti (dai 2 ai 18 anni) prima, durante e dopo l'ascolto della sonata K 448 (i primi 5 minuti del primo movimento "allegro con spirito" rispetto a musica di controllo appropriata per età). I risultati dimostrano una riduzione significativa nella frequenza delle scariche epilettiformi nel corso dell'ascolto della musica di Mozart rispetto al basale, non evidente con la musica di controllo (36). In un recente studio si è confermato che, a confronto con la sinfonia 94 in Sol maggiore di Haydn, solo la sonata di Mozart era in grado di ridurre le scariche intercritiche durante l'ascolto (Mozart: riduzione del 32%, Haydn: aumento del 12%) (37).

• Demenza

Gli effetti terapeutici della musica sulla demenza si esprimono con diverse modalità. Il processo neurodegenerativo che sottende alla patologia colpisce tipicamente determinate regioni cerebrali mentre ne risparmia altre per lunghi periodi di tempo. Ciò permette ai terapisti di stimolare ed attuare le eventuali abilità cognitive residue. Il paziente affetto da demenza di Alzheimer soffre particolarmente di un disturbo della memoria episodica: dimentica appuntamenti, dove ha riposto oggetti nella propria abitazione, chi ha incontrato il giorno prima. Tuttavia, la sua memoria procedurale (un

tipo di memoria più automatica, come andare in bicicletta una volta che lo si è imparato) è preservata fino agli ultimi stadi della malattia. Ne è un commovente esempio il video divenuto virale dell'ex prima ballerina del New York City Ballet, Marta Gonzales, colpita da una forma grave di demenza di Alzheimer, che si muove delicatamente mimando l'intera coreografia del Lago dei Cigni appena ne sente le prime note. Come proposto in un modello recente (38), entrambe le modalità di intervento musicoterapico (recettivo ovvero l'ascolto musicale oppure attivo come suonare e cantare) sono in grado di stimolare contemporaneamente numerose funzioni e regioni cerebrali, promuovendo la plasticità cerebrale nel sollecitare circuiti o funzioni cognitive alternative a quelli danneggiati o persi. La componente emotiva gioca un ruolo cruciale nel favorire l'efficacia degli interventi. Le emozioni sono parte integrante e fondamentale dell'esperienza musicale. Certe melodie sono infatti in grado di condizionare un umore positivo e di far accedere più facilmente a memorie autobiografiche significative anche in soggetti affetti da demenza. Attraverso l'ascolto musicale, pazienti con demenza di Alzheimer sono in grado di rievocare un numero di memorie autobiografiche pari a quelle riportate da individui sani di pari età (39), mentre (rispetto a soggetti sani) ne rievocano molte meno attraverso la sola visione di fotografie (40). La musica ha infatti un forte significato personale e può aiutare i pazienti a recuperare non solo la propria storia personale, ma anche il senso del sé. L'applicazione di protocolli terapeutici che abbiano tenuto in considerazione tutte le possibilità benefiche della musica sui processi neurodegenerativi hanno effettivamente mostrato incoraggianti risultati sul funzionamento cognitivo dei pazienti. Ad esempio, rispetto ad un intervento di stimolazione cognitiva standard, sedute settimanali di ascolto musicale o canto per un periodo di 10 settimane stabilizzavano o addirittura miglioravano le prestazioni cognitive di pazienti affetti da demenza in fase iniziale (41). Sebbene vi sia molta eterogeneità tra i diversi studi, la memoria e il linguaggio sono i domini cognitivi che beneficiano maggiormente degli interventi musicoterapici (42). I pazienti affetti da demenza di Alzheimer lieve ricordano meglio il materiale verbale appreso attraverso testi cantati rispetto a materiale appreso attraverso la semplice lettura (43). In modo simile, pazienti con una forma non fluente di afasia primaria progressiva, che hanno la difficoltà principale di non riuscire a pronunciare correttamente le frasi durante una conversazione, sono invece in grado di farlo cantando (44). Cantare in un coro per 12 settimane, basandosi su 4 canzoni familiari ai soggetti e sotto la guida di un professionista, si è dimostrato in grado di migliorare il controllo inibitorio in un gruppo di 31 pazienti (45). Gli effetti positivi della musicoterapia sono stati riscontrati infatti anche sui sintomi comportamentali dei pazienti affetti da demenza e sul miglioramento percepito da parte dei familiari e dei pazienti stessi. Diversi studi hanno dimostrato come l'ascolto musicale sia in grado di ridurre nei pazienti quadri di agitazione, aggressività, ansia e di aumentare di converso il tono dell'umore (46). Ciò in modo particolare se le musiche utilizzate risultavano individualizzate e consone ai gusti musicali pregressi dei pazienti. Anche l'attenzione si è dimostrata migliorata se i pazienti (27 soggetti) venivano inseriti in un gruppo di pratica musicale (Sound Training for Attention and Memory) per un periodo di 12 settimane esercitandosi in movimenti cadenzati da stimoli musicali (47). Si è anche dimostrato come la musica sia un fattore protettivo relativamente all'esordio della demenza. Diversi studi hanno stimato che lo svolgere attività musicali durante la vita (suonare uno strumento) sia associato ad un rischio ridotto di sviluppare una demenza, contribuendo ad aumentare la riserva cognitiva dell'individuo e a ritardare l'esordio dei sintomi (48).

TABELLA 2 MUSICOTERAPIA: STATO DELL'ARTE

RAS: si è dimostrata efficace nel migliorare la dinamica del cammino (velocità, cadenza e lunghezza del passo) nei soggetti affetti da malattia di Parkinson e nelle fasi subacute dell'ictus cerebrale. Sono stati altresì confermati miglioramenti nell'equilibrio, e conseguentemente nel rischio di caduta, nei soggetti parkinsoniani. Nella medesima patologia, la RAS è in grado di sostenere ed ottimizzare altre terapie quali la DBS e la motor imagery. Studi limitati, con risultati incoraggianti, sono stati prodotti nell'ambito della sclerosi multipla, Alzheimer, traumi cranici e paralisi cerebrali infantili.

MST: si è dimostrata efficace nel miglioramento dei movimenti funzionali dell'arto superiore paretico nelle fasi subacute ma anche stabilizzate post-ictus.

TIMP: si è dimostrata efficace nella riabilitazione dell'arto superiore paretico a seguito di ictus, con risultati preliminari nel recupero di funzioni motorie sia fini che estese. Recenti studi hanno esteso la applicazione anche nella malattia di Parkinson e nella paralisi cerebrale infantile.

PSE: si è dimostrata efficace nel recupero funzionale dell'arto superiore paretico post-ictus garzie ad una migliore regolazione degli schemi di attivazione muscolare.

CONCLUSIONI

La musica è in grado di indurre differenti condizioni affettive ed emotive, che variano dalla gioia alla tristezza, dalla tenerezza alla malinconia, dalla forza alla pace. Contemporaneamente, l'impatto della musica sul cervello produce l'attivazione dei sistemi motori e di aree di controllo attentivo, che non dipendono direttamente dagli schemi ritmici musicali, ma anche dalla esperienza emotiva evocata. Per queste ragioni, le pubblicazioni che trattano dei benefici della

musicoterapia sono in continua crescita, con più di 1.500 articoli e 200 reviews indicizzati su PubMed negli ultimi 25 anni, relativamente a svariate patologie comprendenti quelle neurologiche. Anche in ragione di questa espansione degli studi, si è creata una entità scientifica mirata (la NIH-Kennedy Center Sound Health per la musica e la mente) allo scopo di studiare il ruolo della musica nel favorire lo sviluppo della salute attraverso un approccio scientifico interdisciplinare. I risultati più specifici derivati dalle applicazioni della musicoterapia sono riassunti nella **TABELLA 2**. La crescita delle possibilità di utilizzo della musicoterapia come un possibile standard applicativo rende però necessaria una più rigorosa metodologia di ricerca per migliorare la qualità globale dei risultati derivati dai vari studi. Le linee guida relative agli studi che utilizzano la musicoterapia, specificano quali sono le componenti essenziali che devono essere rispettate per favorire pubblicazioni di elevata forza scientifica. In particolare, sono necessari dettagli approfonditi su: chi seleziona le tracce musicali, le fonti musicali, le metodiche di presentazione della musica (registrata o dal vivo), il materiale musicale di intervento, le strategie e le tipologie utilizzate (ascolto musicale, improvvisazione, stimolazione uditiva ritmica), la programmazione degli interventi musicali (numero di sessioni, durata e frequenza delle stesse), la presenza e la qualifica del musicoterapista, la qualità dell'intervento (metodi utilizzati per assicurarsi che il trattamento sia stato applicato come definito nel setting appropriato). Una ricerca sistematica ha valutato 187 articoli concernenti la musicoterapia allo scopo di dimostrare la qualità delle pubblicazioni relativamente agli interventi applicati su svariate patologie. I risultati hanno dimostrato che globalmente gli studi mancavano di informazioni precise sulla teoria delle applicazioni della musicoterapia, ma anche sulla qualifica dei terapeuti e sul setting operativo. A fronte di queste rilevazioni, gli studi venivano classificati come di qualità non elevata, abbassando la rilevanza e l'impatto della qualità dei lavori (49). Diviene quindi necessario elevare lo standard degli studi, per capire ed approfondire la conoscenza dei potenziali meccanismi in grado di porre la musicoterapia nelle linee guida terapeutiche di alcune patologie neurologiche. Per migliorare le strategie metodologiche atte a promuovere un linguaggio comune che rifletta una fruttuosa cooperazione interdisciplinare ed interprofessionale, è sicuramente richiesto uno sforzo applicativo con solide basi scientifiche. I prossimi studi dovranno essere ben disegnati, mirati a valutare gli effetti della musicoterapia sulla attività e sulle funzioni cerebrali, con l'obiettivo di integrare le differenti discipline nello sviluppo di una strategia globale in grado di rendere ottimale l'approccio musicoterapeutico sulle numerose patologie neurologiche.

Ringraziamenti e crediti
Questo articolo è dedicato alla mia famiglia ed a tutti quei pazienti che in questi anni mi hanno insegnato cosa significhi coraggio, resilienza e dignità.
BC ha scritto tutti i capitoli eccetto quello sulla demenza (scritto da EC e rivisto da MF).
Si ringrazia per la collaborazione la Prof. F. Agosta

Bibliografia

1) Colombo B. Is there an artistic tratment for neurological disease? The paradigm of music therapy. In Colombo B. ed "Brain and Art". Springer Nature, 2020, pag 5-18

2) Giannantoni G. I presocratici: testimonianze e frammenti. Traduzione italiana. Laterza 1986.

3) Ficino M. Opera omnia, ristampa anastatica edizione Basel 1576. Torino, Bottega D'Erasmo 1962

4) Castor Durante Gualdo. Tesoro della sanità. Mantova 1590

5) Isbrand Von Diemerbroeck. De Peste Libri.1646

6) Alvin J. Music therapy, London, John Clare, 1975

7) Davies WB. Music therapy in Victorian England. J Br Music Ther. 1988;1:10-17

8) Colombo B. Music for well-being:feed the brain. In Colombo B. ed "The musical neurons". Springer Nature, 2022, pag IX-XII

9) Gaser C et al. Brain structures differ between musicians and non-musicians. J Neurosci 2003;23(27):9240-5

10) Chatterjee D et al. Neural plasticiy: the substratum of music-based interventions in neurorehabilitation. Neurorehab 2011; 48 (2): 155-166

11) Ripolles P et al. Music supported therapy promotes motor plasticity in individuals with chronic stroke. Brain Imaging Behav 2016; 10: 1289-130

12) Thaut M et al. Neuro-biological fondations of neurologic music therapy: rhytmic entrainment and the motor system. Front Psyc 2015; 5:1185

13) Magee WL et al. Music interventions for acquired brain injury. Cochrane database Syst Rev. Issue 1: Art no:CD006787

14) Silvonen AJ et al. Music-based interventions in neurological rehabilitation. Lancet Neurol. 2017; 16: 648-60

15) Tian R. et al. RAS as an adjuvant therapy improves post-stroke motor functions of the upper extermity: a RC pilot study. Front Neurosci 14:649. doi:10.3389/fnins.2020.00649

16) Kang s et al. Patterns of enhancement in paretic shoulder kinematics after stroke with musical cueing. Sci Rep. 10.1038/s41598-020-75143-0

17) Zhang Y et al. Improvement in stroke-induced motor dysfunction by music supported therapy: a systematic review and meta-analysis. Sci Rep 2016;6:38521.https//doi.org/10.1038/srep:38521

18) Scholz DS et al. Sonification of arm movements in stroke rehabilitation: a novel approach in neurologic music therapy. Front Neurol 2016; 7:106

19) Yoo J. Et al. Therapeutic instrumental music performance to improve

upper extremity function in patients with paresis and apraxia after stroke. University of Kansas. 2018

20) Haire CM et al. Therapeutic instrumental music training and motor imagery in post-stroke upper-extremity rehabilitation: a RC pilot study. Arch Rehab Res 2021; 3, 100162

21) Altenmuller E et al. Apollo's gift: new aspects of neurologic music therapy. Prog Brain Res 2015;217:237-252

22) Hove MD et al. Interactive rhytmic auditory stimulation reinstates natural timing in gait of Parkinson's patients. Plos One. 2012.7 (3) e 32600

23) Lee H et al. Effects of music-based interventions on motor and non-motor symptoms in patients with Parkinson's Disease: a systematic review and meta-analysis. Int J Environ Res Health. 2023, 20, 1046. https://doi.org/10.3390/ijerph20021046

24) Capato TT et al. Multimodal balance training supported by RAS in Parkinson's disease: a RCT; J Park Dis. 2020, 10,333-346

25) Naro A et al. A case control pilot study on RAS assisted gait training and conventional physiotherapy in patients with Parkinson's disease submitted to DBS. Front Neurol. 2020, 11:794. doi:10.3389/fneur:202.00794.

26) Buard I. et al. Preliminary neurophysiological evidence of altered cortical activity and connectivity with neurologic music therapy in Parkinson's disease. Front Neurosci 2019, 13:105. doi 10.3389/fnins.2019.00105

27) Braun Janzen T et al. Rhytm and music-based interventions in motor rehabilitation: current evidence and future perspectives. Front Hum Neurosci 2022, doi 10.3389/frhum.2021.789467

28) Jespersen KV et al. Music for insominia in adults. Cochrane database Syst. Rev. 2015; issue 8: Art N:CD010459

29) Feng F et al. Can music improve sleep quality in adults with primary insomnia? A systematic review and network meta-analysis. Int J Nurs stud. 2018; 77:189-196

30) Kakar E et al. Music intervention for sleep quality in crtically ill and surgical patients: a meta-analysis. BMJ Open, 2021;11 (5): e042510

31) Chang ET et al. The effects of music on the sleep quality of adults with chronic insomnia using evidence from polysomnographic and self-reported analysis: a randomized controlled trial in adults with sleep disturbances. Comp Ther med. 2017;34:116-22

32) Gatti R et al. Improving hand functional use in subjects with multiple sclerosis using a musical keyboard: a randomized controlled trial. Physioter Res Int. 2015;20:100-7

33) Conklyn D et al. A home-based walking program using rhytmic auditory stimulation improves gait performance in patients with multiple sclerosis: a pilot study. Neurorehabil Neural Repair 2010; 24: 835-42

34) Impellizzeri F et al. An integrative cognitive rehabilitation using music therapy in multiple sclerosis. A pilot study. Medicine 2020;99:4 (e18866)

35) Dastgheib SS et al. The effect of Mozart's music on interictal activity in epileptic patients: systematic review and meta-analysis of the literature. Curr Neurol Neurosci Rep. 2014;14 (1). 420

36) Grylls E et al. Study of the Mozart effect in children with epileptic encephalograms. Seizure. 2018;59:77-81

37) Rektor I et al. Mozart effect in epilepsy. Why Mozart is better than Haydn?. Eur J neurol 2021; 28 (5) 1463-70

38) Brancatisano O et al. A "music, mind and Movement" program for people with dementia: initial evidence of improved cognition. Front Psyc 2019; 10:1435

39) Cuddy LL et al. Preservation of musical memory and engagement in healthy aging and Alzheimer's disease. Ann NY Acad Sci 2015; 1337: 223-231

40) Baird A et al. Characterization of music and photograph Evoked Autobiographical memories in people with Alzheimer's Disease. JAD 2018: 66:693-706

41) Sarkamo T et al. Cognitive, emotional and social benefits of regular music activities in early dementia: randomized controlle study. The Gerontologist 2014; 54:634-650

42) Moreno-Morales C et al. Music therapy in the treatment of dementia: a systematic review and meta-analysis. Front in Med 2020; 7:160

43) Moussard A et al. Learning sung lyrics aids retention in normal ageing and Alzheimer's disease. Neuropsyc Rehab 2014; 24:894-917

44) Racette a et al. Making non fluent aphasic speak: sing along!. Brain 2006;129:2571-2584

45) Pongan E et al. Can musical or painting intervention improve chronic pain, mood, QoL and cognition in patiens with mild Alzheimer disease? Evidence from a RCT. J Alzh Dis 2017. 60, 663-677. doi: 10.3233/JAD-170410

46) Lam HL et al. Effects of music therapy on patients with dementia. A systematic review. 2020;5

47) Ceccato E et al. STAM protocol in dementia: a controlled trial. Am J Alz Dis Other Dem. 2012; 27, 301-310. doi: 10.1177/1533317512452038

48) Verghese J et al. Leisure activities and the risk of dementia in the elderly. New Eng J Med 2003; 348:2508-2516

49) Robb SL et al. Reporting quality of music intervention research in healthcare: a systematic review. Compl Ther Med. 2018; 38: 24-41

idorsia

Con te, per cambiare l'insonnia

Vuoi saperne di più?

www.idorsia.com

“Scienza e passione per una mente sana”

Rita Paola Petrelli
Presidente

NEW

ITS_Comunicazione - its.it

PATENT DECLINEX® PENDING

Declinex®, per il benessere della mente

Il nuovo integratore alimentare formulato appositamente per proteggere il sistema nervoso e per supportare la condizione di deficit cognitivo. Grazie alla sua formulazione, mira a promuovere il benessere mentale, migliorare il tono dell’umore e svolgere un’azione antiossidante.

KOLINPHARMA® S.p.A., con la sua esperienza decennale nel settore della nutraceutica, in particolare nelle aree osteo-articolare e uro-ginecologica, è una PMI innovativa quotata sul mercato EGM e specializzata nella Ricerca e Sviluppo di prodotti unici e innovativi.

kolinpharma.com

SCOPRI DI PIÙ

KOLINPHARMA®
LEADER TO HEALTH

10° 2013-2023

LEADER DELLA CRESCITA 2019

LEADER DELLA CRESCITA 2023

FT 1000 Europe’s Fastest Growing Companies 2019

EURONEXT GROWTH MILAN

CERTIFICATION MANAGEMENT SYSTEM
ISO 37001:2016

ISO 9001 BUREAU VERITAS Certification

ISO 22000 BUREAU VERITAS Certification