

# L'invecchiamento cerebrale e le strategie possibili per contrastarlo



**CAM**

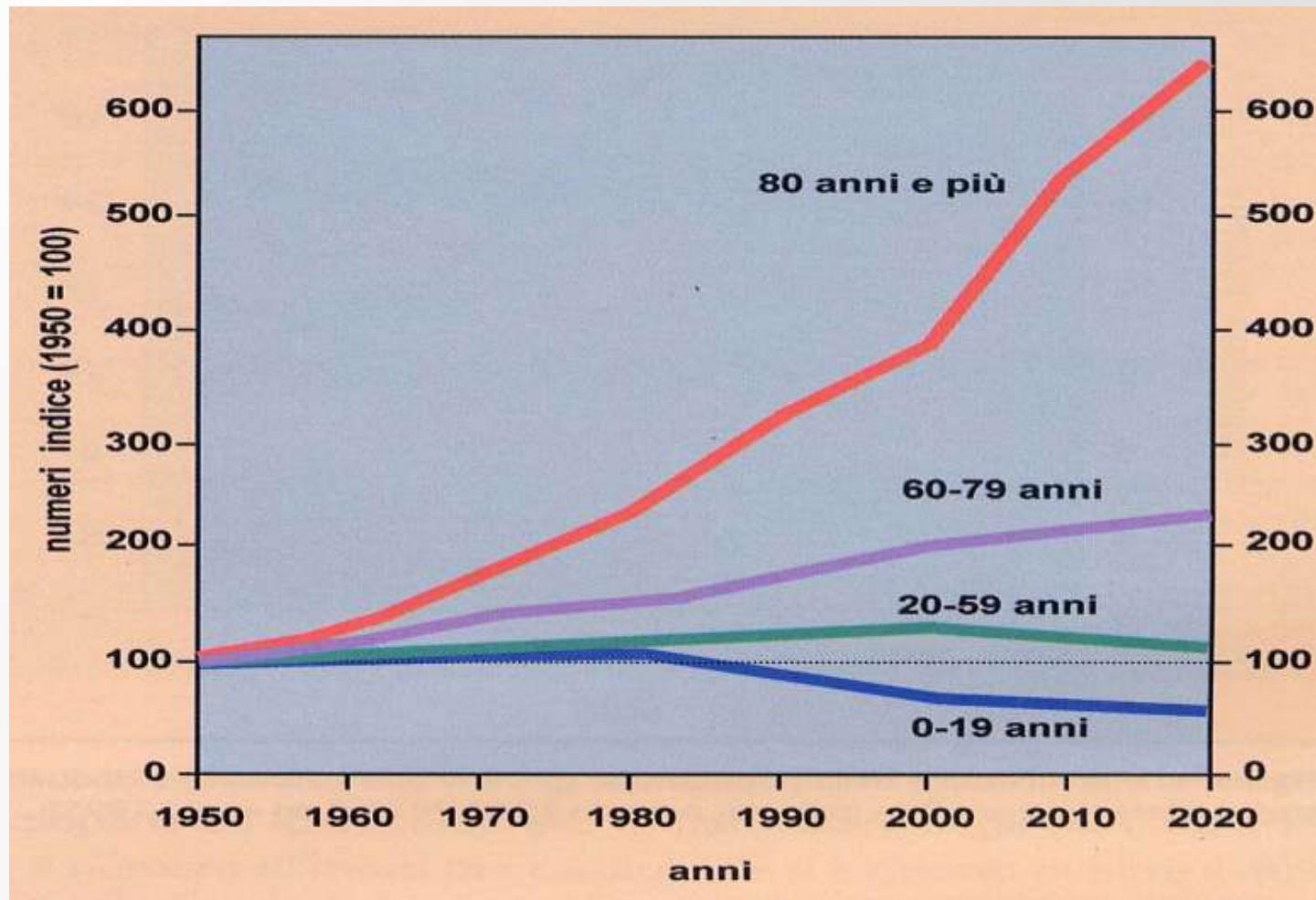
CENTRO ANALISI MONZA

Dottsa MAIRA GIRONI

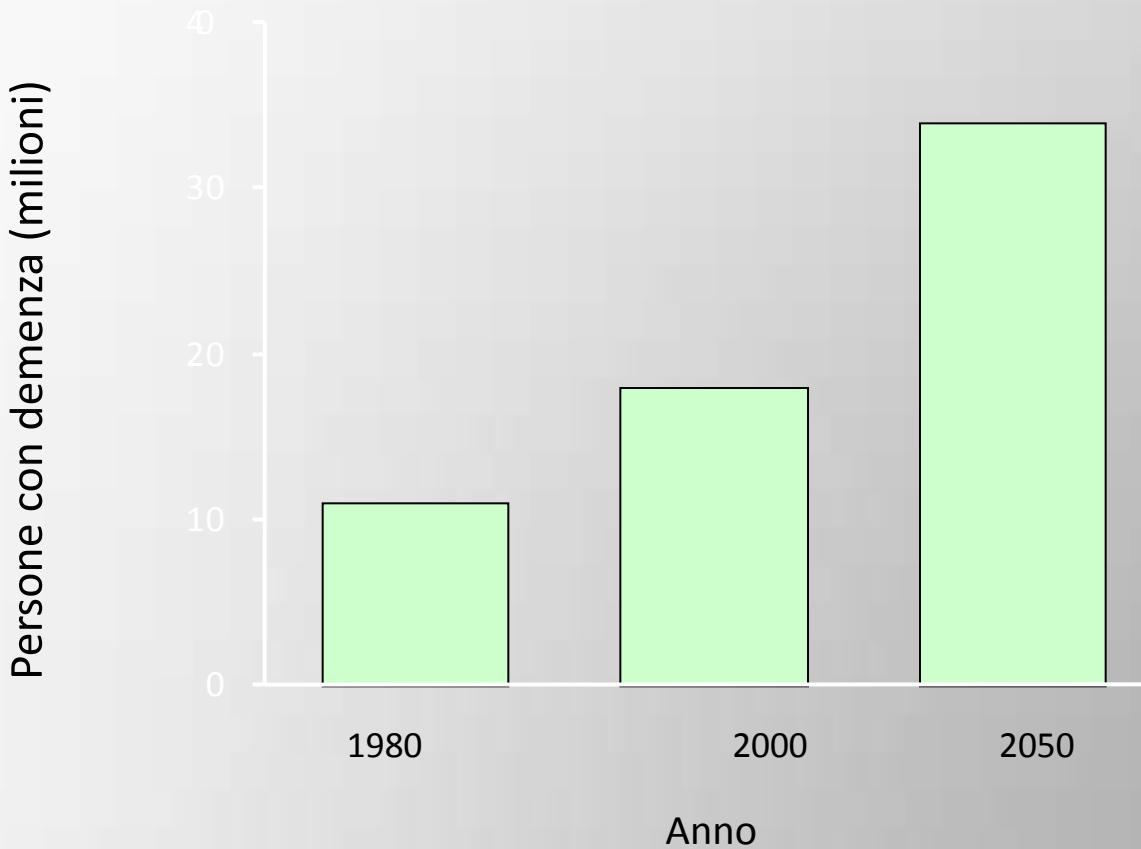
# Il mondo invecchia.....



# Evoluzione della popolazione anziana per classi d'età e tassi di demenza



# Crescita della prevalenza di demenza nel mondo





# Il cervello invecchia.....



# DISTURBI INTELLETTIVI DEL CERVELLO ANZIANO

- Declino della memoria
- Riduzione della velocità di rielaborazione dei dati, di risoluzione dei problemi
- Piccole alterazioni del comportamento: “irrigidimento”, diminuita capacità di adattamento all’ambiente

# DEMENZA

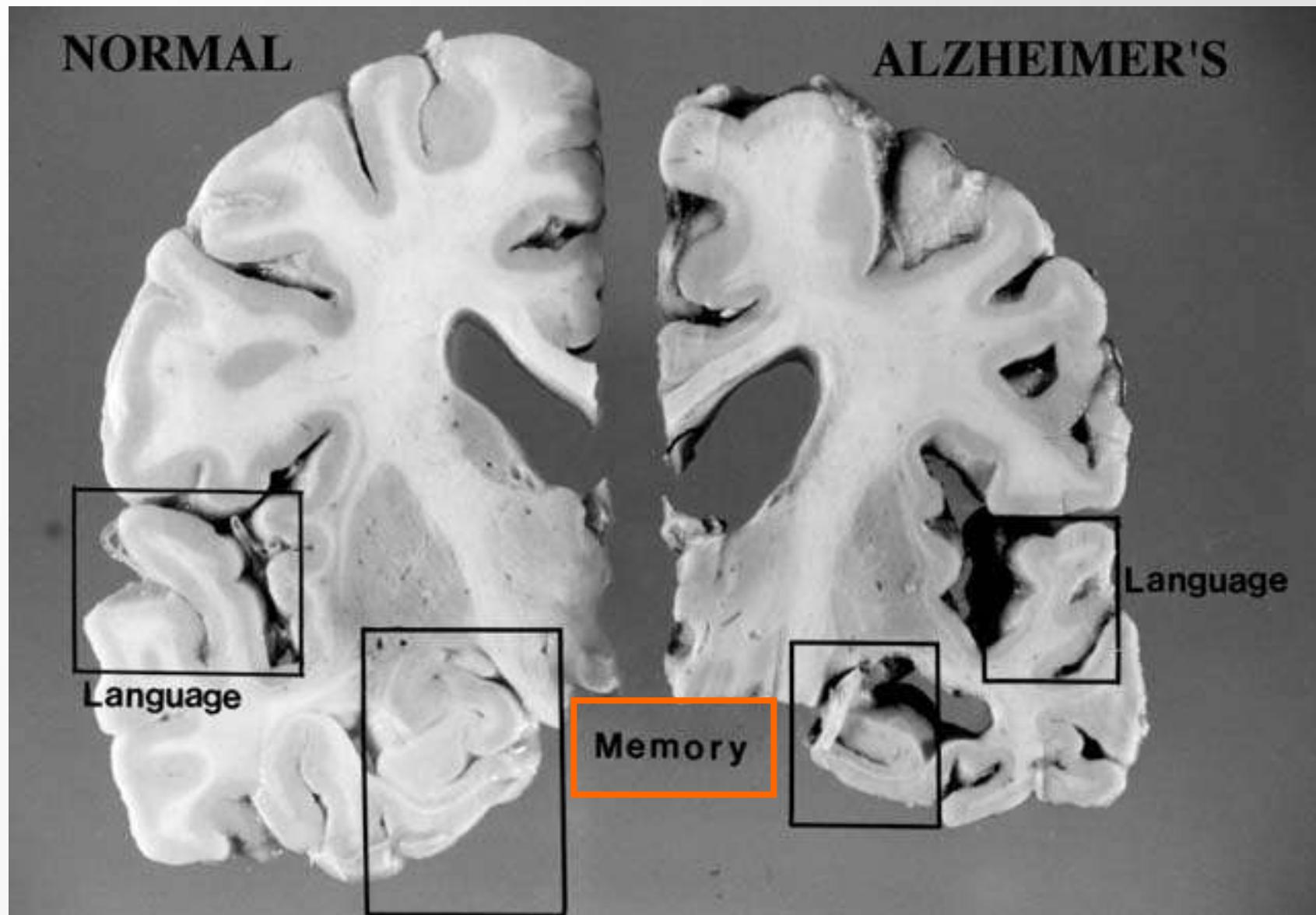
## SINDROME

- Deficit cognitivi
- Deficit comportamentali
- Disturbi somatici

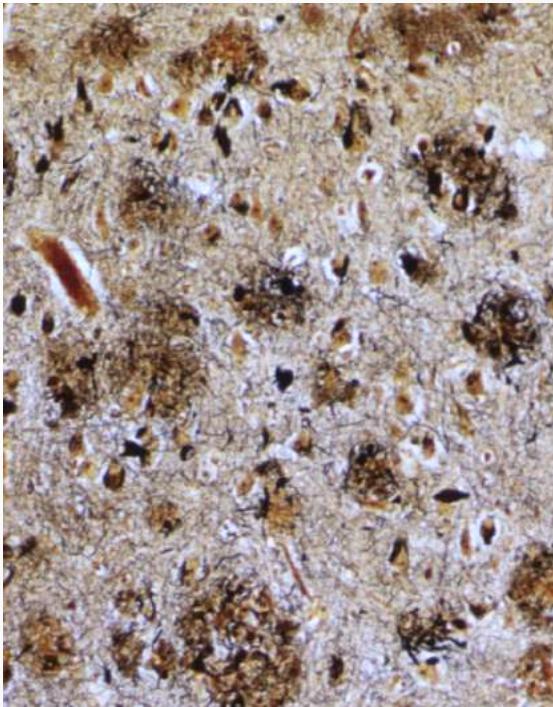


Associati ad una RIDUZIONE DELL' AUTONOMIA  
del malato ed una necessità di assistenza

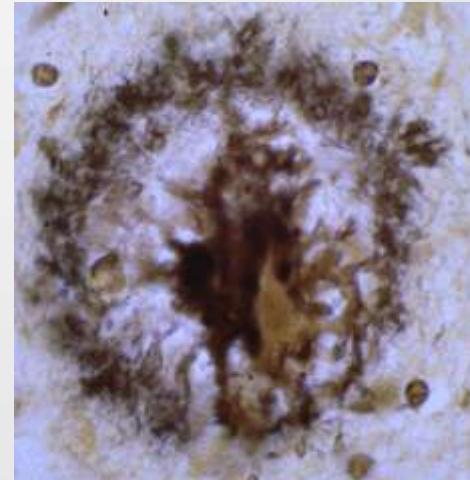
# Atrofia cerebrale nella malattia di Alzheimer



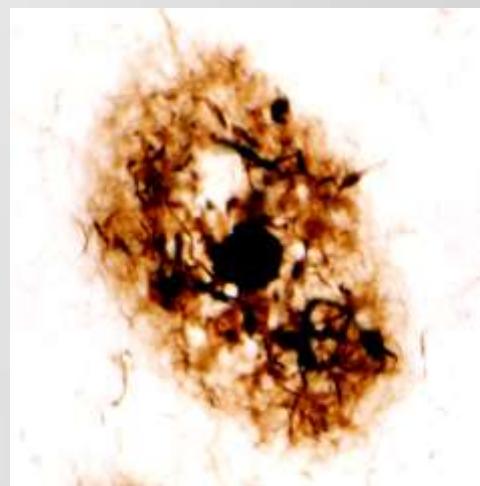
# Plaques and tangles



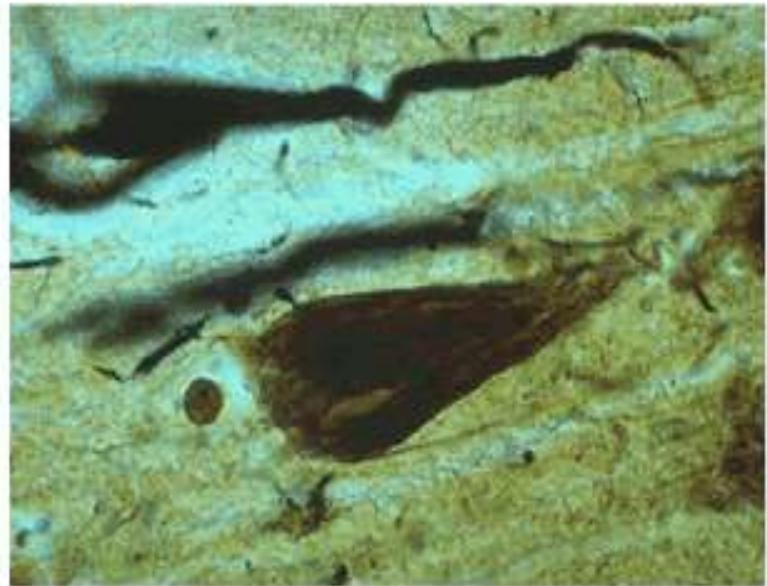
Congophilic angiopathy



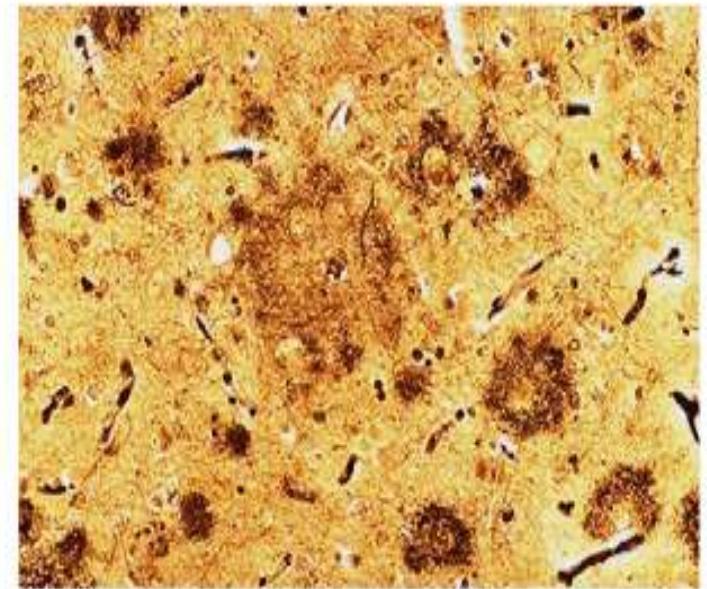
Neuritic plaque



Alterata fosforilazione proteina tau



Alterata eliminazione di APP



Neuroni contenenti grovigli  
neurofibrillari

Una placca di  $\beta$ -amloide nel tessuto  
cerebrale di un paziente con AD (post-  
mortem)



MORTE CELLULARE

**CAUSE**

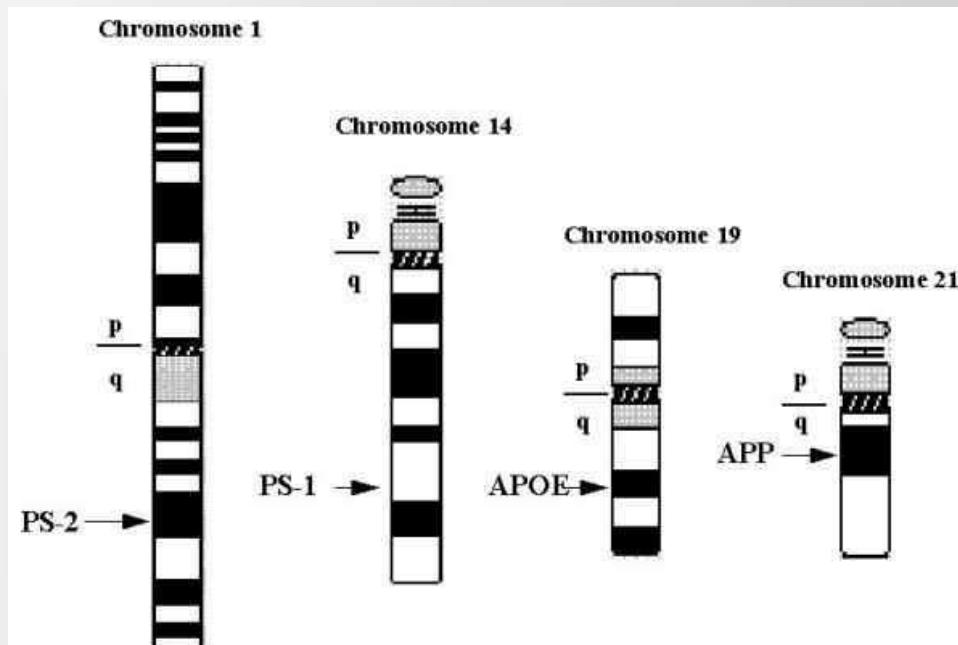
# Cause e fattori di rischio..... NON CORREGGIBILI

INVECHIAMENTO

GENETICA

< 5% forme mendeliane (esordio < 60 aa), presenilina 1, 2 e APP

Isoforme APOE: aumentano il rischio, ma...portatori non affetti



# Cause e fattori di rischio..... CORREGGIBILI

Fattori di rischio VASCOLARI: ipertensione, diabete, obesità, IMA, ipercolesterolemia

**STRESS OSSIDATIVO ed INFIAMMAZIONE**

BASSA SCOLARITA', deprivazione di stimoli cognitivi

Disturbi del SONNO, disturbi dell' umore

Sollecitazione a STRESS CRONICO: glucocorticoidi

## Fattori protettivi:

- Scolarità
- Attività fisica
- Attività mentali stimolanti
- Relazioni sociali
- Alimentazione



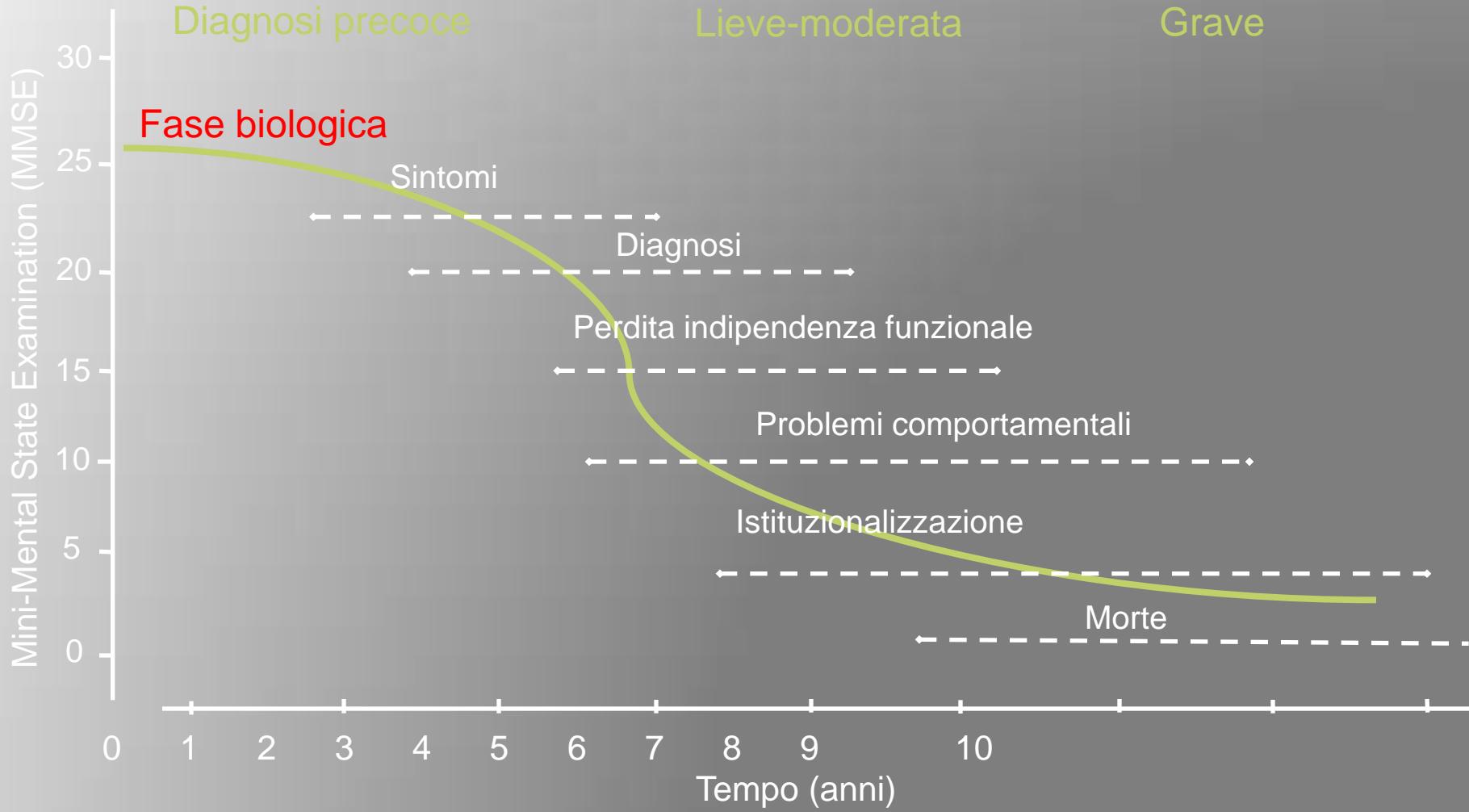


Si può prevenire  
la demenza ?

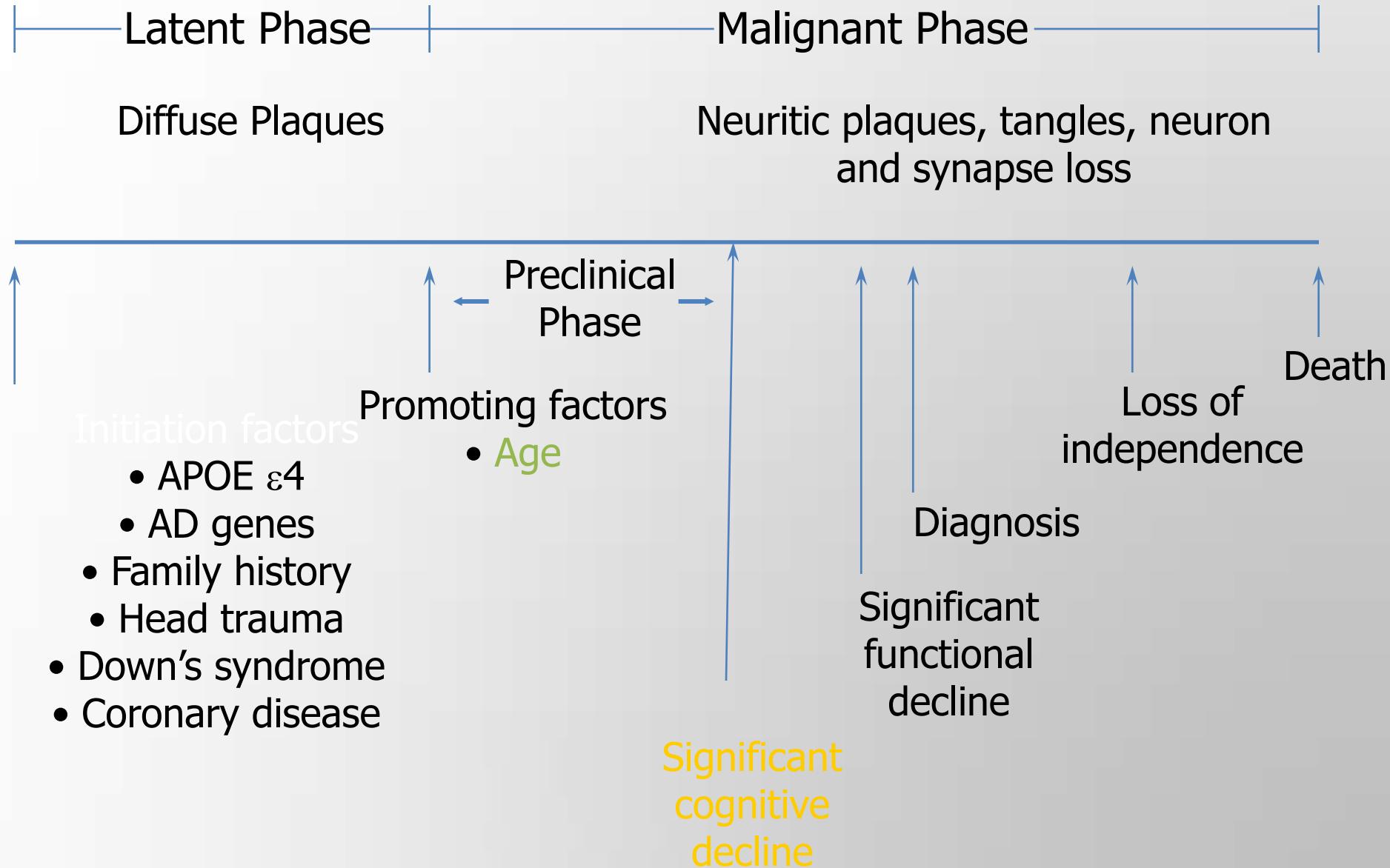
Come?



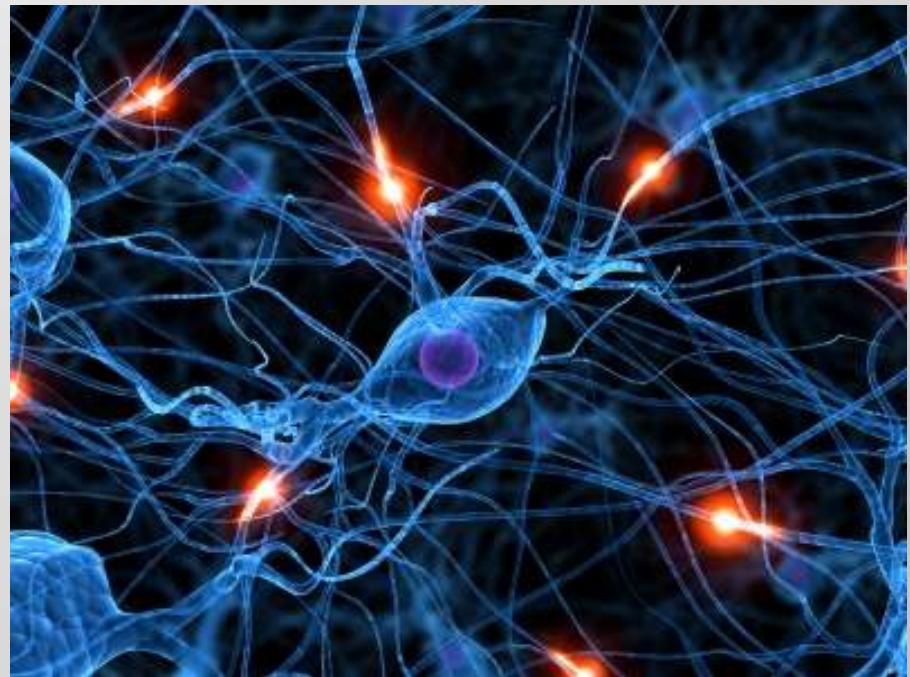
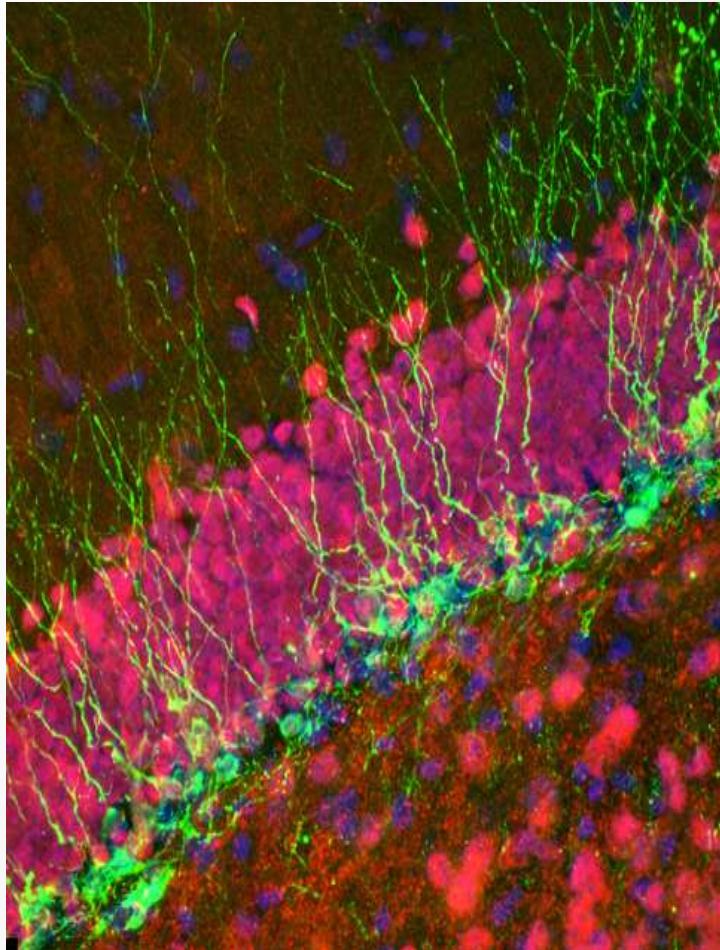
# Storia naturale della malattia



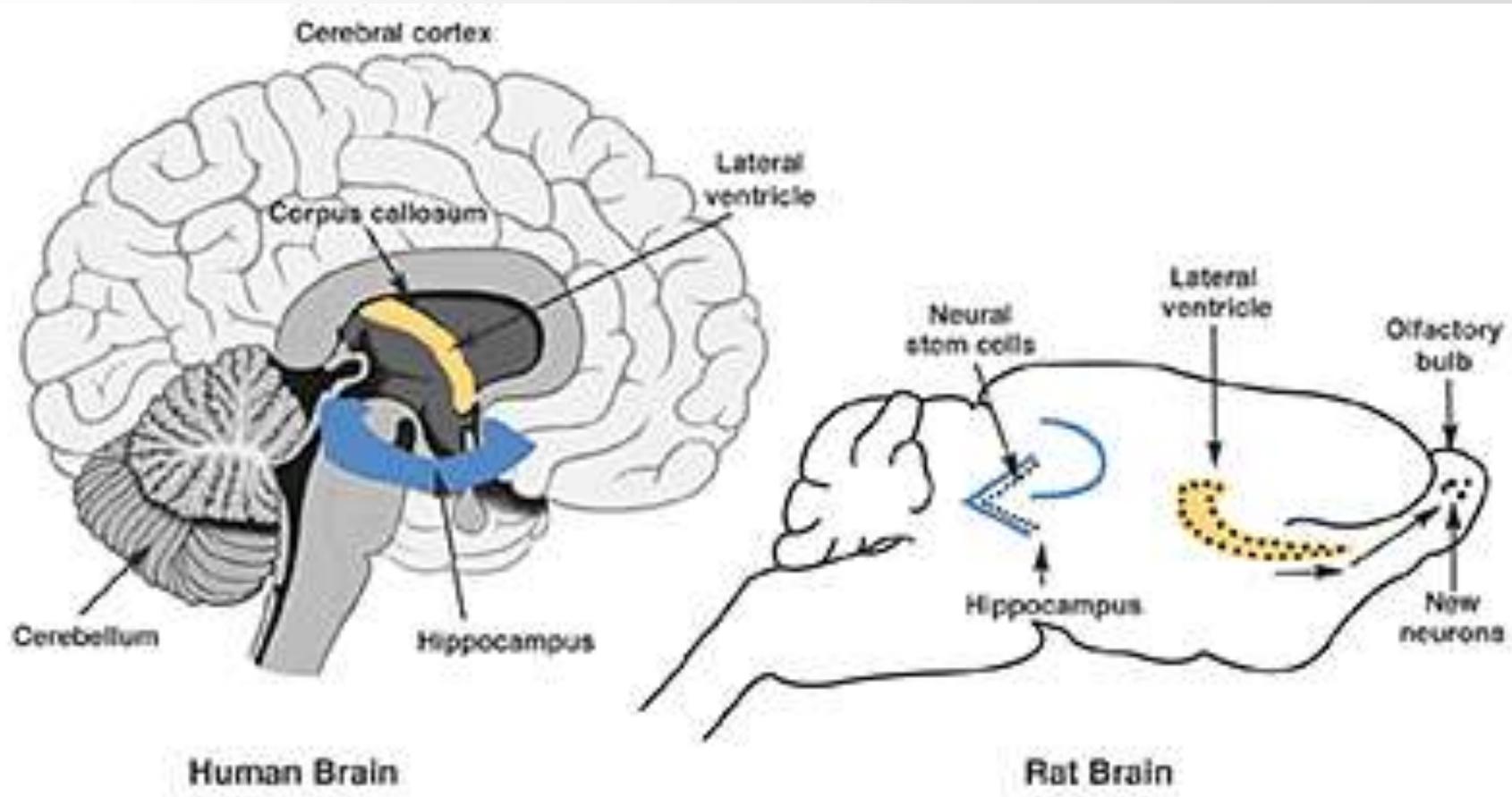
# Chronic Disease Model of AD

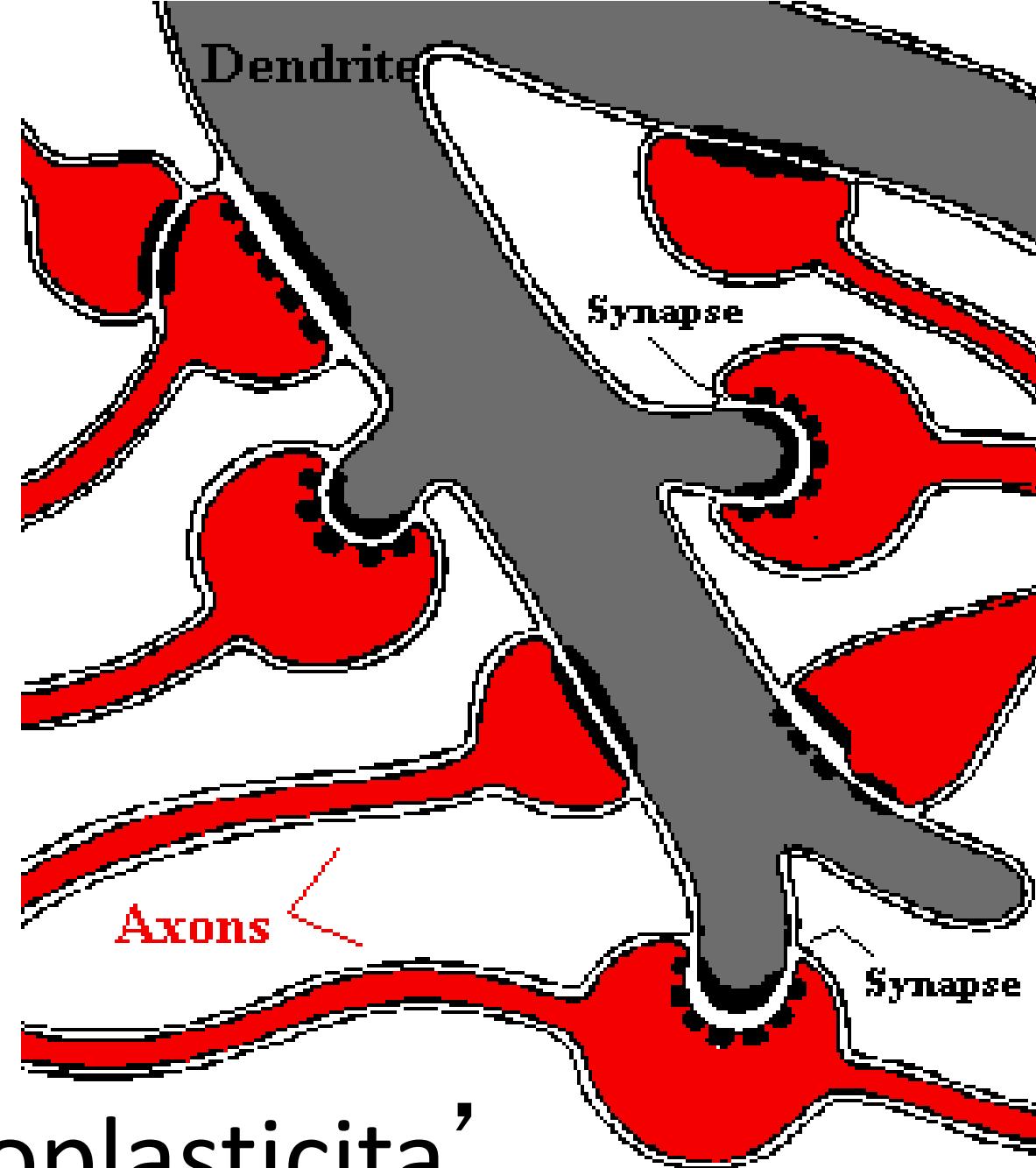


# Neurogenesi e neuroplasticita'



# Aree di neurogenesi

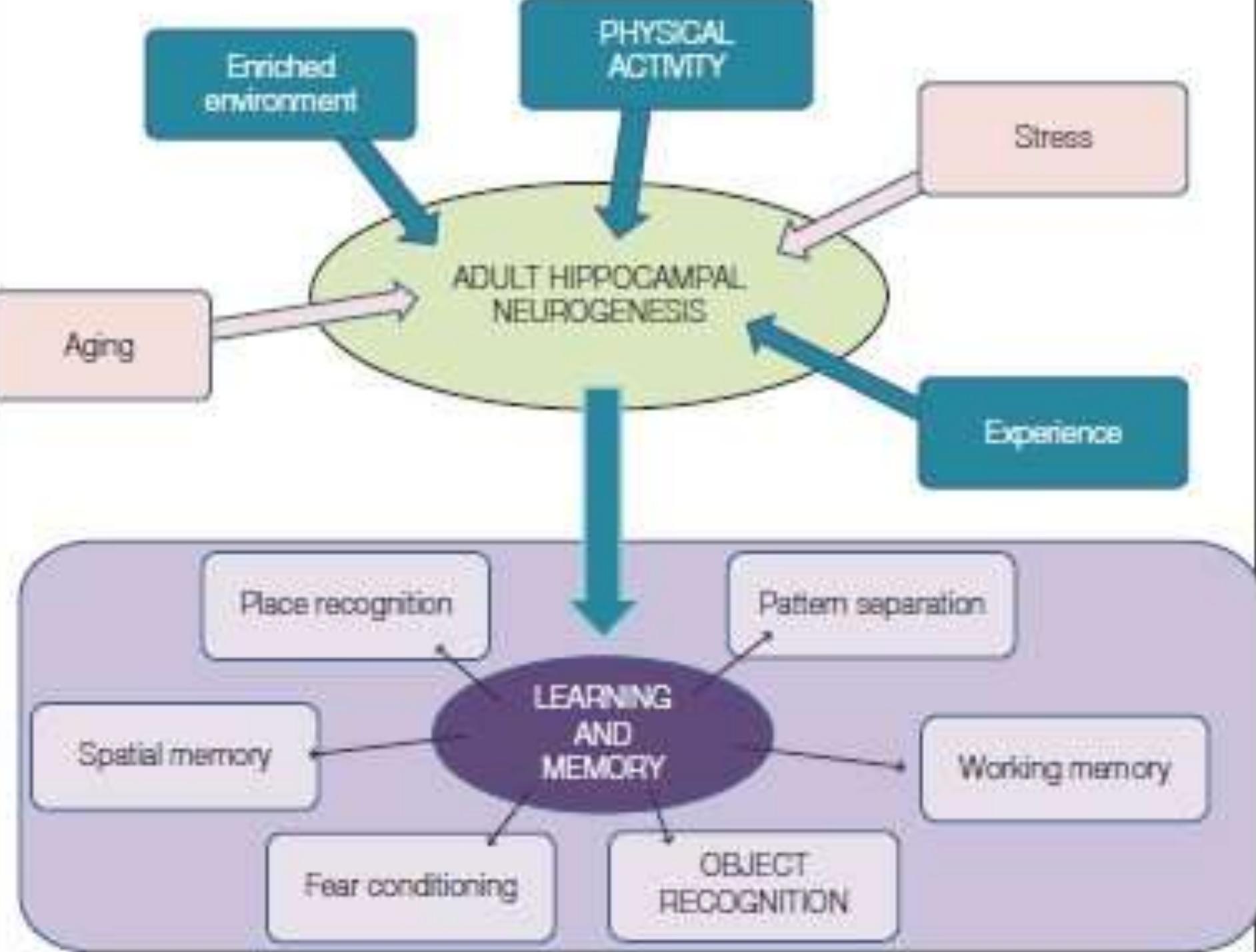




neuroplasticita'

# Nuove sinapsi

The human brain contains trillions of neuronal connections, called synapses, whose pattern of activity controls all our cognitive functions. These synaptic connections are dynamic and constantly changing in their strength and properties, and this process of synaptic plasticity is essential for learning and memory. Alterations in synaptic plasticity mechanisms are thought to be responsible for multiple cognitive deficits, such as autism, Alzheimer's disease, and several forms of mental retardation. In this study, we show that synapses can be made more plastic using a small protein fragment (peptide) derived from a neuronal protein involved in cell-to-cell communication. This peptide (FGL) initiates a cascade of events inside the neuron that results in the facilitation of synaptic plasticity. Specifically, we find that FGL triggers delivery of a specific type of glutamate receptor (AMPA receptors) to synapses in a region of the brain called the hippocampus, which is known to be involved in multiple forms of learning and memory. Importantly, when this peptide was administered to rats, their ability to learn and retain spatial information was enhanced. Therefore, this work demonstrates that cognitive function can be improved pharmacologically in adult animals by enhancing the plasticity of synaptic connections in the brain.



# Stimolazione cognitiva



## Single Enrichment Variables Differentially Reduce Age-Related Memory Decline in Female Mice

Lauren L. Harburger, Chinonyere K. Nzerem, and Karyn M. Frick  
Yale University



Il declino mnesico associato all'età è ridotto dalle stimolazioni ambientali



Figure 1. Photographs of enrichment housing conditions.

# → W The effect of social networks on the relation between Alzheimer's disease pathology and level of cognitive function in old people: a longitudinal cohort study

David A Bennett, Julie A Schneider, Yuxiao Tang, Steven E Arnold, Robert S Wilson

Lancet Neurol 2006; 5: 406-12

Published Online

April 4, 2006

DOI:10.1016/S1474-4422(06)

70417-3

## Summary

**Background** Few data are available about how social networks reduce the risk of cognitive impairment in old age. We aimed to measure this effect using data from a large, longitudinal, epidemiological clinicopathological study.

**Methods** 89 elderly people without known dementia participating in the Rush Memory and Aging Project underwent annual clinical evaluation. Brain autopsy was done at the time of death. Social network data were obtained by structured interview. Cognitive function tests were Z scored and averaged to yield a global and specific measure of cognitive function. Alzheimer's disease pathology was quantified as a global measure based on modified Bielschowsky silver stain. Amyloid load and the density of paired helical filament tau tangles were also quantified with antibody-specific immunostains. We used linear regression to examine the relation of disease pathology scores and social

Cognitive function HIGHER for patients with larger Social network size

activities, depressive symptoms, or number of chronic diseases.

**Interpretation** These findings suggest that social networks modify the relation of some measures of Alzheimer's disease pathology to level of cognitive function.

Correspondence to:  
Dr David A Bennett, Rush  
Alzheimer's Disease Center, Rush  
University Medical Center, 600 S  
Paulina, Suite 1028, Chicago,

# Participation in Cognitively Stimulating Activities and Risk of Incident Alzheimer Disease

Robert S. Wilson, PhD

Carlos F. Mendes de Leon, PhD

Lisa L. Barnes, PhD

Julie A. Schneider, MD

Julia L. Bienias, ScD

Denis A. Evans, MD

David A. Bennett, MD

**Context** Frequent participation in cognitively stimulating activities has been hypothesized to reduce risk of Alzheimer disease (AD), but prospective data regarding an association are lacking.

**Objective** To test the hypothesis that frequent participation in cognitive activities is associated with a reduced risk of AD.

**Design** Longitudinal cohort study with baseline evaluations performed between January 1994 and July 2001 and mean follow-up of 4.5 years.

**Participants and Setting** A total of 801 older Catholic nuns, priests, and brothers without dementia at enrollment, recruited from 40 groups across the United States. At baseline, they rated frequency of participation in common cognitive activities (eg, reading a newspaper), from which a previously validated composite measure of cognitive activity frequency was derived.

**Main Outcome Measures** Clinical diagnosis of AD by a board-certified neurologist using National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke/Alzheimer's Disease and Related Disorders Association criteria and change in global and specific measures of cognitive function, compared by cognitive activity score at baseline.

**Results** Baseline scores on the composite measure of cognitive activity ranged from 1.57 to 4.71 (mean, 3.57; SD, 0.55), with higher scores indicating more frequent activity. During an average of 4.5 years of follow-up, 111 persons developed AD. In a proportional hazards model that controlled for age, sex, and education, a 1-point increase

**A**LZHEIMER DISEASE (AD) IS THE leading cause of dementia in older persons, but few risk factors for the disease have been identified. Frequent participation in cognitively stimulating activities has been hypothesized to reduce risk of AD,<sup>1-3</sup> but this hypothesis has not been tested prospectively in longitudinal studies of incident disease. Support for the hypothesis now comes mainly from retrospec-

Gli stimoli cognitivi riducono l' evoluzione in AD ad un f.u.di 5 anni  
Studio condotto su 800 soggetti di oltre 65 anni

# ATTIVITA' FISICA



# Exercise Plus Behavioral Management in Patients With Alzheimer Disease

## A Randomized Controlled Trial

Linda Teri, PhD

Laura E. Gibbons, PhD

Susan M. McCurry, PhD

Rebecca G. Logsdon, PhD

David M. Buchner, MD

William E. Barlow, PhD

Walter A. Kukull, PhD

Andrea Z. LaCroix, PhD

Wayne McCormick, MD, MPH

Eric B. Larson, MD, MPH

IT IS WELL-KNOWN THAT ALZHEIMER disease adversely affects cognitive, emotional, and behavioral functioning.<sup>1</sup> Less well-known are the deleterious effects of Alzheimer disease on

**Context** Exercise training for patients with Alzheimer disease combined with teaching caregivers how to manage behavioral problems may help decrease the frailty and behavioral impairment that are often prevalent in patients with Alzheimer disease.

**Objective** To determine whether a home-based exercise program combined with caregiver training in behavioral management techniques would reduce functional dependence and delay institutionalization among patients with Alzheimer disease.

**Design, Setting, and Patients** Randomized controlled trial of 153 community-dwelling patients meeting National Institute of Neurological and Communicative Diseases and Stroke/Alzheimer Disease and Related Disorders Association criteria for Alzheimer disease, conducted between June 1994 and April 1999.

**Interventions** Patient-caregiver dyads were randomly assigned to the combined exercise and caregiver training program, Reducing Disability in Alzheimer Disease (RDAD), or to routine medical care (RMC). The RDAD program was conducted in the patients' home over 3 months.

**Main Outcome Measures** Physical health and function (36-item Short-Form Health Survey's SF-36 physical functioning and physical role functioning subscales and Sickness Impact Profile's Mobility subscale), and affective status (Hamilton Depression Rating Scale and Cornell Depression Scale for Depression in Dementia).

## Migliora le performances cognitive, riduce il disturbi dell' umore Riduce il rischio di istituzionalizzazione

mass has also been associated with loss of independence.<sup>9</sup> Consequently, improved physical conditioning for patients with Alzheimer disease may extend their independent mobility and enhance their quality of life despite progression of the disease.

ton Depression Rating Scale (mean difference, 2.21; 95% CI, 0.22-4.20;  $P=.04$ ) and maintained that improvement at 24 months (mean difference, 2.14; 95% CI, 0.14-4.17;  $P=.04$ ).

**Conclusion** Exercise training combined with teaching caregivers behavioral management techniques improved physical health and depression in patients with Alzheimer disease.



## The beneficial effects of physical activity on impaired adult neurogenesis and cognitive performance

**Pauline Lafaille<sup>1,2\*</sup>, Oliver Losko<sup>2</sup>, Petra Wahle<sup>2†</sup> and Rolf Haumann<sup>2‡</sup>**

<sup>1</sup> Laboratory of Nutrition and Integrative Neurobiology, Université de Bordeaux-Faculté de Médecine, France

<sup>2</sup> Faculty for Chemistry and Biochemistry, Department of Molecular Neurobiochemistry, Ruhr-University Bochum, Germany

<sup>†</sup> Faculty of Biology and Biotechnology, Department of Developmental Neurobiology, Ruhr-University Bochum, Germany

Neurogenesis occurs in two neurogenic zones in the adult brain: new neurons are born at the subventricular zone of the lateral ventricles and then migrate to the olfactory bulb, and at the

L' Esercizio fisico migliora le alterazioni cognitive, attraverso  
ripristino della NEUROGENESI

Here we review how hippocampal neurogenesis can be regulated by environmental factors and the possible role of the newly generated cells in learning and memory.

**Keywords:** Run, exercise, BDNF, object recognition, learning, memory

# COME agiscono attività fisica e stimolazione cognitiva

frontiers in  
NEUROSCIENCE

FOCUS REVIEW  
published: 03 December 2010  
doi: 10.3389/fnbeh.2010.00150

## Why and how physical activity promotes experience-induced brain plasticity

Gerd Kempermann<sup>1,2\*</sup>, Klaus Faber<sup>1,2</sup>, Dan Ehninger<sup>2</sup>, Harish Babu<sup>4</sup>,  
Perla Leal-Gómez<sup>3</sup>, Alexander Gantchev<sup>2</sup> and Susanne A. Wolf<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Center for Regenerative Therapies Dresden, German Research Foundation Dresden, Germany

<sup>2</sup> German Center for Neurodegenerative Diseases, Dresden, Germany

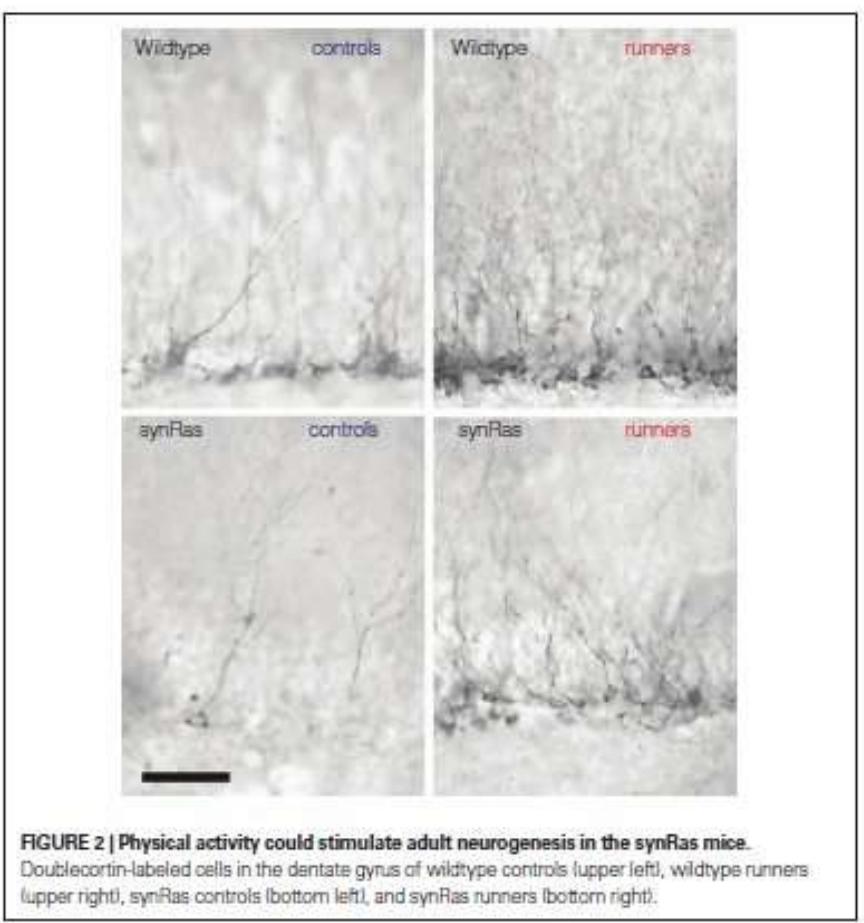
<sup>3</sup> German Center for Neurodegenerative Diseases, Bonn, Germany

<sup>4</sup> Department of Neurosurgery, Stanford University, Stanford, CA, USA

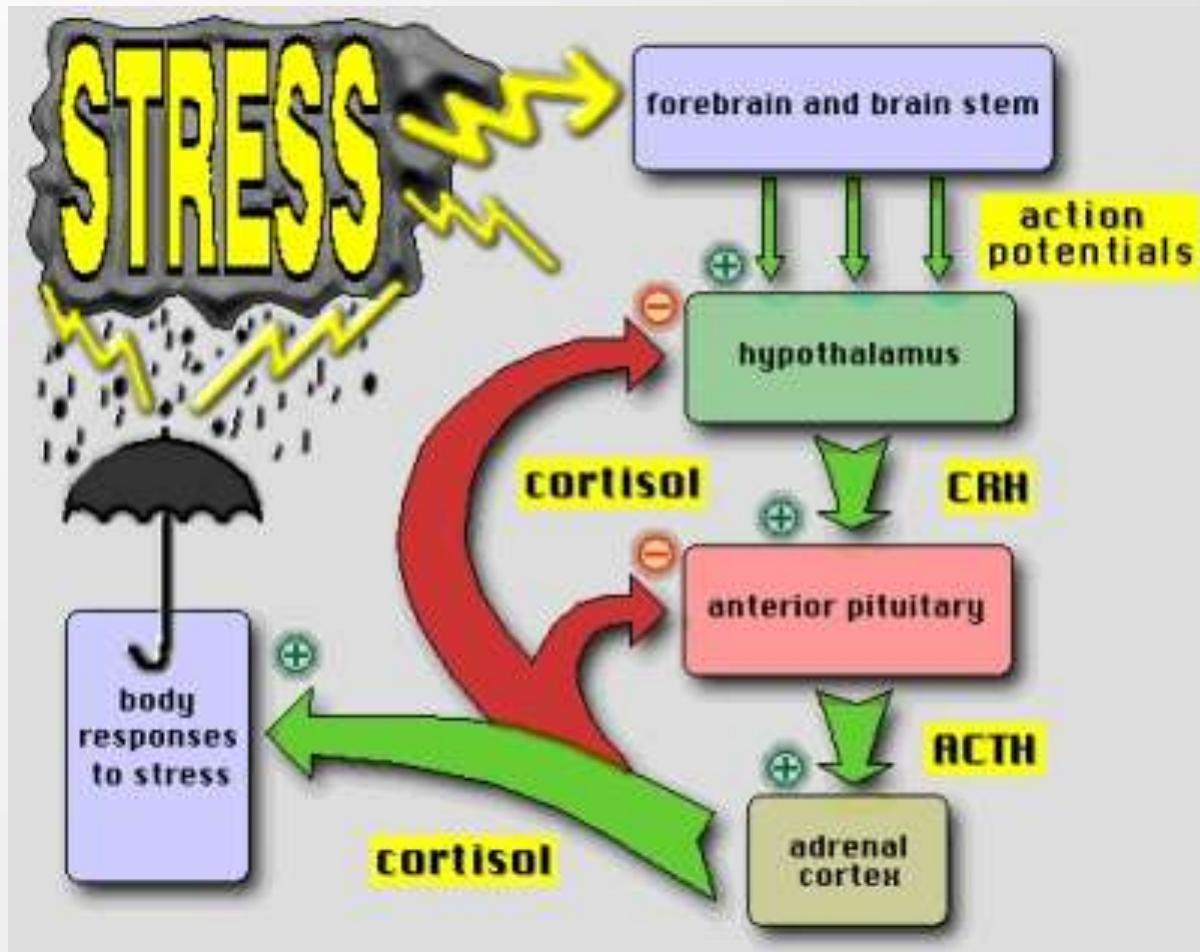
<sup>\*</sup> Department of Cell and Neurobiology Institute of Anatomy, University Zürich, Zürich, Switzerland

Adult hippocampal neurogenesis is an unusual case of brain plasticity, since new neurons (and not just mautnes and synapses) are added to the network in an activity-dependent way. At the behavioral level the plasticity-inducing stimuli include both physical and cognitive activity. In reductionistic animal studies these types of activity can be studied separately in paradigms like voluntary wheel running and environmental enrichment. In both of these, adult neurogenesis is increased but the net effect is primarily due to different mechanisms at the cellular level. Locomotion appears to stimulate the precursor cells, from which adult neurogenesis originates, to increased proliferation and maintenance over time, whereas environmental enrichment, as well as learning, predominantly promotes survival of immature neurons, that is the progeny of the proliferating precursor cells. Surprisingly, these effects are additive: boosting the potential for adult neurogenesis by physical activity increases the recruitment of cells following cognitive stimulation in an enriched environment. Why is that? We argue that locomotion actually serves as an intrinsic feedback mechanism, signaling to the brain, including its neural precursor cells, increasing the likelihood of cognitive challenges. In the wild (other than in front of a TV), no separation of physical and cognitive activity occurs. Physical activity might thus be much more than a generally healthy garnish to leading "an active life" but an evolutionarily fundamental aspect of "activity," which is needed to provide the brain and its systems of plastic adaptation with the appropriate regulatory input and feedback.

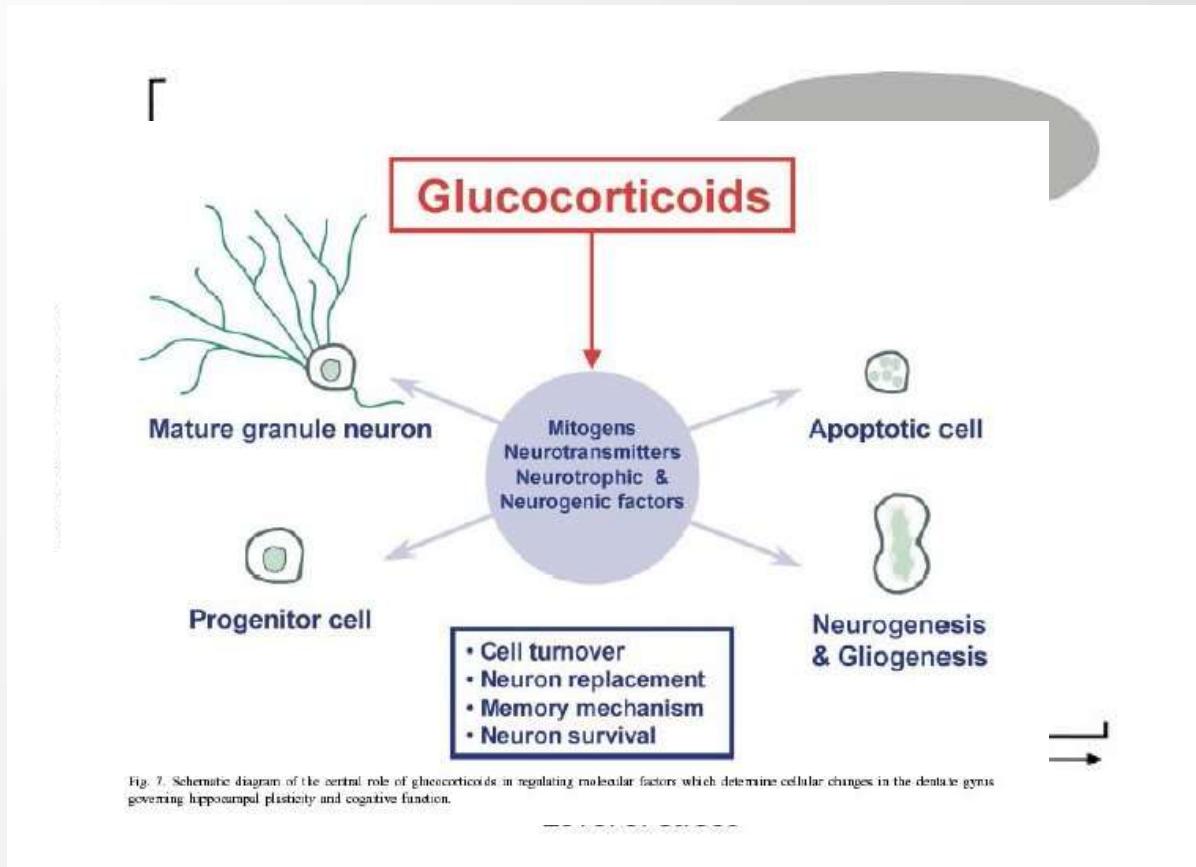
Keywords: acetate, hippocampus, mouse, learning, evolution



# INIBITORI della neurogenesi: lo stress psico-fisico



# Controllo dello stress



# SONNO



# **FUNZIONI DEL SONNO**

## ***IMPORTANZA:***

funzione vitale, assicura un' ottimizzazione dei processi di adattamento dell' individuo all' ambiente esterno

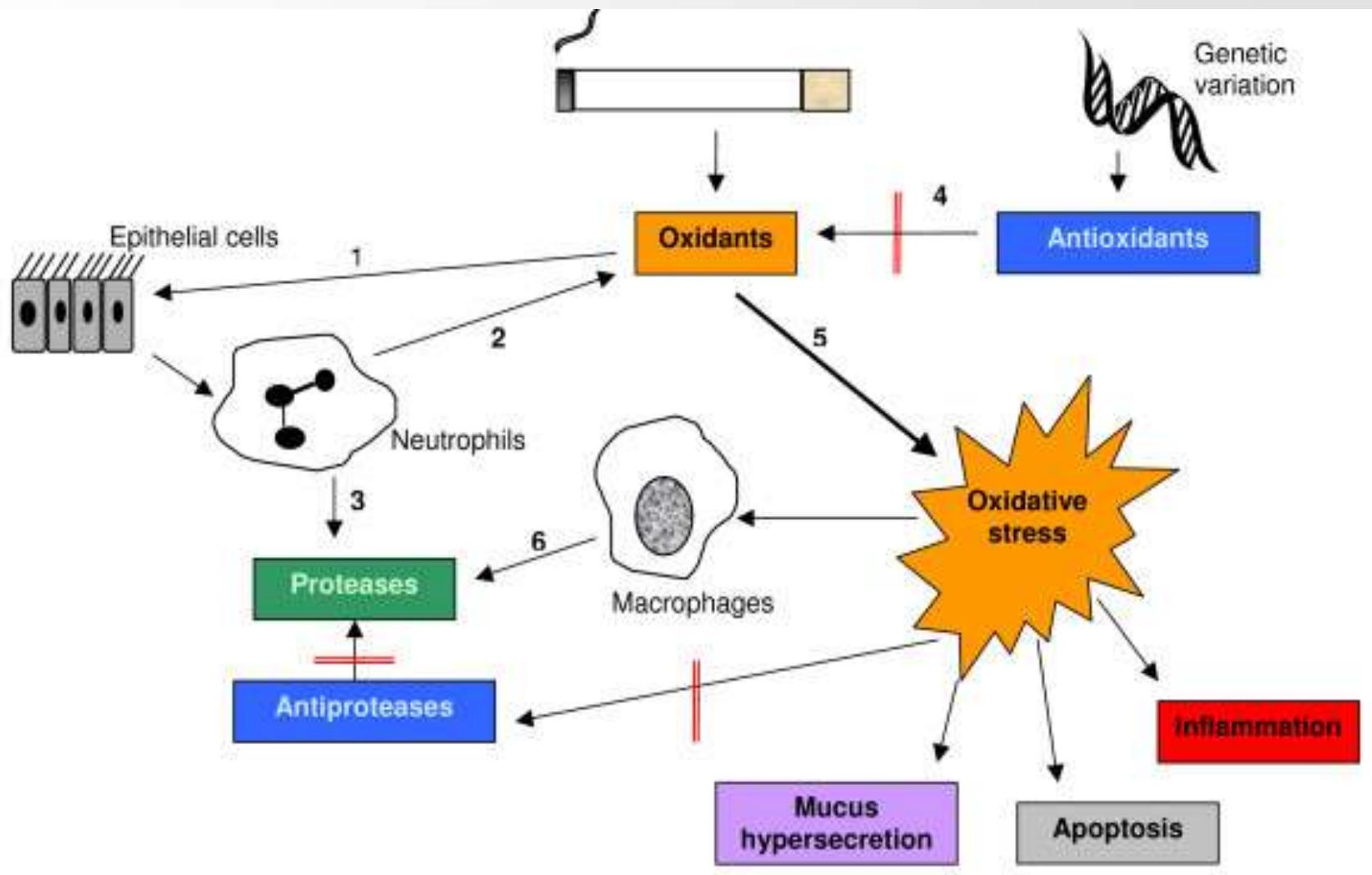
Sfera neurovegetativa : pressione, termoregolazione

Sfera emotiva: controllo cortisolemia (ansia),  
neurotrasmettitori

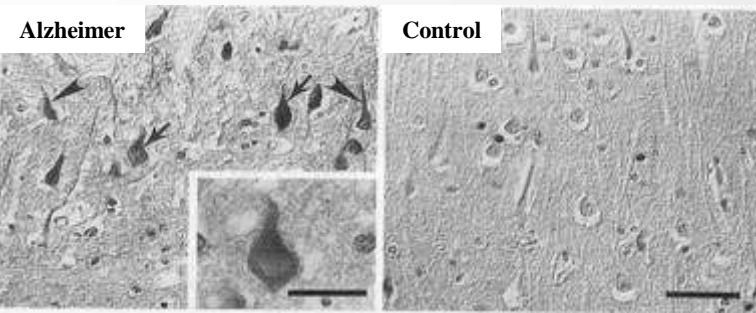
Funzionalità cognitiva: memoria

Deprivazione cronica di sonno → morte

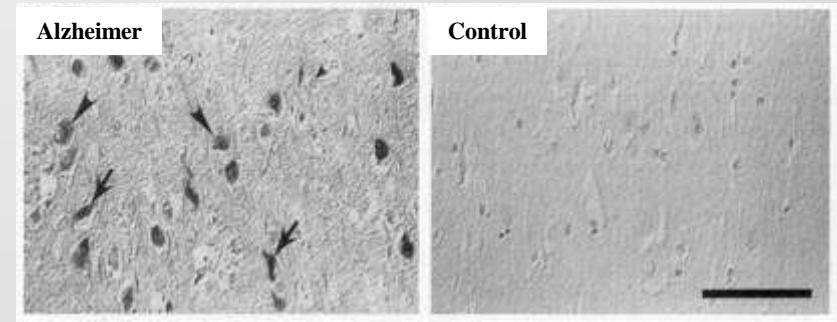
# Controllo dello stress ossidativo



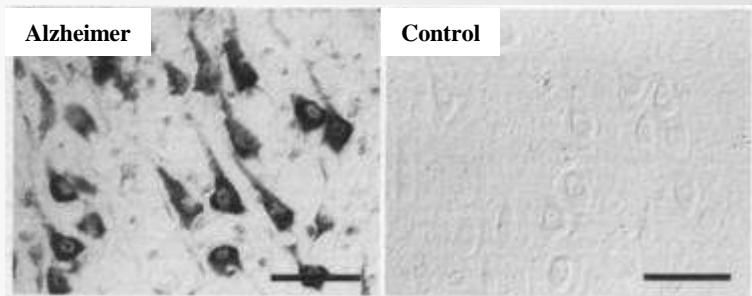
# Oxidative Modifications Affect All Cellular Macromolecules



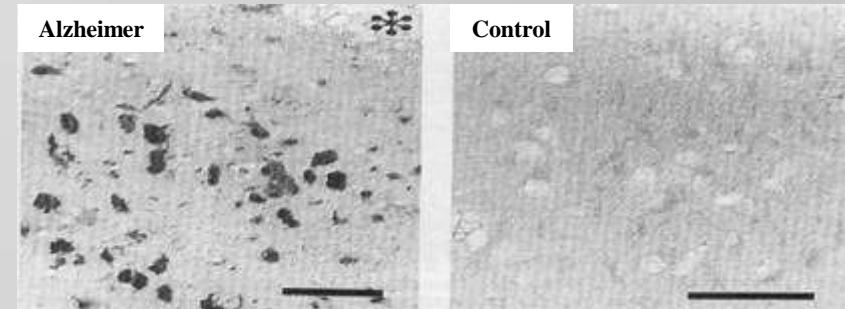
Lipid Peroxidation/Protein Adduction  
(4-HNE)



Protein Oxidation (Free Carbonyl Groups)



Nucleic Acids (8-OH-Guanosine)



Glycoxidation (Carboxymethyllysine)

# STRESS OSSIDATIVO

## Oxidative Imbalance in Different Neurodegenerative Diseases with Memory Impairment

M. Gironi<sup>a,c</sup> A. Bianchi<sup>a</sup> A. Russo<sup>a</sup> M. Alberoni<sup>a</sup> L. Ceresa<sup>a</sup> A. Angelini<sup>c</sup>  
C. Cursano<sup>c</sup> F. Mariani<sup>c</sup> R. Nemni<sup>a</sup> C. Kullmann<sup>c</sup> E. Farina<sup>a</sup>  
F. Martinelli Boneschi<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Don Carlo Gnocchi Foundation, Santa Maria Nascente Clinical Research Center, and <sup>b</sup>Institute of Experimental Neurology (INSPE), Division of Neuroscience, Scientific Institute Ospedale San Raffaele, Milan, and <sup>c</sup>CAM, Polydiagnostic Center, Monza, Italy

### Key Words

Oxidative stress • Antioxidant • Mild cognitive impairment • Parkinson's disease • Alzheimer's disease • Vascular risk factors

### Abstract

**Background:** Byproducts of lipid peroxidation could play a role in the pathogenesis of neurodegenerative diseases (ND). In this study we have designed a study aiming to evaluate the oxidative and antioxidant markers in different forms of ND.

**Methods:** Serum levels of malondialdehyde (MDA), the total, oxidized and reduced glutathione (GStot, GSSG and GSH) and total plasma antioxidant capacity (PAO), anti-oxidized low density lipoprotein (AO-LDL) and total antioxidant power (TAP) were measured in patients affected by AD, mild cognitive impairment (MCI), Lewy bodies and Parkinson's disease (n = 66) versus healthy controls (HC; n = 62), and a comparison between the two groups was also performed. A logistic regression model was implemented

rithm model for predicting the risk of developing a neurodegenerative disorder. **Results:** The comparison between the memory deficit (MD) group and HC showed a significant difference for MDA (MD:  $6.3 \pm 2.8 \mu\text{M}$ ; HC:  $9.1 \pm 4.9 \mu\text{M}$ ),

Studiati 66 pazienti dementi e dimostrata diversa espressione di sostanze ossidanti o antiossidanti rispetto ai 62 controlli: ridotti livelli di MDA e di GSH e aumentati livelli di PAO. Inoltre DEPRESSIONE confermato f di rischio

# alimentazione



# alimentazione

- Dieta mediterranea: vit B12 e ac folico rid omocisteina (potente ossidante), vit E (antiossidante), polifenoli (antiinfiammatori)
- Omega 3 (pesce, frutta secca) costituisce i PUFA, base per endocannabinoidi coinvolti nell'omeostasi dell'attività cerebrale
- Dieta ricca di grassi (MSA) porta a resistenza insul in periferia, metilazione DNA mit, riduzione energia

# Attenuation of age-related changes in mouse neuromuscular synapses by caloric restriction and exercise

Gregorio Valdez<sup>a,1</sup>, Juan C. Tapia<sup>a,1</sup>, Hyuno Kang<sup>a,1</sup>, Gregory D. Clemenson, Jr.<sup>b</sup>, F. H. Gage<sup>b</sup>, Jeff W. Lichtman<sup>a,2</sup>, and Joshua R. Sanes<sup>a,2</sup>

<sup>a</sup>Department of Molecular and Cellular Biology and Center for Brain Science, Harvard University, Cambridge, MA 02138; and <sup>b</sup>Laboratory of Genetics, The Salk Institute for Biological Studies, La Jolla, CA 92037

Edited by Gerald D. Fischbach, The Simons Foundation, New York, NY, and approved June 4, 2010 (received for review February 20, 2010)

The cellular basis of age-related behavioral decline remains obscure but alterations in synapses are likely candidates. Accordingly, the beneficial effects on neural function of caloric restriction and exercise, which are among the most effective anti-aging treatments known, might also be mediated by synapses. As a starting point in testing these ideas, we studied the skeletal neuromuscular junction (NMJ), a large, accessible peripheral synapse. Comparison of NMJs in young adult and aged mice revealed a variety of age-related

for analysis of synaptic architecture: they are highly accessible, relatively simple, functionally uniform, and so much larger than central synapses that their size and shape can be assessed light microscopically (11). Moreover, several studies have noted differences in neuromuscular structure between young adult and aged rodents (12–16) and humans (17, 18). Here, we characterized and quantified these changes and determined their time course using transgenic mice in which motor axons were indelibly labeled

## La restrizione calorica ripara la degenerazione sinaptica correlata all' età DIETA: riduce T3 (riduce metab energetico) e TNFa (rid infiammazione)

Aging is accompanied by numerous functional alterations of both the central and peripheral nervous systems (1). Until recently, it was thought that many of these age-associated changes were secondary to neuronal degeneration. Recent studies show, however, that little neuronal death occurs in most areas of the aging nervous system (2). Although many possible explanations exist (3–6), a particularly attractive hypothesis is that some age-related alterations in mental function result from synaptic alterations. Supporting this idea, alterations in synapse number, spine densities, and synaptic plasticity have been documented in the brains of aging humans and experimental animals (1, 7, 8).

If synaptic changes underlie age-related defects in neural function, one might look to synapses as targets for treatments that minimize the decline. Two lifestyle regimens that have been consistently demonstrated to extend lifespan and mitigate age-related changes in neural function are caloric restriction and exercise (9). In that the cellular bases of age-related changes in mental activity are obscure, it is not surprising that the means by which exercise and caloric restriction attenuate these changes are also unknown. For both regimens, however, synaptic alterations have figured prominently among proposed mechanisms (9, 10).

An obstacle to progress in this area is the complexity and di-

tive ligand for AChRs. We compared NMJs in tibialis anterior muscles of young adult (1–3 mo) and old (24–28 mo) mice. In young adult >99% of AChR-rich postsynaptic sites were apposed by terminal branches of a single YFP-labeled motor axon (Fig. 1*A*). At each junctional site, the preterminal axon was thick and relatively constant in caliber. AChRs aggregates formed continuous long branches, each precisely aligned with an axonal branch (Fig. 1*C*).

NMJs in muscles of ≥24-mo-old mice differed in several ways from those in young adults. First, the AChR cluster on some muscle fibers was not contacted by an axon (Fig. 1*B* arrows and *D*). More often, axons incompletely occupied a postsynaptic apparatus, leaving the AChR site partially denervated (Fig. 1*E* and *F*). Second, aged junctional AChRs were often fragmented into small islands (Fig. 1*D–F*). In some cases, the islands were only faintly visible, indicating decreased AChR density within them (Fig. 1*E*

Author contributions: G.V., J.C.T., H.K., G.D.C., F.H.G., J.W.L., and J.R.S. designed research; G.V., J.C.T., H.K., and G.D.C. performed research; G.V., J.C.T., H.K., J.W.L., and J.R.S. analyzed data; and G.V., J.C.T., H.K., J.W.L., and J.R.S. wrote the paper.

The authors declare no conflict of interest.

This article is a PNAS Direct Submission.

# Dalle neuroscienze alla realtà quotidiana



MIND YOUR BRAIN

# Dalle neuroscienze alla realtà quotidiana



## MIND YOUR BRAIN

una strategia per prevenire  
l'invecchiamento cerebrale



CENTRO ANALISI MONZA

Polidiagnostico CAM

Viale Brianza, 21 - Monza

Tel. 039 2397.1 · Fax 039 2397402

[www.cam-monza.com](http://www.cam-monza.com)

## BRAIN FITNESS

Considerando il cervello dotato di quelle stesse proprietà "regeneranti", attribuite fino ad ora solo al corpo, è possibile presupporre l'utilità di un allenamento mentale (**Brain Fitness**) così come è dimostrato per l'allenamento fisico.

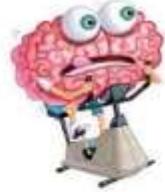
Quale è il corrispondente dell'esercizio fisico? Come si allena il cervello?

Gli studi scientifici pubblicati negli ultimi anni segnalano come le funzioni logico-azionistiche, la memoria, la creatività e l'intuito possono essere potenziate con diverse strategie tra cui anche il **GIOCO**.

Il gioco stimola la logica e la fantasia, favorisce i rapporti sociali ed induce curiosità, ma si è anche dimostrato che di fronte a nuovi quesiti a problematiche inedite da risolvere, si accendono molteplici aree cerebrali (studi di resonanza funzionale), si attivano nuovi circuiti, si fortificano connessioni cerebrali latenti.

Giocare migliora le prestazioni cognitive e previene l'invecchiamento cerebrale. Come propone la neurobiologia (disciplina neo-nata nella neuroscienze che studia le tecniche per mantenere agile e giovane il cervello) è importante compiere la routine, introdurre nella quotidianità stimoli intellettuali nuovi. Il cervello deve lavorare a pieno ritmo per aumentare le sue riserve funzionali che saranno la chiave per proteggerlo dal declino degli anni. Sembra addirittura che mantenere la piena funzionalità delle sinapsi cerebrali possa ritardare la comparsa di segni e sintomi della malattia di Alzheimer.

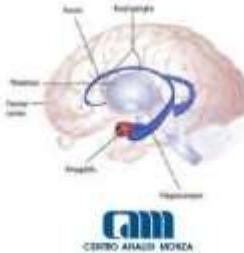
Quindi, considerando come diceva Chaplin il cervello come il "nostro giocattolo più grande", si può veramente confermare il suggerimento della letteratura scientifica: "USE IT OR LOSE IT" ("usa lo o lo perderà").



## INSONNIA, DEPRESSIONE e MEMORIA

Un buon riposo notturno è quindi un fattore protettivo verso malattie neurodegenerative, garantendo la funzionalità di strutture preposte alla memoria, ma in modo indiretto lo è anche riducendo il rischio di patologie che portano alla perdita di neuroni. Tra queste vi sono i disturbi dell'umore. Chi soffre di insomnia si è riconosciuto essere più esposto al rischio di depressione (il 75% degli insomni presenta disturbi dell'umore e la presenza di insomnia favorisce la ricaduta nelle sindromi depressive croniche). La presenza di sintomi depressivi è stata interpretata come un fattore di rischio per il manifestarsi di un declino cognitivo. In particolare, la gravità dei disturbi dell'umore si è dimostrata correlata con la severità dei deficit cognitivi misurati a sette anni di distanza. Una prova indiretta delle potenzialità neurodegenerative della depressione viene dall'uso della Fluoxetina. Questo farmaco, tra i più usati nella cura della depressione, ha dimostrato nel tempo addirittura di potenziare la plasticità neuronale, stimolando la neurogenesi.

Conseguentemente, quindi, l'importanza del proprio benessere psico-comportamentale per garantire il futuro di quella cognitiva.



## DIETA

L'importanza delle abitudini alimentari nel prevenire il declino cognitivo è ampiamente documentata dalla letteratura.

Uno studio francese ha dimostrato che consumare quotidianamente frutta e verdura almeno una volta alla settimana una porzione di pesce, riduce il rischio di sviluppare la malattia di Alzheimer (la forma più frequente di demenza) di quasi il 30%.

Un altro lavoro conferma questi dati, evidenziando come attenersi ad una corretta alimentazione apporti una riduzione del rischio di sviluppare una qualsiasi forma di demenza del 40%. Questo, indipendentemente dall'età, livello culturale ed altri fattori di rischio come il soprappeso, l'abitudine al fumo, la pressione elevata. Non può essere quindi considerata casuale la correlazione tra obesità e disturbi cognitivi. Negli Stati Uniti, infatti, la presenza di sovrappeso, ipercolesterolemia, dislipidemia, intolleranza glicidica è risultata più frequente in chi presentava una forma di degenerazione cerebrale, dimostrando che quegli stessi fattori di rischio per malattie "vecchiaie" possono intervenire anche nella patogenesi dei disturbi "neurodegenerativi".

Un altro fattore nemico delle funzioni cognitive sono gli zuccheri. Uno studio condotto su soggetti di 50 anni con una ridotta sensibilità all'insulina, ha evidenziato come nel tempo questi pazienti sviluppassero un declino cognitivo più frequentemente dei "controlli".



## IL RUOLO DI VITAMINI ED ANTISSIDANTI

Dati epidemiologici, sperimentali e studi clinici hanno indiscutibilmente dimostrato un ruolo patologico dello stress ossidativo nel processo neurodegenerativo. I radicali liberi, molecole altamente reattive dell'ossigeno e dell'acqua, quando prodotti in eccesso, attaccano strutture macromolecolari come il DNA, le proteine e le membrane lipidiche, apportando danni a livello cellulare e subcellulare. Allo scopo di proteggere da questo potenziale danno ossidativo, l'organismo ha elaborato diversi sistemi difensivi che vengono a costituire il "potenziale antiossidante". I danni neuromotori dovuti allo stress ossidativo si realizzano quando si crea uno squilibrio tra questo sistema difensivo di detoxificazione e la generazione di radicali liberi. Ciò avviene per esempio durante l'invecchiamento, periodo in cui le difese anti-ossidanti si riducono a fronte di un'aumentata produzione di specie reattive, spiegando quindi l'aumentata incidenza di patologie neurodegenerative (Demenza, Parkinson...) nell'età più avanzata. Non è sempre invece, altrettanto incontrovertibile il ruolo protettivo svolto dagli anti-ossidanti esogeni (quelli assunti con la dieta). Diversi studi clinici, anche di notevole dimensione, hanno cercato di sostenere l'utilità della supplementazione con vitamina C, vitamina E con melatonina o glutatiane giungendo a conclusioni spesso contraddittorie. In alcuni casi questi studi hanno indicato la supplementazione con la dieta più protettiva dell'integrazione con farmaci; in altri, hanno evidenziato un ruolo protettivo solo per specifici gruppi di pazienti; in altri ancora, hanno suggerito una riduzione del rischio solo di un declino cognitivo, ma senza riunire questo di presentare poi una vera malattia di Alzheimer. I differenti risultati possono essere spiegati dai differenti metodi utilizzati, dalla diversa durata dei follow-up o da disomogeneità degli elementi che si associano spesso al declino cognitivo (abitudine al fumo, isolamento, attività sportiva, svaligia di dieta, presenza di altre patologie croniche, soprappeso...). Quello che sembra è che l'efficacia di un antiossidante dipende dalla sua capacità di attenuare le barriere sangue-cervello, di distribuirsi in più distretti cellulari e sub-cellulari e di poter presentare un multiplice meccanismo d'azione. E' certo che una **supplementazione di anti-ossidanti non ha utilità se non è preceduta da un'analisi del potenziale antiossidante del singolo individuo** e da un'indagine di tutte quelle variabili (tipo di lavoro, attività fisica, dieta, presenza di malattie croniche, abitudine al fumo...) che sono potenziali generatori di stress ossidativo.



## ESERCIZIO FISICO

Allenare la mente, ma non dimenticandosi del corpo. Diversi studi hanno dimostrato come l'esercizio fisico aerobico, svolto in modo regolare (almeno tre volte alla settimana) contribuisca alla riduzione del rischio di sviluppare malattie neurodegenerative.

L'esercizio fisico non solo migliora l'equilibrio, aumenta la forza muscolare, incrementa il flusso di sangue al cervello ma, addirittura, è in grado di attivare a livello dell'ippocampo (vedi della memoria) un processo di neurogenesi (nascita di nuovi neuroni). In animali da esperimento sottoposti ad un training costante durante la vita, si è documentato, infatti, la riproduzione di cellule neurali stemmali che si inseriscono in preesistenti circuiti della memoria.

Un altro elemento chiave nel spiegare il beneficio dell'esercizio fisico è il BDNF (Brain-Derived Neurotrophic Factor), sostanza che viene rilasciata durante l'attività fisica e che interviene nel mantenere la "vitalità" cellulare oltre che consolidare le connessioni intercellulari. Altri studi hanno evidenziato come, ancora più importante della quantità di attività fisica, fosse fondamentale la **continuità** della stessa, nel corso della vita: il tempo dedicato all'esercizio fisico andava incontro ad un rischio di degenerazione cognitiva quasi 3 volte superiore a quello di chi lo manteneva invariato.



## SONNO

L'orologio del poter essere considerato solo un evento passivo, il sonno è uno stato attivo, durante il quale vengono ottimizzati i rapporti tra individuo ed ambiente esterno. Durante il sonno il nostro cervello elabora gli stimoli ricevuti nel corso della giornata, organizza un proprio sistema di archiviazione dei dati, contribuendo al consolidamento dei processi di memoria. È noto da tempo che molte delle nuove connessioni neurali che si creano durante la veglia vengono "ristrutturate" e rinforzate durante il sonno. Questo meccanismo avviene soprattutto durante il sonno più profondo, non-REM.

In particolare, il sonno appare fondamentale per alcuni tipi memoria: tra questi, quella **gestuale-procedurale**, come per esempio quella che interviene nella memorizzazione di alcuni gesti automatici, nel suonare uno strumento o praticare un nuovo sport.

Grazie alla resonanza magnetica funzionale, si è osservato come in soggetti con deprivazione di sonno, non solo le capacità reavivanti fossero indicate, ma le aree cerebrali che venivano attivate nell'apprendere nuove tracce, mimesiche e nel rievocarle, durante la veglia, fossero differenti da quelle di chi non era stato deprivato di sonno. Inoltre, dopo una notte di sonno regolare, si è osservata una maggiore efficienza dell'attività del cervelletto (regione cerebrale che controlla la coordinazione, l'accuratezza, la velocità del movimento) e una fase di relativo riposo funzionale del sistema limbico (sistema preposto al controllo delle emozioni, come l'ansia, lo stress). Anche questo rapporto di zone del cervello attive ed inattive cambia in chi con dorme regolarmente. Un buon riposo sembra quindi influire sul tipo di aree cerebrali attivate durante l'esecuzione di un movimento di siegi, favorendone la velocità e l'accuratezza e riducendo l'ansia e lo stress.

Alcuni esperimenti sugli animali hanno inoltre documentato, a carico delle strutture cellulari del cervello di un adulto privato di sonno, quegli stessi processi di decadimento funzionale e cellulare che si osservano durante l'invecchiamento cerebrale.



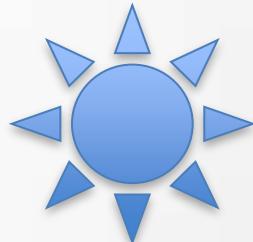
# fase diagnostica

- anamnesi : valutazione **stili di vita, dieta, attività fisica.**
- visita **internistica e neurologica**
- valutazione disturbi del **sonno** e dell' emotività (ansia, depressione latente)
- valutazione **neuropsicologica** : test psicométrici, colloquio, visual tests su pc (neurologo e neuropsicologo)
- valutazione adattamento **stress somatico ed emotivo**  
analisi sangue per **stress ossidativo**

# Fase restitutiva



Nessun fattore di rischio



fattore di rischio  
MODIFICABILE



Quadro conclamato di deficit  
Cognitivo patologico

Consigli stili di  
vita preventivi

Brain training  
Mindfulness  
Alimentazione  
Esercizio fisico



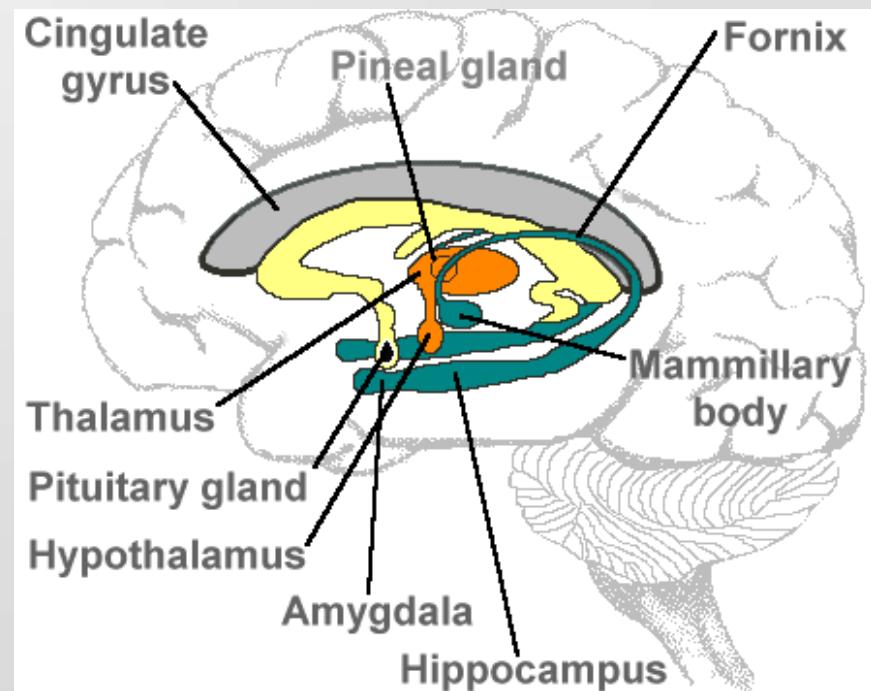
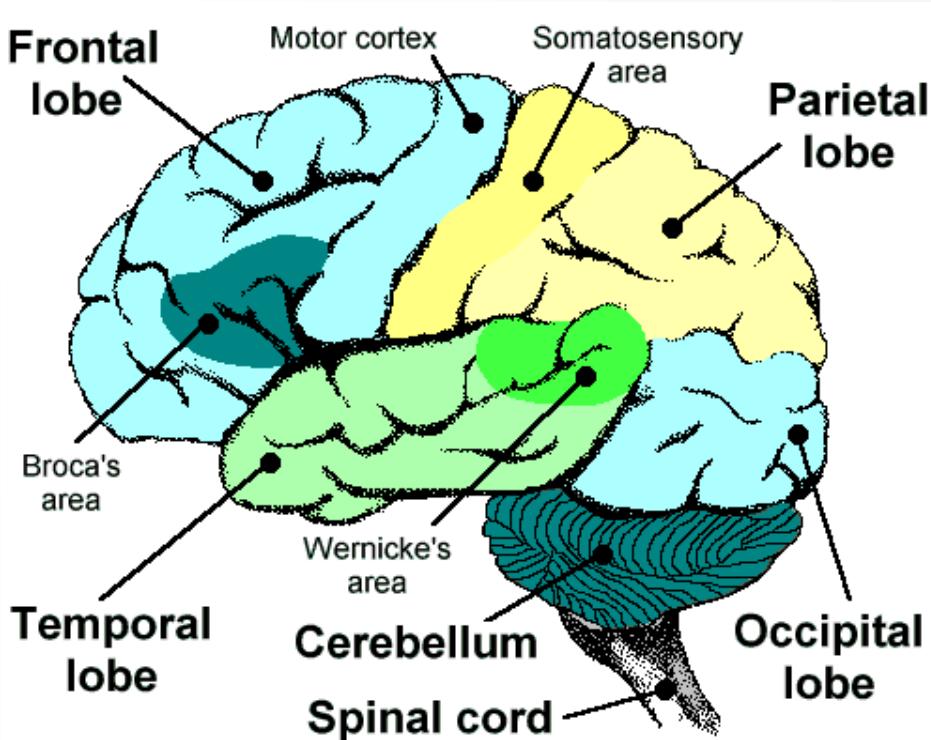
Approfondimento  
Diagnostico (RM,  
EEG)

Farmacoterapia  
Psicoterapia  
Gestione emotiva

Farmacoterapia  
Psicoterapia  
emotiva | cognitiva  
ROT

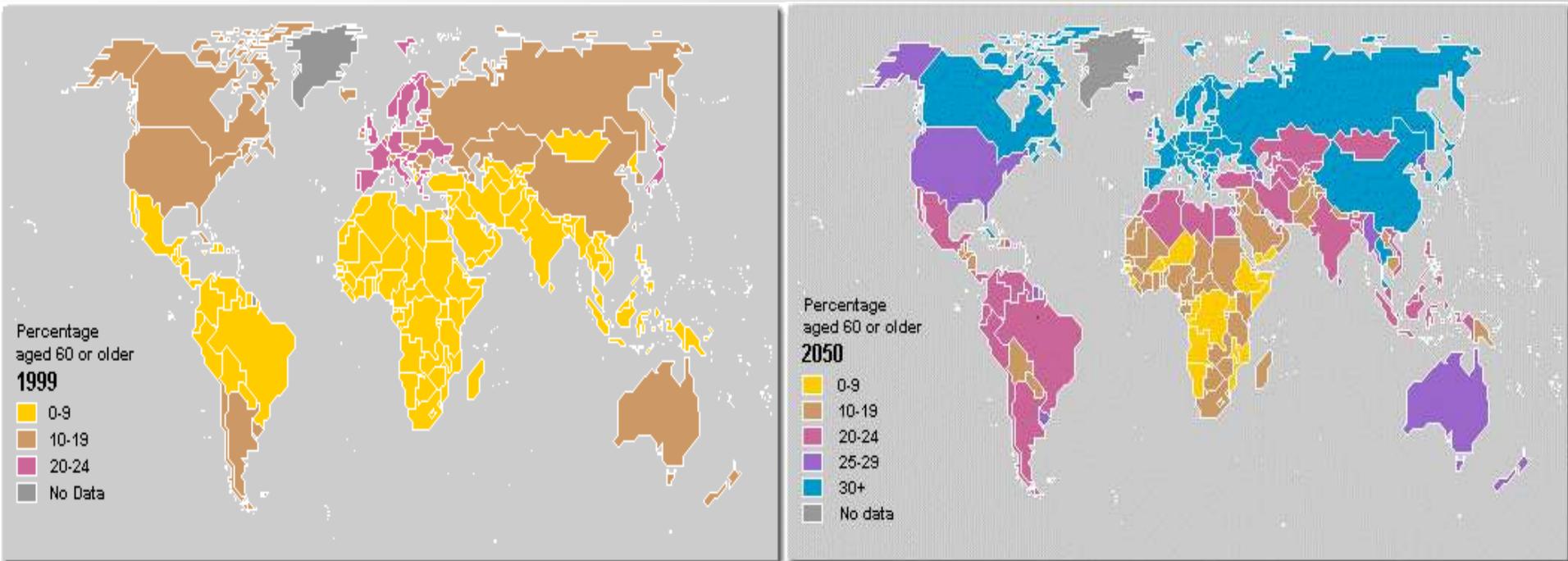
Grazie per l' attenzione





**The Limbic System**

# Stime di incremento della popolazione anziana a livello mondiale



# SG - Evidenze indirette - Dati biologici

## The Nun study

