

Essere & benessere | In primo piano

Al momento, il declino cognitivo non può giovare di terapie efficaci. Ecco perché la prevenzione rappresenta la sola arma per evitare, o per lo meno rimandare l'eventuale appuntamento con la malattia...

Alzheimer e non solo Quelle demenze che cambiano la vita

di Paola Rinaldi
in collaborazione con



professor **Alessandro Padovani**
direttore della Clinica Neurologica
dell'Università di Brescia e segretario
nazionale della *Società italiana di neurologia*



professoressa **Amalia Cecilia Bruni**
neurologa, presidente dell'Associazione
autonoma aderente alla *Società italiana
di neurologia per le demenze*



professor **Giuseppe Plazzi**
presidente dell'Associazione italiana medicina
del sonno e direttore del Centro per lo studio
e la cura dei disturbi del sonno dell'Irccs -
Istituto delle scienze neurologiche di Bologna

Basterà un esame del sangue per prevedere se ci ammaleremo di Alzheimer. Da diverso tempo, i ricercatori di tutto il mondo stanno cercando di sviluppare un test rapido, non invasivo e facilmente disponibile che possa diagnosticare con anticipo l'insorgenza della malattia, prima ancora che i sintomi iniziali siano evidenti. Vanno in questa direzione i numerosi studi che, solo negli ultimi mesi, hanno confermato la possibilità di misurare diverse proteine nel plasma, i cui valori più o meno elevati sembrano effettivamente correlati alle alterazioni neuropatologiche tipiche di questa forma di demenza.

«Dal punto di vista fisiopatologico, l'Alzheimer è caratterizzato dall'accumulo cerebrale di due proteine, la beta-amiloide o A β 1-42 e la tau-iperfosforilata o pTau: la prima è responsabile della formazione di minuscole ma ➔

I numeri

50 milioni

I casi accertati di demenza nel mondo.

70.587 euro

Il costo medio annuo per ogni paziente con demenza, comprensivo dei costi a carico del Ssn, delle famiglie e della collettività.

60%

La percentuale di persone con demenza che sono peggiorate nei disturbi comportamentali a causa dell'emergenza Covid.

* benessere@stpauls.it

La proprietà intellettuale è riconducibile alla fonte specificata in testa alla pagina. Il ritaglio stampa è da intendersi per uso privato

ESAME DEL SANGUE

I ricercatori di tutto il mondo stanno cercando di sviluppare un test rapido, non invasivo e facilmente disponibile che possa diagnosticare con anticipo l'insorgenza della malattia.

Essere & benessere | In primo piano

☉ numerose placche nel cervello in grado di danneggiare i neuroni, nei quali la proteina Tau subisce la cosiddetta fosforilazione e si aggrega compromettendone la funzione. Questo processo inizia diversi anni prima che compaiano i classici disturbi di memoria», spiega il professor Alessandro Padovani, direttore della Clinica Neurologica dell'Università di Brescia e segretario nazionale della Società italiana di neurologia (www.neuro.it). «A queste si sommano altre proteine, alcune di derivazione sinaptica come Cap2, Ptx2 e Snap25; altre con funzione infiammatoria, come le interleuchine e la proteina acida gliale fibrillare o Gfap; altre ancora espressione del danno neuronale, come i neurofilamenti a catena leggera o Nfl».

Fino a qualche anno fa, stabilire la presenza di queste sostanze era possibile solamente attraverso un'invasiva biopsia cerebrale oppure post-mortem, mediante un'autopsia del cervello, mentre oggi una vasta gamma di indagini (come la risonanza magnetica nucleare, l'esame del liquor cerebrospinale, l'esame della mucosa olfattoria, la Pet per la proteina amiloide o per la proteina Tau e la Pet cerebrale con 18F-Fdg) lo rende possibile già in fase di diagnosi. «Adesso la ricerca scientifica si sta spingendo oltre: le moderne tecnologie di laboratorio, infatti, sono in grado di dosare queste sostanze anche in liquidi corporei come il sangue, dove A 1-42, p-Tau, Gfap e Nfl sono presenti, ma in concentrazioni così basse da richiedere metodiche ultrasensibili».

Nuove prospettive

Si tratta di un importante traguardo, visto che l'Alzheimer rappresenta una delle malattie neurodegenerative più diffuse: in particolare, riguarda il 60-70 per cento dei circa 1.200.000 italia-



Fumo, abuso di alcol, obesità, sedentarietà, malattie cardiovascolari, diabete, ipertensione arteriosa e bassa scolarità: sono fattori predisponenti



ALL'ORIGINE

Tra le cause c'è anche l'inquinamento, la perdita precoce dell'udito e i traumi cranici.

ni affetti da demenza, cioè almeno 720 mila pazienti. «Ora, la vera sfida è capire se la presenza di questi marcatori nel sangue preannuncia sicuramente la malattia o ne aumenta solamente il rischio negli anni a venire e, in tal caso, di quanto», commenta il professor Padovani. «In qualche modo, ci troviamo di fronte a una rivoluzione sia in termini di conoscenze che di strumentazioni: a oggi, in Italia, sono ancora relativamente poche le apparecchiature che consentono analisi biochimiche così sofisticate, mentre a livello europeo sono in corso diversi studi finalizzati a perfezionare, validare e caratterizzare il significato clinico di queste e altre proteine nell'ambito di varie malattie, non solo dell'Alzheimer».

Tutto questo consentirà di approdare a una medicina sempre più personalizzata e di precisione, come già accade in oncologia, che consentirà di scegliere il farmaco (o il mix di medicinali) più adeguato tra quelli a disposizione, proprio in base alle sostanze rilevate nel sangue. A consolidare questo scenario c'è un altro dei futuri traguardi scientifici, cioè la possibilità di

individuare i soggetti a rischio di Alzheimer attraverso uno screening genetico, come avviene per il cancro e le malattie cardiache, in modo da attivare uno specifico programma di sorveglianza e intervento, ritardando (se non addirittura impedendo) lo sviluppo della malattia.

Serve la prevenzione

Nel frattempo, il fardello della prevenzione spetta a noi, perché ormai è noto come i principali fattori di rischio modificabili siano associati allo stile di vita e comprendano fumo di sigaretta, abuso di alcol, obesità, sedentarietà, malattie cardiovascolari, diabete, ipertensione arteriosa e bassa scolarità. «Tradotto, seguire una dieta equilibrata, praticare una regolare attività fisica e allenare la memoria proteggono il cervello. Non solo. Anche in caso di declino cognitivo lieve già manifesto, queste buone abitudini, unitamente a



* benessere@stpauls.it



i 77 anni: il gruppo è stato sottoposto a un particolare regime dietetico, training cognitivi e attività fisica con allenamenti personalizzati, finendo per dimostrare una riduzione del rischio delle varie forme di demenza.

Diverse aree coinvolte **Varie forme, abbiamo detto. Sì, perché l'Alzheimer non le esaurisce tutte.**

Sotto il termine ombrello di demenza, infatti, rientra un vasto gruppo di malattie neurodegenerative caratterizzate dal decadimento cronico e progressivo delle funzioni cognitive (memoria, pensiero, comportamento, emozioni), tale da compromettere la capacità di fronteggiare le comuni e mutevoli esigenze della vita quotidiana. «I sintomi manifestati sono la diretta espressione di modificazioni patologiche che avvengono nel cervello, dovute principalmente all'accumulo di proteine anomale», interviene la professoressa Amalia Cecilia Bruni, neurologa, presidente dell'Associazione autonoma aderente alla **Società italiana di neurologia** per le demenze (www.sindem.org). «A fare la differenza sono le aree cerebrali coinvolte nelle fasi iniziali della malattia: per esempio, nel caso dell'Alzheimer, il danno esordisce a livello del lobo temporale e in particolare dell'ippocampo, per cui i pazienti cominciano a manifestare deficit di memoria, dapprima in forma leggera e poco rilevabile, poi via via in modo più marcato e grave».

uno stretto controllo dei fattori di rischio cardio-cerebrovascolare, posso determinare una progressione più contenuta della malattia».

Negli ultimi anni, poi, gli scienziati hanno individuato ulteriori possibili nemici, come l'esposizione all'inquinamento ambientale, la perdita precoce dell'udito, gli scarsi rapporti sociali, l'insufficiente igiene orale, una cattiva alimentazione e i traumi cranici. «Secondo un rapporto della Lancet Commission on dementia prevention, intervention and care, intervenire su tutti questi fattori potrebbe prevenire il 40 per cento dei casi di demenza, o quanto meno ritardarli».

Ecco perché due ricercatori svedesi, Miia Kivipelto e Krister Häkansson, hanno avviato nel 2012 un progetto di sperimentazione clinica a lungo termine denominato Finger (acronimo di *Finnish geriatric intervention study to prevent cognitive impairment and disability*) su oltre un migliaio di soggetti volontari, di età compresa tra i 60 e

Si parla di un gruppo di malattie legate al decadimento delle funzioni cognitive

Ma ci sono altre forme di demenza che coinvolgono il lobo frontale, una sorta di "finestra sul mondo" che mette in contatto il mondo interiore con quello esterno. «In tal caso, il primo sintomo è un lento e profondo cambiamento di personalità, che si traduce in comportamenti bizzarri, disinibizione sociale, scarsa capacità di giudizio e modi eccessivamente diretti, come fare apprezzamenti inopportuni, dire cose che un tempo si sarebbero tenute per sé oppure scherzare in situazioni inappropriate», elenca la professoressa Bruni. «C'è invece chi diventa apatico e anaffettivo, mostrandosi totalmente indifferente di fron-



A volte è ereditario

▶ Nella maggior parte dei casi, la malattia di Alzheimer rappresenta un caso isolato all'interno di una famiglia ed esordisce dopo i 65 anni. Per circa un paziente su cento, invece, si tratta di una demenza di tipo familiare, cioè di una forma ereditaria della patologia, causata da una mutazione genetica presente **sin** dalla nascita. All'Irccs Istituto San Giovanni di Dio Fatebenefratelli di Brescia è partito uno studio proprio su questa forma rara, che solitamente si presenta in età presenile ed è definita come malattia di Alzheimer ereditaria autosomica dominante (Diad). Chi presenta una mutazione genetica che causa Diad ha la quasi assoluta certezza di sviluppare i sintomi della malattia nel corso della propria vita. Le informazioni sono disponibili all'indirizzo www.fatebenefratelli.it



Nutriamo il cervello

▶ Come per il corpo, esiste un corretto stile di vita anche per la mente e seguirlo significa "nutrire" le sue tre principali componenti: cognitiva, relazionale ed emozionale. Nella pratica, questo consiste nell'allenare attenzione, memoria, linguaggio e ragionamento con piccoli esercizi quotidiani (come leggere, fare calcoli, memorizzare numeri e parole), ma anche costruire buone relazioni e aprirsi alle emozioni, imparando ad ascoltare sia gli altri con empatia sia noi stessi con più consapevolezza.

Essere & benessere | In primo piano



Il legame con le infezioni

► E se a causare l'Alzheimer fosse un'infezione? A sollevare l'ipotesi è un articolo pubblicato di recente su *Nature*, dove – proponendo la tesi dell'Uk Dementia Research Institute di Londra – si suppone che a scatenare la malattia possano essere degli agenti infettivi, come tre tipi di virus dell'herpes umano. La tesi non è nuova, perché gli scienziati indagano da tempo su questa possibilità, spiegando che forse le placche amiloidi (ufficialmente responsabili del danno cerebrale) rappresentano una forma di difesa contro le infezioni che poi, per ragioni ancora da chiarire, hanno un effetto boomerang e si accumulano in maniera dannosa.



La causa vascolare

► Esistono forme di demenza vascolare provocate da infarti di dimensioni variabili. Alla base possono esserci patologie vascolari croniche, a scopo preventivo è importante monitorare i più comuni fattori di rischio modificabili, quali: pressione arteriosa (mantenendola al di sotto dei valori 120/80 mmHg), colesterolo totale (evitando di superare nel sangue le concentrazioni di 200 mg/dL), glicemia a digiuno (con valori entro i 100 mg/dL), peso corporeo (circonferenza della vita inferiore a 94 cm negli uomini e 80 cm nelle donne), fumo (nessuna esposizione). Insomma, uno stile di vita sano salva anche dalle demenze.

► te agli eventi positivi o alle situazioni dolorose che coinvolgono la famiglia: con il tempo, questi pazienti tendono a isolarsi e parlare sempre meno, fino a chiudersi in un completo mutismo». Ma c'è anche chi manifesta solo problemi di linguaggio, chi sviluppa difficoltà di movimento e coordinamento, chi va incontro addirittura alla sclerosi laterale amiotrofica (più nota come Sla).

Questione di età

Esiste poi un'ulteriore demenza, quella a corpi di Lewy, che inizia a manifestarsi con cambiamenti nel modo di pensare e ragionare, confusione, allucinazioni visive e deliri (come la convinzione di essere perseguitati da qualcuno oppure che un vicino di casa o un familiare abbia rubato o voglia rubare i propri averi). «Si tratta della malattia che ha stroncato il famoso attore americano Robin Williams, che l'11 agosto del 2014 si è suicidato nella sua casa di San Francisco Bay, a soli 63 anni», ricorda la professoressa Bruni. «L'andamento del disturbo è talmente fluttuante nel tempo che spesso la famiglia sottovaluta il problema oppure si convince che quei comportamenti insoliti siano voluti e non derivino da una patologia. Il problema diventa più evidente nel tempo, quando vengono coinvolte le capacità di programmazione, l'organizzazione, l'adattabilità e talvolta insorgono disturbi motori, tipici del Parkinson, come una postura ingobbata, problemi di equilibrio e rigidità muscolare».

Ma tutte queste forme di demenza riguardano unicamente la popolazione anziana? «Chiaramente la frequenza aumenta con l'invecchiamento, perché l'età rappresenta il principale fattore di rischio, ma esistono anche forme ereditarie che si presentano prima dei 50-60 anni, rappresentando l'1 per cento dei casi», avverte l'esperta. «Un elemento comune a tutte è l'esordio progressivo, perché queste malattie non si manifestano mai all'improvviso, ma vivono un'incubazione lunga anni, talvolta decenni. Questo significa che esiste un'ampia finestra temporale in cui è possibile arrivare a una diagnosi precoce grazie soprattutto alla "supervisione" delle famiglie, che nei pro-

PERSONAGGI NOTI

Nel tondo: il famoso attore americano Robin Williams che soffriva di corpi di Lewy.



pri cari devono prestare attenzione a una pluralità di campanelli d'allarme, anche se lievi: vuoti di memoria, disturbi del linguaggio, difficoltà di ragionamento, frequenti episodi di ansia e depressione, perdita di interesse verso le relazioni sociali, trascuratezza nell'igiene personale o nel vestire, difficoltà nel prendere decisioni o esprimere un giudizio». Di fronte a un sospetto di declino cognitivo, è bene consultare il medico di medicina generale per stabilire l'eventuale necessità di ricorrere a uno specialista dopo aver escluso con un certo numero di esami (del sangue e delle urine) altre condizioni cliniche che possono determinare segni neurologici simili alla demenza, come le disfunzioni tiroidee o una carenza di vitamina B12.



Ci sono nuove cure

A quel punto, se la diagnosi fosse confermata, sono tante le armi a disposizione, seppure nessuna fra le terapie attualmente in uso permetta di arrestare completamente i processi di

* benessere@stpauls.it



danno cerebrale. «Ormai da vent'anni è nota l'azione degli inibitori della acetilcolinesterasi e della memantina, nati per il trattamento sintomatico della malattia di Alzheimer, ma impiegati anche in altri tipi di demenza», riferisce la professoressa Bruni. «In

presenza di disturbi dell'umore e del comportamento, è possibile intervenire con antidepressivi e neurolettici, soprattutto quelli di ultima generazione, meno gravati da effetti collaterali motori. In più, per la malattia di Alzheimer stanno arrivando nuovi farmaci biologici, che andranno però utilizzati nelle prime fasi della malattia. Ecco perché la diagnosi precoce diventa essenziale».

Dopo decenni di ricerca, infatti, un farmaco sperimentale - l'aducanumab - si è dimostrato capace di rallentare la progressione dell'Alzheimer e ridurre la quantità di proteina amiloide nei tessuti cerebrali: è probabile che a breve il farmaco venga approvato per il commercio negli Stati Uniti e a seguire in Europa. Nel frattempo, presso l'Irccs Ospedale San Raffaele di Milano, partirà lo studio clinico con un altro farmaco estratto da un'alga e già approvato in Cina per trattare i pazienti con Alzheimer: si chiama GV-971 e agisce regolando le colonie di batteri presenti nell'intestino, il cosiddetto microbiota, la cui composizione può innescare un'inflammatione del tessuto cerebrale attraverso la produzione di specifiche molecole. «Ma nel

trattamento delle demenze assume un peso importante anche il programma riabilitativo, cioè un approccio non farmacologico che sfrutta particolari esercizi per favorire l'uso e il mantenimento delle funzioni cognitive e promuove esperienze gratificanti per sostenere autostima e immagine personale».

Il sonno come marker precoce

Sempre nell'ottica di una diagnosi precoce, il mondo scientifico sta puntando l'attenzione anche sul sonno: pare infatti che alcune malattie neurodegenerative, in particolare quelle caratterizzate da un deposito cerebrale di alfa-sinucleina fosforilata, una proteina che altera la trasmissione degli impulsi nervosi (come malattia di Parkinson, demenza a corpi di Lewy e atrofia multisistemica), possano essere anticipate - anche di un decennio - dal cosiddetto *Rem sleep behavior disorder* (vedi anche pagg. 20-21). «Si tratta di un fenomeno singolare, perché di norma durante la fase Rem si resta immobili», racconta il professor Giuseppe Plazzi, direttore del Centro per lo studio e la cura dei disturbi del sonno dell'Irccs - Istituto delle scienze neurologiche di Bologna e presidente dell'Associazione italiana medicina del sonno (www.sonnomed.it). «Al contrario, per una disfunzione del tronco cerebrale, in questi soggetti il corpo non si immobilizza e sembra rappresentare i sogni, che di solito sono agitati e complessi. Questo disturbo è il primo campanello d'allarme di una alfa-sinucleinopatia; un marker precoce, quindi, che può favorire l'anticipazione diagnostica ed eventualmente consentire di testare future terapie neuro-protettive».

Legame a doppio filo

A grandi linee, tutte le forme di demenza si accompagnano a difficoltà



I corpi di Lewy iniziano a manifestarsi con cambiamenti nel modo di pensare e ragionare, confusione, allucinazioni e deliri



Diagnosi avanzate

► In campo i chatbot, software evoluti che, opportunamente addestrati, simulano una conversazione in tempo reale e del tutto naturale con il paziente. I ricercatori dell'Università del Queensland, in Australia, hanno sviluppato un particolare programma in grado di identificare più stadi di demenza, dal decadimento cognitivo lieve alla malattia di Alzheimer, verificando proprio il vocabolario usato dai pazienti e le eventuali ripetizioni di parole.



Isolarsi è dannoso

► Uno studio del Laboratorio Laserc della Fondazione Santa Lucia Irccs di Roma, pubblicato su *Frontiers in psychiatry*, ha mostrato come molti dei comportamenti tenuti durante la quarantena imposta dal Covid-19 (come la riduzione delle attività fisiche, sociali e cognitive, la modificazione della dieta e il maggior tempo trascorso passivamente) abbia aumentato il rischio di sviluppare demenza negli anziani. Analogamente, il gruppo di studio italiano SINDem per Covid-19 ha recentemente condotto e pubblicato i risultati di una vasta indagine nazionale multicentrica, che ha dimostrato come la quarantena sia stata associata a un rapido aumento dei sintomi comportamentali e psicologici in circa il 60 per cento dei pazienti.



Il potere della gioia

► Numerose ricerche hanno mostrato come le persone affette da demenza, anche nelle fasi più avanzate della malattia, riescano comunque a identificare il contenuto emotivo degli stimoli esterni, fissando in modo più efficace i ricordi dotati di valenza affettiva. Alcuni studi, ad esempio, hanno provato che la percezione della gioia, trasmessa mediante stimoli visivi o acustici, risulti relativamente preservata nel tempo. In particolare, è stata evidenziata la capacità di riconoscere le emozioni convogliate dalla musica, che eserciterebbe un potere evocativo.



MENTE IN AZIONE

La prevenzione della demenza passa anche attraverso l'allenamento della mente e una buona igiene del sonno.

► tà del sonno, sia per una tendenza a invertire il ciclo sonno-veglia, cioè a dormire di giorno e restare svegli di notte, sia per una frammentazione continua del riposo. «Ma vale anche il contrario», tiene a precisare il professor Plazzi. «Uno studio condotto dall'Università di Berkeley e pubblicato su *Nature neuroscience* ha mostrato come un sonno di cattiva qualità possa a sua volta favorire il deposito di beta-amiloide nel cervello, accelerandone l'invecchiamento. Un legame vicendevole, insomma, dovuto al fatto che il sonno può essere paragonato a un laborioso "spazzino", che ripulisce il cervello dalle molteplici e potenzialmente tossiche sostanze di scarto del metabolismo prodotte durante la veglia. In più, un corretto riposo consolida la memoria attraverso la creazione di nuovi collegamenti fra i neuroni, detti sinapsi».

Ciò significa che la prevenzione della demenza passa anche attraverso una buona igiene del sonno, che consiste in poche ma efficaci regole: evitare di assumere bevande alcoliche o stimolanti (caffè, tè, cola, cioccolata...) nelle ore tardo-pomeridiane

e serali, evitare cene abbondanti e ad alto contenuto proteico, evitare sonnellini diurni (eccetto una breve pennichella dopo pranzo), la sera non intraprendere attività impegnative o coinvolgenti sul piano emotivo, fisico o mentale (studio, attività fisica intensa, lavoro al computer, videogiochi...), coricarsi e alzarsi a orari regolari cercando di assecondare la propria tendenza naturale al sonno.

«**Molto efficace è anche la terapia cognitivo-comportamentale, un trattamento che interviene sui fattori alla base dell'insonnia** e propone varie tecniche

di rilassamento corporeo, come anche l'utilizzo della melatonina a rilascio controllato in pazienti selezionati», riferisce il professor Plazzi, che conclude: «Attenzione invece ai sedativi ipnotici, di cui spesso si abusa e che invece vanno usati secondo regole, indicazioni, dosi e tempi precisi. Un'eventuale consulenza può essere richiesta agli esperti dell'Associazione italiana di medicina del sonno, che ha messo a disposizione un team multidisciplinare per una consultazione telematica gratuita, attiva sette giorni su sette: basta inviare una mail all'indirizzo dedicato consulenza.aims@gmail.com oppure richiedere un contatto via Skype attraverso i canali indicati sul sito www.sonnomed.it».

Si è visto che il sonno svolge un ruolo importante nello sviluppo delle demenze