



**UNIVERSITÀ
DI PARMA**

DIPARTIMENTO DI MEDICINA E CHIRURGIA
CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN PSICOBIOLOGIA E NEUROSCIENZE
COGNITIVE

**Plasticità cerebrale e meccanismi neuroplastici nelle malattie
neurodegenerative di Alzheimer e Parkinson**

Relatore

Professor Leonardo Fogassi

Correlatore:

Professor Paolo Caffarra

Laureanda

Denise Lutricuso

ANNO ACCADEMICO 2020 - 2021

Abstract

Questo elaborato ha l'obiettivo di spiegare in che modo sia possibile indurre plasticità in un sistema danneggiato da una malattia neurodegenerativa sfruttando il potenziale neuroplastico del cervello. Il concetto di plasticità può essere sintetizzato come la capacità sistema nervoso di adattarsi alle differenti condizioni interne ed esterne, permettendo al cervello e di conseguenza all'individuo di adattarsi alle diverse situazioni nonostante cambiamenti dovuti a un danno o malattia cerebrale. L'elaborato dimostra anche come la plasticità possa presentarsi in soggetti il cui cervello ha già raggiunto il pieno completamento e cioè gli anziani, i quali sono maggiormente a rischio di sviluppare malattie neurodegenerative. I disturbi che sono stati affrontati riguardano la malattia di Alzheimer e quella di Parkinson, dimostrando come la sintomatologia in questi pazienti possa ritardare o addirittura migliorare attuando alcune strategie studiate ad hoc sul paziente e facendo leva sulla riserva cognitiva qualora questa fosse presente. Nel caso della malattia di Alzheimer è possibile intervenire attraverso la terapia di orientamento alla realtà che permette al paziente di non perdere la consapevolezza relativa alla propria persona, al proprio indirizzo di casa e al proprio orientamento spaziale, attuando training anche di reminiscenza in cui (in gruppo o con un parente) è possibile richiamare e mantenere in memoria informazioni presenti e passate conservando allo stesso modo viva la propria identità. Anche training basati sull'attività motoria potrebbero produrre plasticità in quanto, a differenza della malattia di Parkinson, la sintomatologia legata al movimento intacca il paziente solo in un momento finale. Inoltre, in un periodo storico come quello corrente in cui la tecnologia è parte integrante nella vita delle persone, training fondati sulla realtà virtuale si sono mostrati utili ai fini dell'intrattenimento e al miglioramento di sintomi psicologici nei pazienti con questa malattia.

Per quanto riguarda la condizione degenerativa di Parkinson, è presente una sintomatologia sia fisica e sia psicologica che può indurre il paziente alla demenza, pertanto le modalità di intervento riguardano attività motorie e fisioterapiche accompagnate all'uso di antipsicotici e antidepressivi. In realtà in questa malattia il gran numero di farmaci utilizzati induce effetti collaterali debilitanti, pertanto si è reso necessario l'approfondimento di ulteriori tecniche che sfruttano la realtà virtuale. Nei pazienti

considerati come buoni candidati, viene applicata invece la stimolazione cerebrale profonda che permette una remissione dei sintomi fisici come la bradicinesia e i tremori e migliora anche la condizione psicologica del paziente stesso. In ultima analisi, questa metodologia permette di essere adattata al paziente intervenendo sullo stimolatore e permettendo una riduzione del numero di farmaci da assumere migliorando la qualità di vita del paziente.

Indice

1. Introduzione alla Plasticità cerebrale.....	6
1.1 Vicarianza funzionale.....	12
1.2 Riorganizzazione e Sostituzione funzionale.....	13
1.3 Neurogenesi.....	18
1.4 Deprivazione e Ambienti Arricchiti.....	21
1.5 Il cervello che invecchia e la riserva cognitiva.....	26
2. Alzheimer.....	32
2.1 Un po' di Storia.....	34
2.2 Segni e Sintomi.....	36
2.3 Cosa accade nel cervello del malato di Alzheimer	39
2.4 Fattori di rischio e prevenzione.....	41
2.5 La Terapia.....	46
2.5.1 <i>Terapia Farmacologica</i>	47
2.5.2 <i>Tecniche di Stimolazione Cerebrale</i>	48
2.5.3 <i>Tecniche di Stimolazione Cognitiva e la Realtà Virtuale</i>	55
2.5.4 <i>Tecniche di Stimolazione multisensoriale e Attività fisica</i>	65
2.5.5 <i>Cellule staminali</i>	70
3. Parkinson.....	74
3.1 Sintomi motori.....	75
3.2 Sintomi non motori.....	77
3.3 Fattori di rischio.....	80

3.4 Fattori protettivi.....	83
3.5 Cosa accade nel cervello del malato di Parkinson.....	86
3.6 Terapia.....	89
3.6.1 <i>Terapia farmacologica</i>	90
3.6.2 <i>Esercizio Fisico</i>	91
3.6.3 <i>Realtà Virtuale</i>	94
3.6.4 <i>Terapia osservazionale e immaginazione motoria</i>	99
3.6.5 <i>Tecniche ablative e deep brain stimulation (DBS)</i>	103
3.6.6 <i>Cellule staminali</i>	109
Conclusioni	112
Bibliografia.....	113

1. Introduzione alla plasticità cerebrale

La plasticità è una proprietà relativa alla capacità delle diverse reti neurali di modificarsi nel tempo grazie all'esperienza in modo da adattare funzioni e strutture alle richieste dell'ambiente interno ed esterno. La plasticità è alla base dei comportamenti di apprendimento e di memoria, ma anche di sviluppo e riparazione a seguito di un disequilibrio generato da danni o malattie cerebrali (Berardi et al., 2015). Come qualsiasi altro organo o struttura, il cervello ha la necessità di adattarsi alle condizioni che gli si presentano per garantire la sopravvivenza del sistema e far fronte alle sfide della vita quotidiana in maniera funzionale. Le esperienze che facciamo, le persone che ci circondano, l'ambiente in cui viviamo, lasciano una traccia indelebile nel nostro essere e ne diventano parte integrante; questo è un processo lungo tutta la vita. "La plasticità è il contrario della rigidità. Nel caso dei circuiti neurali, si tratta della capacità che hanno i neuroni di modificare l'efficacia con cui trasmettono le informazioni" (p.24), così come suggeriscono gli autori Ansermet e Magistretti (2008). Studiare i meccanismi plastici del cervello, oltre che molto interessante dal punto di vista teorico, aiuta a comprendere il normale funzionamento del cervello e può essere un'arma a favore della riabilitazione di pazienti con patologie o lesioni cerebrali; spesso a seguito di un danno dovuto a malattie, anomalie o incidenti vi è la capacità del cervello di generare connessioni del tutto nuove, derivanti da una spinta all'adattamento del sistema e dalla necessità di recuperare eventuali funzioni o connessioni perdute. È bene anche tenere presente come le tendenze plastiche del sistema cerebrale si presentino non solo in situazioni di patologia, ma sono condizioni estremamente frequenti nella vita quotidiana, questo perché ogni giorno le connessioni vengono potenziate, costruite oppure distrutte. Di fondamentale importanza si sono rivelati in questo senso gli studi sull' *Aplysia* (lumaca di mare) il cui sistema nervoso è molto semplice, presentando un numero di cellule nervose pari a ventimila e di grandezza maggiore rispetto alle cellule di altre specie animali, prestandosi dunque facilmente a studi sperimentali. Le indagini su questo modello hanno un ruolo nella spiegazione di cosa sia l'apprendimento

che si verifica quotidianamente, ma anche nella spiegazione di cosa sia la plasticità neurale. Kandel (2006) svolse numerosi studi fondamentali di questo tipo, suggerendo come “differenti forme di apprendimento danno origine a differenti schemi di attività neurale e che ognuno di questi schemi di attività modifica la formazione delle connessioni sinaptiche in un modo specifico. Quando tali modifiche permangono, il risultato è l’immagazzinamento di memoria” (p. 162). Kandel notò che a seguito di una stimolazione elettrica ripetuta (debole) sulla coda dell’animale, questa non si ritrae in quanto lo stimolo non è percepito come minaccioso, ma come neutro generando assuefazione in grado di ignorare lo stimolo stesso. Mentre invece se lo stimolo ha un impatto forte (stimolazione elettrica forte), l’animale lo riconosce come pericoloso e genera sensibilizzazione, potenziando i suoi riflessi e ritraendo la coda quando questo si presenta (Kandel, 2006). In tal modo è possibile imparare a categorizzare gli stimoli come neutri, positivi e negativi, sulla base delle risposte dell’ organismo agli stimoli stessi, di conseguenza l’individuo andrà a ricercarli, ignorarli o evitarli nel quotidiano.

Parlando di plasticità delle strutture neurali si può anche utilizzare il termine *neuroplasticità*, termine che, ad ogni modo, non cambia il significato di base. Secondo Robertson (1999) “quando due neuroni connessi vengono attivati contemporaneamente in più di un’occasione , le cellule e le loro sinapsi cambiano chimicamente in modo tale che, quando una ora s’attiva, sarà molto più efficace nell’attivare l’altra” (p. 17). Questo meccanismo è definito *apprendimento hebbiano* o *apprendimento associativo* e permette a certe connessioni di rinforzarsi a vicenda mentre altre non utilizzate vengono perdute ed è alla base della normale costruzione cerebrale dell’individuo esposto a determinati ambienti nel corso della sua esperienza e del suo allenamento mentale e può intervenire anche a seguito di un danno. Grazie all’ apprendimento hebbiano infatti si impara che ci si scotta toccando il fuoco, ma si impara anche a suonare uno strumento, si impara a pronunciare correttamente parole o frasi, si imparano a ricordare eventi e persone. Ad esempio, spesso si tende a definire *genio* una persona altamente competente e specializzata in determinate aree come la musica, la scienza o lo sport, ignorando come la

maggior parte di queste persone siano esposte a questo tipo di esperienza e allenamento da tutta la vita, Mozart per esempio iniziò a suonare all'età di quattro anni (Robertson, 1999); le sue connessioni sinaptiche si sono rinforzate tanto da generare il talento che ha sviluppato nel corso del tempo, e questo potenziamento sinaptico è stato reso possibile proprio dall'apprendimento hebbiano. Inoltre l'esposizione a un trattamento musicale precoce (e costante nel tempo), come nel caso di Mozart, ha dimostrato che allenando una determinata abilità ne vengono indirettamente potenziate altre, come la memoria verbale, una migliore capacità di lettura e di produzione di una seconda lingua, un miglior orientamento spaziale e capacità esecutive, nonché un'espansione della corteccia uditiva stessa (Miendlarzewska & Trost, 2014). Qualcosa di simile pare accada nei tassisti londinesi, un famoso esperimento di risonanza magnetica di Maguire e colleghi (2000), ha trovato come l'ippocampo posteriore dei tassisti di Londra (i quali sono obbligati a seguire una formazione estesa che richiede circa due anni di addestramento per imparare a guidare con sicurezza in tutte le strade della città) sia più grande rispetto a quello del gruppo di controllo. Quest'area cerebrale è deputata all'apprendimento spaziale che sottende alla navigazione spaziale. Di conseguenza maggiore è il tempo impiegato nella navigazione spaziale e maggiore è il volume ippocampale. Un ulteriore sostegno ai meccanismi di plasticità cerebrale risiede nella dimostrazione di come la mappa corticale motoria relativa alle cinque dita di una mano che per cinque giorni seguivano un allenamento che prevedeva di compiere una sequenza alla tastiera scandita da un metronomo, aumentava la sua ampiezza in maniera significativa rispetto ai controlli e come anche solo l'immaginazione degli stessi movimenti portasse allo stesso tipo di potenziamento (Pascual-Leone et al, 1995). Naturalmente tale mappa rientrava nella sua ampiezza normale se l'allenamento veniva interrotto, proprio perché le connessioni formate non venivano più rinforzate. Oggi è possibile affermare che si nasca con un determinato cervello e si muoia con un altro completamente diverso: ogni giorno gli individui modificano inconsapevolmente il proprio sistema tramite l'esperienza. Quando si impara a suonare o cantare una canzone, ogni volta che si legge un

libro, ogni volta che si fa un viaggio o si sperimenta una nuova ricetta, ogni volta che si mette in atto un dialogo costruttivo con qualcuno o che si riesce a fronteggiare un problema, si sta inconsapevolmente e plasticamente mettendo un'impronta nel cervello. Da qui anche l'importanza dell'istruzione, del supporto emotivo da parte degli altri e del fare esperienza costruttiva del mondo che si prospettano come condizioni altamente protettive anche in età avanzata, come si vedrà in seguito.

Esiste un altro meccanismo neurale che pur si lega all'apprendimento hebbiano e rientra nel potenziamento a lungo termine a seguito di un danno cerebrale apportato da un ictus o altre patologie, ed è lo *sprouting* che in italiano si potrebbe tradurre con 'gemmazione' o 'germogliazione': a seguito di un danno gli assoni delle cellule muoiono, a questo punto intervengono gli assoni di cellule che sono rimasti illesi e che si ramificano occupando le sedi lasciate libere. Questo meccanismo, probabilmente reso possibile anche dalle neurotrofine, può essere utile nel processo di ripresa funzionale a seguito di danni o patologie (Di Giulio et al., 2008).

Il concetto di plasticità si è fatto avanti solo a partire dagli anni Ottanta e ha spodestato due grandi capisaldi del panorama della psicologia, ossia l'idea che nel solo infante potesse esserci plasticità e riorganizzazione sinaptica e l'idea di un cervello geneticamente determinato, svalutando la potenza dell'ambiente nel plasmare la mente. La prima convinzione nasce dalle evidenze secondo cui nei bambini si osserva una importante neurogenesi e una organizzazione sinaptica nel periodo critico che si estende dal periodo prenatale ai primi due anni di vita circa. È risaputo che nel bambino è presente un numero di sinapsi di gran lunga superiore rispetto a quelle di un uomo adulto, poi intervengono i processi di *pruning* (potatura delle sinapsi) in cui vengono mantenute e potenziate solo le connessioni che sono state sostenute dall'esperienza e dall'esercizio e quelle inutilizzate vengono eliminate e così a vent'anni circa il cervello umano risulta interamente interconnesso (Robertson, 1999). Tuttavia la costruzione di nuove sinapsi non avviene solo durante questo periodo, ma nel corso di tutta la vita, sebbene con gli anni

questa capacità sia meno potente, Rossi (2020) afferma infatti che grazie ai meccanismi plastici “anche nell’età adulta il numero, così come l’efficacia, delle sinapsi può variare, anche di ora in ora” (p.26). E’ vero che i bambini a seguito di lesioni dovute a malattie o incidenti hanno una maggiore potenzialità di resilienza cerebrale e di riorganizzazione dovuta proprio al fatto che la maturazione (e lateralizzazione) cerebrale è ancora lontana e quindi la loro mente ha grandi potenzialità plastiche, tuttavia non è solo durante questo periodo che il cervello dimostra le sue doti. In generale quella che viene meno è l’idea secondo cui le cellule cerebrali una volta morte, non si rigenerano e non può esserci né plasticità, né neurogenesi.

Anche l’idea del *cervello deterministico*, ossia di strutture cerebrali predefinite unicamente sulla base di indizi genetici è stata messa a tacere dalla scienza; Vittorino Andreoli (1991) sottolinea come alla fine degli anni Settanta dominasse “la concezione che ogni struttura dell’organismo venisse costruita seguendo un codice precisamente fissato, e che le variazioni negli organismi fossero dovute a variazioni genetiche in base alle quali si formavano fenotipi differenti. L’ambiente in cui gli organismi si trovavano era idoneo a quelle strutture , in caso contrario avveniva la loro eliminazione, sulla base dei dettami evoluzionistici e sui meccanismi delle mutazioni per l’adattamento della specie” (p.196). Anche in questo caso le evidenze vanno da tutt’altra parte, un esempio è il linguaggio: ci sono strutture cerebrali geneticamente determinate deputate alla comprensione e alla produzione del linguaggio lateralizzate a sinistra (rispettivamente area di Wernike e area di Broca), ma il linguaggio può considerarsi come una lampadina e il suo apprendimento può avvenire solo se si accende il suo interruttore che altro non è che l’esposizione al linguaggio stesso favorito dall’esperienza e quindi dall’ambiente che plasma e attiva tali strutture. Senza l’interruttore (ambiente) la luce del linguaggio non può accendersi. Bisogna perciò considerare in ogni situazione l’interazione tra geni e ambiente. Anche nella psicopatologia è possibile, ad esempio, che ci sia una predisposizione genetica a sviluppare una certa malattia, tuttavia se l’ambiente e le esperienze di vita sono favorevoli possono proteggere l’individuo dall’insorgere della malattia per la quale è geneticamente

predisposto, o comunque possono essere un elemento favorevole per il recupero. Un esempio di questo è rappresentato da quegli individui che sviluppano un disturbo antisociale di personalità, il quale sopraggiunge tramite una combinazione proprio di fattori genetici e ambientali; questi individui presentano infatti un polimorfismo del gene MAO-A sul cromosoma X il cui ridotto funzionamento può predisporre a tale disturbo, ma accompagnato a questo vi sono anche fattori ambientali stressanti predisponenti come maltrattamenti infantili e condizioni sociali svantaggiate, soprattutto nei soggetti di sesso maschile; in questi casi la psicopatologia è sostenuta dalla genetica ma anche dall'ambiente i quali si muovono sempre in sinergia sottolineando come qualsiasi malattia è in genere ricondotta a diverse concause (Byrd & Manuck, 2014).

Sebbene alcuni meccanismi neuroplastici che intervengono nel cervello di alcuni individui siano sorprendenti, non ci si dovrebbe meravigliare così tanto in quanto all'interno di un organo che pesa circa 1300 grammi vi sono cento miliardi di neuroni, un numero così ampio che è impossibile riuscire a rappresentarlo mentalmente; ogni cellula cerebrale è connessa ad altre cellule da un numero variabile di sinapsi, tra le mille e le diecimila (Ramachandran, 2004). Ciò significa che è inimmaginabile lo scambio di informazioni che può avvenire tra i neuroni e probabilmente l'uomo non riuscirà mai a ricostruirne il cablaggio, tuttavia questi dati possono bastare a dare un'idea della complessità dell'essere umano e le funzioni plastiche di questo organo sono parte integrante di questa complessità. Inoltre a rendere le cose più difficili e forse anche più interessanti sono alcune stime che suggeriscono come la vita media di una connessione neuronale sarebbe di circa otto ore (Robertson, 1999), a questo punto ragionare in termini di relazioni tra le componenti e non di connessioni tra i singoli neuroni può essere di aiuto e può spiegare come e perché se anche alcune connessioni vengono perdute si riesce a mantenere una visione integrata di sé, del proprio passato, delle proprie abilità e delle attività automatiche della vita quotidiana. Per cercare di sintetizzare meglio cosa sia la neuroplasticità è possibile far riferimento a tre tipologie di meccanismi plastici: vicarianza, riorganizzazione e

sostituzione funzionale. Condizioni di resilienza cerebrale che si presentano a seguito di un danno che coinvolge il sistema cerebrale.

1.1 Vicarianza funzionale

Quando un sistema di neuroni viene danneggiato, altre parti del sistema che svolgono compiti differenti corrono in soccorso per cercare di ripristinare la funzione perduta e permettere al soggetto di avere un migliore adattamento possibile, si potrebbe definire così il concetto di vicarianza. Questo soccorso, per esempio a livello di corteccia cerebrale, può arrivare dall'emisfero contro lesionale, ossia dall'emisfero intatto; come sappiamo i due emisferi seppur speculari svolgono funzioni differenti: man mano che passano gli anni l'esperienza permette alle connessioni preesistenti di rafforzarsi (e a quelle non utilizzate di spegnersi), sostenendo anche una lateralizzazione emisferica: a destra si hanno soprattutto funzioni legate allo spazio e all'attenzione mentre a sinistra funzioni legate al calcolo e al linguaggio. I due emisferi sono collegati tra loro dal corpo calloso e ciò significa che sebbene svolgano alcuni compiti differenti sono interconnessi e comunicano tra loro, e allo stesso tempo si trovano in competizione in alcuni casi, per esempio stimolando una porzione della corteccia motoria di destra si avrà un movimento nella parte sinistra del corpo e contemporaneamente l'emisfero sinistro sarà inibito grazie al corpo calloso (Robertson, 1999). Questa competizione interemisferica può venir meno nel momento in cui subentra una lesione. In un esperimento (Backner et al., 1996) venivano confrontati pazienti sani e un paziente con una lesione in un'area del lobulo frontale inferiore vicino all'area di Broca (area per la produzione del linguaggio) a seguito di un'ischemia. Il compito principale che questi soggetti dovevano svolgere era ricostruire una parola a partire dalle sole prime tre lettere. Tecniche di *neuroimaging* hanno dimostrato che nei pazienti sani l'area frontale inferiore sinistra del cervello si attivava a seguito dell'esecuzione di questi compiti, mentre nel paziente con lesione cerebrale si attivava l'area speculare di destra (in quanto a sinistra le cellule si erano spente).

Un altro esempio di come l'emisfero intatto possa correre in soccorso, o meglio in questo caso,

possa imparare a svolgere il compito dell'altro emisfero che per via di un danno non è stato plasmato come dovrebbe dall'esperienza, è il caso di Alex un bambino nato con la sindrome di Sturge-Weber ¹(una malattia che colpisce il sistema neurocutaneo e neurologico) a carico dell'emisfero sinistro. Nei suoi primi otto anni di vita ha esperito crisi epilettiche più volte al giorno, costretto ad assumere grandi dosi di anticonvulsivanti. Era un bambino muto e utilizzava il linguaggio dei segni, inoltre la parte controlaterale rispetto al danno, ossia la parte destra del corpo non si muoveva facilmente. I dati però dimostrano come, sebbene la parte sinistra del cervello fosse sviluppata in maniera anomala, l'emisfero destro fosse più grande rispetto alla norma e ciò fornisce un primo indizio di vicarianza funzionale. A otto anni i medici decisero di asportare l'emisfero sinistro in quanto causa delle forti crisi si era atrofizzato divenendo di conseguenza disfunzionale. Dopo qualche mese dall'intervento Alex ha migliorato man mano le sue capacità verbali (tanto da mostrare capacità linguistiche di un bambino di otto anni quando ne aveva quattordici) e le crisi epilettiche sono scomparse tanto da sospendere l'uso di farmaci. Inoltre è stato dimostrato come probabilmente una riorganizzazione ci fosse stata già prima dell'asportazione dell'emisfero atrofizzato, in quanto stimolando la parte destra del cervello motorio del bambino era possibile notare l'attivazione delle due mani del bambino, invece in un cervello normalmente definito la stimolazione delle aree motorie di destra porterebbero l'attivazione della sola mano sinistra. Dunque il caso straordinario di questo bambino sottolinea una vicarianza da parte dell'emisfero non lesionato per una serie di capacità linguistiche e motorie. Tutto ciò è sicuramente sostenuto dalla sua età in quanto più precoce è la lesione e maggiore è la potenzialità plastica; in funzione di questo Robertson (1999) afferma che "prima dei 5 o 6 anni, in particolare, l'emisfero destro del cervello sembra essere in grado di gestire l'uso della parola e del linguaggio altrettanto bene di quello sinistro; i bambini che perdono un emisfero cerebrale prima di quest'età vanno incontro a molte meno difficoltà di parola e di comprensione di altri più cresciuti e degli adolescenti" p.

¹ Caso Clinico descritto nello studio di: Varghs-Khadem, F., e altri, Onset of speech after left hemispherectomy in a nine-year-old boy, *Brain*, 120, 1997, pp. 159-82.

È possibile anche che ci siano situazioni in cui il danno si presenti invece dopo una certa età, ed è il caso dell'attore e produttore Kirk Douglas, colpito da una trombosi che gli causò una difficoltà nella produzione del linguaggio parlato. Man mano l'attore riprese a fatica a parlare e si potrebbe spiegare questo recupero come il risultato non solo del tempo che passa (dopo un ictus non è raro un recupero spontaneo), ma anche dell'impegno riabilitativo di Douglas e dei processi di compensazione protagonisti di questo paragrafo (Robertson 1999). Similmente è stato fatto un esperimento (Weiller et al., 1995) su sei pazienti che avevano avuto in seguito a una trombosi cerebrale dei danni all'area di Wernike, area deputata alla comprensione del linguaggio, (proprio come l'attore Kirk Douglas) lateralizzata a sinistra. Questi soggetti, con diagnosi di afasia di Wernike, sono stati sottoposti a vari compiti linguistici come la generazione di parole e la ripetizione di pseudoparole. I risultati degli studi mostravano un'attivazione delle aree frontali sinistre (intatte) le quali entrano in soccorso di quelle lesionate e anche un'attivazione di aree dell'emisfero destro (intatte) omolaterali rispetto a quelle danneggiate nell'emisfero sinistro, dunque una nuova rete neurale si è formata e organizzata per vicariare alla funzione perduta a seguito della trombosi.

Tuttavia, nonostante sia stato smentito che il cervello sia interamente modulare, ci sono alcune aree che svolgono compiti specifici e non rimpiazzabili, ad esempio il giro fusiforme del lobo temporale deputato al riconoscimento dell'identità del volto, in questo caso non ci sono altre aree pronte a svolgere un compito affine. Una lesione in quest'area porta a una condizione nota come prosopagnosia in cui la persona è totalmente incapace di identificare chi ha di fronte guardando il volto, per quanto possa vicariare basandosi su altri indizi noti per riconoscere le persone, servendosi di indicazioni relative al tono della voce o all'abbigliamento. Similmente accade anche a persone con agnosia visiva, una condizione dovuta a una lesione della via

² Ciò avviene perché, anche in funzione di quanto detto prima, non vi è ancora la lateralizzazione emisferica tipica dell'adulto, in cui un simile recupero potrebbe non avvenire.

ventrale per cui vi è un'impossibilità nel riconoscere gli oggetti. Questo esito lesionale (così come la prosopagnosia) è profondamente maladattivo, ma la persona riesce comunque in un qualche modo a vicariare. È stato notato come sebbene queste persone non riescano a riconoscere e identificare gli oggetti che hanno di fronte, riescono invece con scioltezza a mettere le dita delle mani in una configurazione tale da garantirgli una prensione adeguata e anche di inserirli in appositi siti con percentuali di errore molto basse, questo perché esistono altre aree altamente specializzate in questo tipo di compito che permettono di vicariare il danno (Robertson, 1999).

1.2 Riorganizzazione e Sostituzione Funzionale

La riorganizzazione funzionale consiste in una modifica di sistemi neurali che per riparare un danno cominciano a svolgere funzioni che normalmente non gli competono, senza abbandonare la loro funzione primaria; tale concetto fa leva sul fatto che nel cervello vi sono molti circuiti ridondanti, perciò a seguito di un danno altre aree del cervello possono intervenire per ricostruire una funzione perduta. Questo è ciò che normalmente accade in individui ciechi alla nascita per cui la corteccia occipitale e temporale non svolgono funzioni relativamente all'elaborazione visiva degli stimoli esterni, ma si riorganizzano e imparano a rispondere a stimoli tattili e uditivi (Di Giulio, 2008). Vi sono casi in cui la neuroplasticità si manifesta nei casi di *arto fantasma* spesso documentati in letteratura e che da sempre attirano l'interesse dei più. Quando un arto viene amputato il soggetto suggerisce di percepire ancora dolore o comunque la presenza dell'arto stesso sebbene questo manchi. Molti studiosi si sono domandati come faccia questo meccanismo a presentarsi in quanto nella consapevolezza del soggetto è ben chiara l'assenza dell'arto. È interessante a questo punto citare lo studio di caso di un paziente di nome Victor da parte di Ramachandran (2012). Al paziente era stato amputato tutto ciò che vi era al di sotto del gomito sinistro, tuttavia ne avvertiva la presenza. Quando in sede di analisi il dottor Ramachandran toccò la parte sinistra del volto al livello della guancia il paziente riferiva di sentire che il suo pollice della mano venisse toccato e che se veniva

stimolata con un bastoncino la parte subito sotto al labbro sinistro avvertiva un tocco del mignolo. In questo modo si riuscì a ricostruire una mappa intera della mano sul volto di Victor. Lo studioso canadese Penfield nel XX secolo riuscì a ricostruire una mappa utilizzando tecniche di stimolazione elettrica nella corteccia a livello del giro post-centrale; questa mappa contiene la rappresentazione di tutte le aree del corpo che si potrebbe definire caricaturale e sproporzionata: la grandezza della rappresentazione neurale delle varie parti corporee non corrisponde alle proporzioni reali. Questo avviene secondo il principio di *magnificazione corticale* secondo cui aree maggiormente innervate del corpo (volto, mani) hanno una maggiore rappresentazione a livello corticale, infatti sono aree particolarmente sensibili alla stimolazione tattile ad esempio. A questo punto, tornando a Victor, è possibile notare come l'area di rappresentazione corticale sensoriale del volto si trovi in una posizione adiacente alla mano (diversamente da quanto accade nella realtà) e la mano di fianco al braccio. Dunque l'area corticale sensitiva relativa alla mano e al braccio esistono ancora, mentre gli input derivanti da tali aree non si verificano più; a questo punto si manifesta la plasticità cerebrale che non permette a queste aree di spegnersi, ma le riorganizza e così anche la mappa del volto. Ramachandran fornisce due possibili ipotesi per spiegare questo fenomeno: la prima è che gli input sensoriali che vanno dalla superficie cutanea del volto alla mappa corticale comincino a invadere attivamente il territorio libero corrispondente della mano mancante. Le fibre nervose cutanee del volto, che di norma proiettano alla relativa mappa corticale, proliferano invadendo la mappa della mano e del braccio, per cui si ha la sensazione che venga stimolata la mano fantasma ogni volta che si tocca la faccia. Mentre la seconda ipotesi suggerisce come prima dell'amputazione gli input sensoriali del volto non coinvolgano solo la relativa area del volto, ma anche in parte la regione della mano e del braccio. Sono però connessioni silenziose che esistono in funzione di un eventuale riorganizzazione in caso di danno, e questo poiché il sistema cerebrale è anche caratterizzato da connessioni ridondanti (silenziose o meno) che si attivano solo in caso di necessità.

Un altro esempio che può chiarire come l'esperienza del mondo può plasmare le connessioni cerebrali è quello della sindattilia, una condizione tale per cui due o più dita di mani e piedi sono legate tra loro. Questa condizione presuppone che queste dita non facciano un'esperienza diversificata del mondo così come avviene per le dita di una persona che non presenta questa anomalia. Di conseguenza ci si aspetta che nella corteccia ci siano aree specifiche attivate dall'esperienza tattile di ognuna delle nostre dita; in queste persone l'esperienza è unificata e le mappe corticali relative sono uniche e disorganizzate. In uno studio (Mogilner et al., 1993) sono state comparate le mappe corticali relative alle dita di nove soggetti sani e di due pazienti con sindattilia, i risultati suggeriscono un iniziale divario tra le mappe dei due gruppi, ma a seguito della separazione chirurgica delle dita dei due pazienti del gruppo sperimentale le mappe si erano ristrutturare e questo perché, richiamando anche il concetto di apprendimento hebbiano, i neuroni e le relative connessioni hanno fatto ripetutamente esperienza del mondo e si sono riorganizzate in un'ottica funzionale. Inoltre questa riorganizzazione si è ottenuta in cinque settimane, un tempo sorprendentemente breve.

Uno studio che ha coinvolto persone cieche (Elbert 2002), ha invece dimostrato come un'intera area, quella uditiva, sia più grande rispetto a persone normo-vedenti. È risaputo come persone cieche siano maggiormente in grado di localizzare ed elaborare gli stimoli uditivi (e anche tattili). Questa capacità è dovuta al fatto che l'area deputata all'analisi dell'informazione acustica, la corteccia uditiva primaria, abbia subito un'espansione e abbia preso parte della corteccia visiva primaria che non è soggetta ad alcun tipo di stimolazione visiva. La mappa tonotopica dei soggetti non vedenti era significativamente più grande rispetto ai vedenti e questo naturalmente si spiega facendo ricorso al fatto che le connessioni in quest'area si siano potenziate con l'esperienza tanto da espandersi e da riorganizzarsi invadendo anche l'area visiva primaria.

Per quanto riguarda la sostituzione funzionale è possibile immaginare il caso di persone che diventano cieche già da molto piccole, in queste persone è evidente una funzione mancante come quella della vista che viene sostituita da un'altra funzione, il tatto. La corteccia visiva primaria che riceve input dal genicolato superiore è deputata all'analisi dell'informazione che giunge dagli occhi e in genere svolge

questo ruolo per tutto il corso della vita. Tuttavia è stato dimostrato che in persone non vedenti abili nella lettura in Braille questa intera area diventa pronta ad accogliere ed elaborare il segnale tattile (Sadato et al.,1996). Infatti a seguito dell'esercizio tattile le persone cieche già da bambine mostrano un'attivazione misurata con la PET (tomografia a emissione di positroni) nella corteccia visiva primaria e secondaria, che invece è inibita nelle persone normo-vedenti, le quali, al contrario mostrano un maggior potenziamento delle aree visive a scapito di quelle tattili e uditive. Questo è un esempio di come la sostituzione plastica si presenti per far sì che strutture cerebrali che cercano di potenziare la loro funzione affinché l'individuo possa rispondere nella maniera più adattiva possibile agli stimoli esterni. Come si può notare la differenza tra la riorganizzazione, la sostituzione e la vicarianza funzionale non è così marcata, ci sono confini molto sfumati fra i tre tipi di plasticità e uno non esclude l'altro.

Dopo aver fatto chiarezza sul concetto di plasticità e aver suggerito diverse modalità attraverso cui questa si presenta a seguito di un danno o malattia cerebrale, è possibile fare luce sul concetto di neurogenesi.

1.3 Neurogenesi

Nelle ultime righe si è visto come sia possibile una riorganizzazione nel cervello adulto (e non) a seguito di lesioni, ora si tenterà di spiegare come il cervello adulto possa essere protagonista anche della neurogenesi nonostante per molti anni si sia cercato di tenere lontana questa idea, sostenendo come le strutture neurali con l'età possano solo indebolirsi. La morte neuronale, programmata geneticamente con il passare dell'età, sarebbe alla base di malattie neurodegenerative che colpiscono il cervello, ma nelle righe successive si porteranno all'attenzione degli studi effettuati su modelli animali e sull'uomo che dimostrano come anche nel cervello adulto sia possibile avere neurogenesi. Innanzitutto per neurogenesi si intende la nascita di nuovi neuroni, che nel corso della loro vita andranno a generare a loro volta connessioni con altri neuroni (che poi potranno essere potenziate o eliminate). È presentato questo breve cenno sulla neurogenesi poiché la produzione di nuovi neuroni può considerarsi come una risposta plastica da parte del nostro sistema cerebrale in grado di

rispondere e fronteggiare l'invecchiamento. La generazione di nuovi neuroni sembra verificarsi nei mammiferi in due aree definite che sono la zona subventricolare e il giro dentato dell'ippocampo (Braun & Jessberger, 2014). Per oltre un secolo la medicina convenzionale era convinta che il cervello fosse composto da cento bilioni di cellule esistenti alla nascita e che non potesse produrne altre giungendo dunque alla vecchiaia con un gran numero di cellule nervose esaurite, tuttavia oggi grazie alla concentrazione di carbonio 14 nel DNA dei neuroni umani si è dimostrato che più di un terzo dei neuroni dell'ippocampo si rinnova regolarmente durante la vita (Giordo, 2017). Bisogna comprendere quanto sia importante che nuove cellule nervose vengano create in quanto rendono possibile l'omeostasi del sistema, ma non solo in quanto sono protettive rispetto a malattie neurodegenerative, ma anche perchè alla base di nuovi meccanismi di memoria e apprendimento. Tra le prime evidenze importanti per la neurogenesi si trova lo studio di Goldman e Nottebohm³ (1983) i quali scoprirono forme di neurogenesi nel cervello di uccelli adulti. In particolare il loro studio ha dimostrato in canarini femmina una crescita dei neuroni nel nucleo proencefalico HVc, una struttura coinvolta nel canto all'inizio della stagione di accoppiamento; questo processo ha un chiaro riferimento adattivo che fa cenno al mantenimento e/o all'acquisizione dei richiami che sono stati precedentemente appresi. Il campo degli studi sulla neurogenesi è ricco di evidenze rese possibili anche grazie all'indagine sul modello del ratto (Van Praag et al., 1999; Braun & Jessberg, 2014), evidenze che suggeriscono come l'esercizio fisico andrebbe ad aumentare significativamente la proliferazione delle cellule rispetto ai controlli. Infatti, i topi che si erano esercitati a correre sulla ruota ed erano stati sottoposti a diverse sessioni del labirinto di Morris, hanno mostrato abilità motorie e di apprendimento migliori rispetto ai controlli e le valutazioni dei loro cervelli *post mortem* hanno rilevato neurogenesi ippocampale nel giro dentato. Viceversa la somministrazione di corticosterone aumenta lo stress in questi roditori, riducendo le possibilità di apprendimento spaziale e neurogenesi. Viene in tal modo dimostrato come gli ambienti arricchiti abbiano effetti positivi a lungo termine e a questo punto il parallelo con l'uomo nasce spontaneo: l'esercizio fisico, uno stile di vita regolare e l'esercizio mentale si configurano come

³ Goldman, S.A. & Nottebohm, F. (1983). *Neuronal production, migration, and differentiation in a vocal control nucleus of the adult female canary brain*. Proceedings of national academy of Sciences, USA, 80, 2390-2394.

fattori altamente protettivi rispetto all' insorgenza di malattie neurodegenerative. In molti mammiferi non umani tra cui proprio i ratti, sembra verificarsi neurogenesi anche al livello del bulbo olfattivo, cosa che nell'uomo non accade perché l'uomo nel corso del tempo ha sfruttato sempre meno il senso dell'olfatto prediligendo altre vie di analisi dell'informazione, mentre per altri animali questo senso è fondamentale per la ricerca del cibo e del partner. Avvicinandosi alla neurogenesi che si verifica nel cervello umano, uno studio sui macachi adulti (Kornack & Rakic, 1999) ha mostrato la nascita di nuovi neuroni, oligodendrociti e astrociti nel giro dentato dell'ippocampo; nello specifico le scimmie testate avevano tra i 5 anni e mezzo e i sedici anni e mezzo e sono state iniettate con una soluzione di BrdU⁴ e la proliferazione cellulare è stata individuata con l'utilizzo di tecniche immunoistochimiche *post mortem*. Data la somiglianza tra l'uomo e questi animali, tale scoperta è molto importante in quanto il giro dentato sia dell'emisfero di destra, sia di quello di sinistra mostra capacità di memorizzazione spaziale e semantica. Nell'uomo è stata dimostrata la produzione di nuovi neuroni nello striato, nello specifico si parla di interneuroni, presenti tra l'altro anche al livello del putamen, nel giro dentato dell'ippocampo, ma non nella corteccia cerebrale (Ernst et al., 2014). Lo striato riveste fondamentale importanza in quanto implicato in funzioni motorie e cognitive, come la pianificazione e organizzazione di movimenti, ma anche nelle funzioni esecutive, è un'area fortemente intaccata nella malattia neurodegenerativa di Huntington e nel Parkinson. Un'ulteriore analisi ha tentato di vedere quale fosse la datazione di queste cellule ed è stato trovato che nel ventricolo laterale e nello striato di questi pazienti⁵ c'è un'ampia eterogeneità, ossia un ricambio cellulare importante dei neuroni di queste aree da una parte, mentre altre cellule sono rimaste in loco dalla nascita all'età adulta. Inoltre, sempre utilizzando iniezioni con BrdU e sempre con l'analisi (resa grazie a procedure di immunoistochimica) *post mortem* dei tessuti, è stata ancora una volta dimostrata la neurogenesi nel cervello adulto umano (Eriksson et al., 1998; Kemperman & Gage, 1999). I dati ottenuti dimostrano in particolare una proliferazione cellulare nello striato e nel giro dentato dell'ippocampo che

⁴ BrdU, il cui nome completo è bromodeossiridina, è generalmente utilizzato per studiare la proliferazione cellulare nei tessuti viventi, fonte Wikipedia. [Bromodeoxyuridine - Wikipedia](#)

⁵ Nello studio in questione (Ernst et al, 2014) è stato analizzato il tessuto postmortem di pazienti oncologici.

divengono cellule granulari nello specifico. Nuovi neuroni implicano nuove connessioni e nuove connessioni implicano, nell'ippocampo, potenzialità di apprendimento e di memorizzazione.

Questi nuovi neuroni che nascono a livello della zona subventricolare e nel giro dentato risiedono in queste aree in maniera silente, quello che accade è che a seguito di segnali interni o esterni rispondono con una proliferazione. Queste cellule dunque cominciano a differenziarsi una volta formatesi e poi maturano nel tempo e si integrano nel loro sito di destinazione (Braun & Jessberger, 2014). A questo punto ci si può chiedere da dove vengano create queste nuove cellule e la risposta viene fornita da Pinel (2018): "I nuovi neuroni del bulbo olfattivo e dello striato vengono creati da cellule staminali neuronali adulte in precisi siti nella zona subventricolare dei ventricoli cerebrali e poi migrano ai bulbi olfattivi per i mammiferi non umani, o allo striato negli umani. Al contrario, le nuove cellule dell'ippocampo vengono create vicino a dove poi saranno posizionate, ossia nel giro dentato dell'ippocampo" (p.235).

La generazione di nuove cellule a livello dell'ippocampo e dello striato anche dopo l'età dello sviluppo nell'uomo apre una speranza in più rispetto al tentativo di bloccare o rallentare la progressione o addirittura di riabilitare malattie neurodegenerative oppure la degenerazione che normalmente si presenta con l'età proprio perché lo striato sembra essere coinvolto in disturbi come il Parkinson e la corea di Huntington, mentre in generale con l'età anziana aree come quelle ippocampali sembrano ridurre la loro attività ed efficienza, infatti l'immagazzinamento di nuovi ricordi è maggiormente deficitaria negli anziani e sembra essere proprio l'ippocampo a conservare queste tracce (Robertson, 1999). Invecchiando nell'ippocampo vi è una ridotta produzione di dopamina da parte delle cellule e questo neurotrasmettitore sembra essere responsabile di capacità di apprendimento spaziale (Kandel, 2006). Inoltre dopo i sessant'anni si presenta, in condizioni non patologiche, una riduzione del numero di spine dendritiche e della loro arborizzazione in aree come quella di Wernike e al livello di giri di Heshl (Anderson & Rutledge, 1996). L'età non è amica del cervello, ma questo non significa che non vi siano fattori in grado di proteggerlo, malattie come quella di Alzheimer colpiscono proprio la capacità di neurogenesi, ma una diagnosi precoce e un buon

training possono tentare di aumentare l'autonomia di questi pazienti proprio grazie alla possibilità di neurogenesi.

1.4 Deprivazione e Ambienti Arricchiti

L'ambiente ha un forte impatto sulla costruzione cerebrale dell'individuo. Come suggerito in precedenza il cervello cambia nel corso del tempo, ogni cervello è diverso da un altro, e uno stesso cervello cambia nel corso del tempo, questo perché le esperienze plasmano profondamente la complessità delle strutture cerebrali. È innegabile il ruolo che la genetica ha nel predisporre le strutture cerebrali che una volta nati si dovranno potenziare e arricchire, e ciò è possibile solo con l'esperienza, un'esperienza che deve presentarsi all'interno di una finestra critica dello sviluppo. Come già sottolineato ciò avviene per il linguaggio, ma anche per la deambulazione, per la visione, per la socializzazione e in questo hanno un'importanza non marginale le relazioni con i *caregivers* che garantiscono questo sviluppo. Fare esperienza positiva dell'ambiente è fondamentale non solo per lo sviluppo del bambino, ma anche per l'adulto e l'anziano.

Genie a tredici anni riuscì a scappare dalla trappola in cui viveva: pesava meno di trenta chili, non sapeva giocare, masticare e parlava a fatica (Santrock, 2013). Era stata rinchiusa per tutta la vita in una stanza e nessuno ha saputo insegnarle ciò che normalmente viene insegnato a un bambino. Nonostante per anni sia stata accolta e riabilitata, non riuscì mai a parlare come una persona della sua età, il ritardo cognitivo era evidente e comunicava col linguaggio dei segni, addirittura hanno dovuto insegnarle a sorridere. Questa esperienza privativa le ha compromesso il presente e il futuro, proprio perché nel periodo critico in cui un bambino impara a mettere le basi di capacità semplici come masticare, e complesse come parlare e ragionare, lei era tenuta segregata in una stanza e sebbene il suo organismo fosse geneticamente predisposto a svolgere una vita funzionale, non è stata adeguatamente stimolata di conseguenza per quanto avessero provato a darle una vita che si potesse avvicinare alla normalità, questa normalità non si è mai

potuta verificare. Sempre negli anni Settanta il caso di due gemelli ceco-slovacchi fece scalpore (Koluchova , 1972); vennero ritrovati all'età di sette anni in una stanza poco accogliente dopo aver passato gran parte della loro vita in totale isolamento. Per circa cinque anni questi bambini hanno subito violenze dalla matrigna e non avevano un letto in cui dormire. A sette anni camminavano a stento e il linguaggio era scarso, il livello intellettivo era paragonabile a quello di un bambino di tre anni, una volta 'portati alla luce' hanno vissuto in un centro in cui sono stati riabilitati e le loro facoltà mentali in generale ebbero una rapida risalita, ma ciò che davvero sembra averli aiutati è stato l'affetto e la cura da parte della famiglia adottiva. Per quanto le intenzioni riabilitative fossero state decise e mirate, questi due bambini così come Genie non sono stati in grado di sviluppare un livello intellettivo e una capacità di far fronte alle problematiche della vita quotidiana in piena autonomia in quanto nel corso del periodo critico non sono stati esposti a tutti quegli stimoli in grado di garantire uno sviluppo adeguato delle diverse abilità e capacità, nonché l'ambiente affettivo in cui normalmente queste stimolazioni si verificano era assente.

A questo punto è importante parlare di geni e ambiente e accennare all'epigenetica, una condizione per cui è possibile grazie all'esperienza modificare l'espressione dei geni senza modificare il DNA. Meccanismi di epigenetica sono stati evidenti nei piccoli di ratto che avevano una risposta migliore allo stress e dunque una regolazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene migliore quando allevati da madri maggiormente premurose in grado di prendersi cura di loro in maniera soddisfacente, promuovendo un migliore sviluppo fisico, affettivo e cognitivo (Fish et. al 2004). Questo è esattamente ciò che è mancato nel caso dei bambini sopra citati, durante il periodo più delicato della vita non solo non sono stati cresciuti con supporto, ma sono stati gravemente deprivati e tale deprivazione ha portato effetti drammatici nel loro sviluppo cognitivo, affettivo e sociale. L'importanza della finestra critica nello sviluppo di alcune abilità è stata studiata proprio attraverso esperimenti di deprivazione, soprattutto sensoriale sul modello animale; gattini deprivati della visione da un occhio hanno mostrato

cambiamenti permanenti nell'organizzazione della corteccia visiva primaria (Hubel & Wiesel, 1963). Vi sono infatti nella corteccia visiva primaria dei neuroni binoculari atti a integrare l'informazione proveniente da entrambi gli occhi, tuttavia venendo meno l'input derivante da uno dei due, i neuroni binoculari si organizzano diversamente e si ristrutturano favorendo l'input proveniente dall'occhio integro, inibendo le informazioni che giungono dall'occhio deprivato. Di fatto questa si configura come una delle prime evidenze di plasticità a seguito della deprivazione, similmente anche in bambini con strabismo o cataratta congenita non vi è la possibilità di sviluppare una corretta acuità visiva e la visione binoculare a meno che non si intervenga precocemente con training ricchi di input visivi atti ad abilitare queste funzioni, in particolare bambini nati con cataratta congenita se adeguatamente e precocemente trattati mostrano un rapidissimo recupero sviluppando una visione adeguata (Maurer et al, 1999). Vi è una buona concordanza nel ritenere che un training ben mirato permetta la riabilitazione dell'ambliopia: una condizione per cui vi è un'anomala conduzione del segnale da parte dell'occhio al cervello, il quale favorisce uno dei due occhi (quello sano) andando via via a indebolire il segnale proveniente dall'occhio 'difettoso'. Ratti adulti con ambliopia sono stati sottoposti a stimoli percettivi in serie ben stabilite, e soprattutto continuativi nel tempo; ciò ha permesso all'occhio di svolgere una funzione pressoché normale già nel giro di una ventina di giorni, questo significa che le potenzialità riabilitative esistono anche in un cervello adulto e completamente formato (Berardi et al., 2015). Questi animali sono stati di fatto esposti a quello che viene definito un *ambiente arricchito* (*enriched environments*, EE). Un ambiente ricco di stimoli mentali e sociali, i primi studi al riguardo sono stati compiuti sui ratti ai quali venivano fornite delle ruote dove potevano correre, gabbie ampie in cui potevano esplorare liberamente l'ambiente, disporre di acqua, cibo e compagni di gioco, i materiali con i quali i ratti interagivano variavano nel corso del tempo di modo da attirare maggiormente la loro attenzione e garantire apprendimento e gratificazione; gli studiosi sono d'accordo nel riferire modificazioni plastiche del cervello a livello morfologico, strutturale e funzionale (Berardi et

al, 2015; Kempermann et al, 2010; Van Praag et al, 1999). L'attività fisica e cognitiva aumenta i processi di generazione di nuovi neuroni soprattutto in aree come l'ippocampo che è spesso bersaglio di malattie come la depressione o malattie neurodegenerative. Da qua deriva l'importanza di fornire alla persona stimoli in grado di tenere il corpo e la mente attivi durante tutto il corso della vita indipendentemente dalla presenza di un danno. Per esempio, più sono elevati gli anni di istruzione e di occupazione di un individuo e minore sembra essere l'incidenza delle malattie neurodegenerative, questo non solo per via della ricchezza che il percorso formativo e lavorativo possono offrire a un individuo, ma anche perché probabilmente queste persone avranno una tendenza maggiore a informarsi, leggere, viaggiare e fare esperienze di vita gratificanti e altamente protettive, mettendo in campo la propria riserva cognitiva (Robertson, 1999). In tal modo le connessioni neurali continueranno a potenziarsi e a generarsi anche in tarda età proteggendo i soggetti dagli effetti negativi del tempo che avanza. È possibile dunque definire anche il processo di neurogenesi come il risultato dell'epigenetica: vi sono dei geni che regolano la nascita di nuovi neuroni lungo tutto il corso della vita dei mammiferi, ma questa azione genetica deve essere sostenuta dall'individuo tenendosi attivo fisicamente e mentalmente evitando per quanto possibile fattori potenzialmente stressanti che possano invece indurre un indebolimento neuronale ed evitare sostanze tossiche per l'organismo come tabacco, alcool, droghe e determinati tipi di alimenti. Infine, è stato dimostrato nei ratti come anche malattie neurodegenerative che hanno una radice genetica come la Corea di Huntington, possano essere contrastate dall'arricchimento ambientale: in alcuni giovani ratti è stato trapiantato il gene umano della suddetta malattia in modo tale che sviluppassero i diversi sintomi degenerativi, a questo punto a una parte di questi venivano forniti stimoli ambientali come una ruota che gli permetteva di tenersi in movimento, mentre gli altri venivano tenuti nelle condizioni di laboratorio classiche in assenza di stimolazione. Entrambi i gruppi svilupparono la malattia di Huntington, ma il gruppo che era stato sottoposto a stimoli esterni presentò la malattia molto tempo dopo rispetto al gruppo di controllo (Pang et

al., 2006). Questo permette di comprendere come meccanismi neuroplastici siano attivi anche quando la malattia ha una base genetica e non vi sono apparentemente speranze di recupero.

1.5 Il cervello che invecchia e la riserva cognitiva

Prima di addentrarsi nelle tematiche delle malattie neurodegenerative di Parkinson e Alzheimer con le relative metodologie di trattamento, è bene aprire una piccola parentesi per spiegare cosa sia l'invecchiamento e come gli esseri viventi siano programmati appositamente per nascere, crescere, riprodursi, invecchiare e infine spegnersi; il cervello accompagna coerentemente l'individuo attraverso tutte queste tappe dell'esistenza. Come riferito da Benini (2018), "l'invecchiamento è il declino psicofisico inevitabile anche in assenza di malattie (...) Ogni specie si caratterizza per una durata massima della vita, a conferma del fatto che tale durata è parte del genoma. Esso stabilisce fino a che punto la vita può durare. Quanto a lungo un individuo viva all'interno di quel limite dipende dall'ambiente, dal suo modo di vivere e da eventi accidentali (incidenti, infezioni). L'invecchiamento è quindi un evento epigenetico. La lunghezza della vita umana, rispetto al XVIII secolo, nei Paesi benestanti è quasi raddoppiata, per il miglioramento dell'igiene dell'alimentazione e delle cure mediche già a partire dalla nascita" (p.11). La durata di vita degli esseri umani attualmente è più lunga di qualsiasi altro primate, questo probabilmente a causa delle funzioni immunitarie nonché della nutrizione e del miglioramento delle condizioni igieniche a partire dall'epoca dell'industrializzazione. Infatti la maggiore causa di mortalità sono e sono state le infezioni e ciò si nota guardando cosa accade nella realtà di coloro che vivono nei paesi sotto sviluppati; queste cause si sono decimate invece nei paesi industrializzati dove le condizioni igienico-sanitarie sono nettamente migliori (Finch, 2010).

Si comincia a invecchiare quando si è tutt'altro che vecchi, ossia quando il cervello ha raggiunto la piena maturità morfologica e strutturale a 25 anni circa (Benini, 2018). Tuttavia in assenza di malattie l'essere umano è in grado di provvedere alla sua esistenza per ancora parecchi anni dopo questa tappa fondamentale. Soprattutto in fasi avanzate della vita, la vecchiaia porta con sé un declino in diverse aree di vita, ma l'impatto che questa ha sul singolo presenta differenze individuali importanti fondate

sulla genetica e sulle condizioni ambientali in cui l'individuo vive e ha vissuto. Con il tempo l'organismo subisce un'evoluzione e sebbene la persona diventi più matura, il suo fisico e la sua mente ne risentono, anche se l'invecchiamento non è da considerarsi esclusivamente come un declino, anche la maturazione di conoscenze ed esperienze è resa possibile dagli anni che passano e che possono compensare al declino andando a costituire parte della riserva cognitiva che l'individuo può utilizzare; è necessario dunque acquisire l'idea che l'invecchiamento in assenza di malattia è insieme guadagno e perdita (Laicardi & Pezzuti, 2000).

Per quanto concerne il cervello, nel corso del tempo è visibile un decremento ponderale del 15% circa dai 26 agli 80-90 anni, inoltre si osserva un restringimento delle aree relative all'ippocampo, alla corteccia entorinale, della corteccia orbitofrontale e del cervelletto, nonché una riduzione della sostanza bianca in aree frontali, del nucleo caudato e del corpo calloso (Raz, et al. 2010). Inoltre l'età che avanza porta una riduzione delle arborizzazioni dendritiche e a una demielinizzazione della sostanza bianca e a una riduzione di neurotrasmettitori come la dopamina e l'acetilcolina (la prima carente ad esempio nella malattia di Parkinson e la seconda nell'Alzheimer) (Laicardi & Pezzuti, 2000).

Da qui naturalmente è possibile spiegare il declino cognitivo, intellettuale e anche fisico al quale le persone vanno incontro con l'invecchiamento. La letteratura porta alla luce un decremento in compiti che richiamano la memoria implicita, una riduzione di velocità nei compiti stessi rispetto alla memoria dichiarativa e spaziale le quali richiedono di riconnettere e ricollegare eventi e contesti. In tutti questi compiti è coinvolto l'ippocampo in maggior misura (che va incontro a un restringimento), ma anche altre aree temporali mediali. La memoria di lavoro sembra diventare maggiormente deficitaria con il passare degli anni e questo può essere spiegato facendo ricorso al fatto che le cortecce prefrontali con il tempo sono meno efficienti e anche l'attenzione e la capacità inibitoria può risentirne, mentre pare che la conoscenza dei vocaboli e dei relativi sinonimi rimanga pressoché stabile nel tempo. Inoltre si nota una minore lateralizzazione degli emisferi cerebrali (Park & Reuter-lorenz, 2009). Similmente anche nel modello del ratto si è potuto dimostrare un decadimento nella memoria spaziale e del

potenziamento a lungo termine: i ratti anziani sembrano esperire un decadimento dell'informazione due volte più veloce rispetto ai ratti giovani con i quali fanno comuni esperienze di esplorazione di una gabbia (Barnes, 2011). Il potenziamento a lungo termine può essere infatti molto difficile da produrre in ratti anziani e sembra invece che sia più facile un decadimento dell'informazione nell'ippocampo, ossia una depressione a lungo termine (Deupree et al., 1993; Moore et al., 1993). A un livello più specifico sembrano esserci delle aree come la corteccia prefrontale e, appunto, l'ippocampo, in cui la morfologia stessa dei neuroni sembra essere più vulnerabile con l'età, infatti qui le ramificazioni e le spine dendritiche perdono la loro forza nel corso degli anni (Burke & Barnes, 2006). Come si è visto nel capitolo precedente, sebbene fenomeni di neurogenesi e neuroplasticità siano ridotti possono comunque verificarsi anche in un cervello datato, ma non solo, in quanto dove non arriva la neurogenesi sembrano arrivare meccanismi di compensazione. Nel corso dello sviluppo l'individuo raggiunge una lateralizzazione (o specializzazione) emisferica, ecco di nuovo che con l'età questa viene meno. Accade che il volume e le connessioni dei neuroni in diverse aree del cervello vengano meno, ma la plasticità si verifica anche questa volta facendo sì che in compiti di memoria di lavoro verbale che 'accendono' aree prefrontali sinistre nei giovani adulti, accendano invece bilateralmente queste aree in soggetti anziani. Generalmente sembra proprio che aree frontali si attivino di più nella vecchiaia per compensare quei compiti che altre aree cerebrali faticano ad attuare (Park & Reuter-Lorenz, 2009). Inoltre in un esperimento di stimolazione magnetica transcranica applicata alla corteccia prefrontale dorso-laterale di soggetti giovani e anziani durante compiti di riconoscimento mnemonico mentre questi ultimi osservavano e memorizzavano alcune figure e durante il recupero delle stesse, è stato trovato che l'accuratezza nel recupero dell'informazione dei soggetti giovani era maggiormente colpito l'emisfero destro quando veniva applicata la stimolazione, mentre negli anziani il riconoscimento era ugualmente compromesso indipendentemente dall'emisfero stimolato. Ciò significa che nei giovani la corteccia prefrontale dorso-laterale è necessaria per compiti di riconoscimento di figure, mentre invece negli anziani gli emisferi necessitano di lavorare insieme per svolgere lo stesso compito al meglio (Rossi & Rossini, 2004). Anche la flessibilità relativa ad aree

deputate al linguaggio si riduce col tempo: è stato visto come le persone anziane attivino in compiti linguistici aree richieste nella memoria di lavoro per riuscire a risolvere il compito verbale che gli veniva sottoposto, aree che invece le persone giovani non attivano se non in condizioni sfidanti come il processamento di frasi complesse, questa compensazione permette dunque agli anziani di riuscire in un compito dove l'area di Wernike (lobo temporale posteriore sinistro) fallisce (Wingfield & Grossman, 2006). Questo spiega come non si debba considerare la vecchiaia come una malattia di per sé, ma come uno stadio finale della vita in cui molte strutture fisiche e cognitive hanno maggiori difficoltà a causa di geni che programmano tale decadimento, tuttavia ciò non significa che, come abbiamo visto, le persone anziane non riescano a svolgere determinati compiti. Non è raro vedere persone novantenni particolarmente attive sia fisicamente sia intellettualmente e questo perché, in assenza di malattie, la risposta compensativa dell'organismo può funzionare più che bene.

L'invecchiamento è però una delle cause di alcune malattie neurodegenerative e a questo proposito può essere utile aprire una parentesi riguardo al concetto di *riserva cognitiva* e *riserva cerebrale* i quali sembrano essere indipendenti l'uno dall'altro. La riserva cerebrale può essere considerata come una nota passiva del nostro sistema in quanto fa riferimento alle caratteristiche premorbose del cervello e della sua struttura: è definita dalla dimensione e dal peso del cervello, dalla quantità di neuroni e delle connessioni tra neuroni, ma anche dalla quantità di dendriti che circondano il nucleo dei neuroni. Ne consegue che pazienti con minor riserva cerebrale avrebbero una soglia inferiore rispetto all'espressione di menomazioni funzionali a seguito di un danno, pertanto quando e se il volume cerebrale o la densità sinaptica dovessero ridursi, gli individui che hanno una maggiore riserva cerebrale in condizioni premorbose presenteranno i sintomi più lentamente e saranno colpiti meno severamente dalla malattia, e questo sembra valere soprattutto in forme di demenza come quella di Alzheimer. La riserva cognitiva invece si riferisce a una serie di processi attivi che l'individuo mette in atto nel corso del tempo e può essere definita come quella variabilità individuale nell'utilizzo funzionale o nell'integrità strutturale del sistema nervoso che altera le capacità cognitive e comportamentali di una persona in seguito all'insorgenza di un danno cerebrale dovuto a una

patologia. In questo caso dunque si chiama in causa la capacità di utilizzare funzioni alternative quando una funzione preesistente è resa inutilizzabile dalla patologia (Medaglia et al., 2017). Il concetto di riserva cognitiva è stato individuato nel tentativo di spiegare la discrepanza tra i diversi gradi di danno cerebrale e le effettive manifestazioni cliniche: soggetti con una buona riserva cognitiva possono tollerare anche alti livelli di danno cerebrale prima di mostrare un effettivo deterioramento cognitivo. Questa riserva non è però protettiva solo in funzione di un danno al cervello, ma riguarda quell'insieme di attività mentali complesse e quel grado di funzionamento cognitivo protettivi rispetto al declino cognitivo relato all'età o alla demenza (Sale et al., 2014).

La riserva cognitiva fa sì che se a seguito di un danno che coinvolge un'area cerebrale, altri neuroni siano in grado di compensare alla disfunzione, locale o a carico di aree cerebrali più distanti. È probabile che fattori che si presentano a partire dallo sviluppo fetale, procedendo per l'infanzia e per tutta la vita adulta possano avviare, aggravare o proteggere l'individuo dalle diverse patologie che sottostanno alla degenerazione fisica e cognitiva. A incidere sulla riserva cognitiva sembrano essere fattori come l'intelligenza, il grado di istruzione, le abilità linguistiche e la complessità della propria occupazione lavorativa. Uno studio (Almeida, et al., 2015) ha rilevato un numero ridotto di marcatori dell'Alzheimer come placche beta-amiloide e agglomerati di proteina *tau* in studenti universitari suggerendo l'importante ruolo dell'esperienza cognitiva e dell'istruzione di alto livello. È stato dimostrato come un leggero declino cognitivo possa iniziare circa dieci anni prima della diagnosi effettiva di Alzheimer, e alcuni fattori come l'istruzione sembrano in grado di mitigarne gli effetti. Persone altamente istruite raggiungono livelli più elevati di prestazioni cognitive in quasi tutti i domini della cognizione stessa e per contro, la bassa istruzione è uno dei fattori di rischio per l'emergere dell'Alzheimer come si vedrà in seguito. È possibile che la riserva cognitiva sia relativa a fattori genetici che portano l'individuo a sviluppare determinati circuiti cerebrali che risultano essere più resilienti, spiegando anche le scelte di alta istruzione o buona occupazione, oppure è possibile che l'ambiente favorevole sia un grande sostegno a favore della riserva cognitiva esponendo ancora una volta l'individuo a una buona occupazione e istruzione migliorando di conseguenza la connettività

cerebrale, plasticità sinaptica, neurogenesi dell'ippocampo e migliori meccanismi di compensazione, ma ancora più probabilmente la riserva cognitiva è legata a entrambi gli aspetti, genetici e ambientali (Sale, et al., 2014).

È bene in questo caso considerare anche il ruolo dell'attività fisica in quanto sembra ridurre l'impatto di malattie cardiache e vascolari, obesità, depressione e altro, tutti questi come si vedrà in seguito sono fattori principali di rischio per malattie come le demenze. Il flusso sanguigno cerebrale è influenzato negativamente dall'avanzare dell'età e l'attività fisica è in grado di aumentare questo flusso potenziando le abilità cognitive. Inoltre le attività che coinvolgono il corpo sembrano aumentare il volume ippocampale e la neurogenesi al livello dell'ippocampo stesso, così come visto negli studi sui ratti precedentemente (Cass, 2017). È importante tenersi attivi durante tutto l'arco dell'esistenza, ma anche un'attività fisica cominciata nella mezza età può dare benefici all'individuo. Muoversi favorisce la protezione del cervello da eventi come ictus, aterosclerosi e ipertensione, favorendo neuroplasticità, migliorando il volume della materia bianca e grigia e guadagnando in termini di volume e connettività cerebrale, di fatto, l'inattività fisica è tra i fattori che influenzano il rischio di sviluppare demenze, tra cui quella di Alzheimer. Tenersi in movimento comporta un aumento del volume ippocampale in particolare nel giro dentato, ed è oramai chiaro come l'ippocampo sia una delle prime aree del cervello del malato di Alzheimer a risentire fortemente del disturbo. Infine va considerato come attività fisica e mentale in genere vanno di pari passo: persone fisicamente attive saranno cognitivamente attive e viceversa (Cheng, 2016).

Questa parentesi sull'invecchiamento getta le basi per spiegare i capitoli che seguiranno i quali si basano sull'inquadramento e sulle procedure di riabilitazione di malattie neurodegenerative che insorgono con l'età come la malattia di Alzheimer e di Parkinson.

2. Alzheimer

“Ogni età della vita ha le sue specifiche caratteristiche e quelle della vecchiaia consistono in cambiamenti significativi nella personalità, nel corpo, ed anche nel cervello. La questione sollevata dalla malattia di Alzheimer riguarda il fatto che le caratteristiche neuropatologiche ad essa associate (placche amiloidi e grovigli neurofibrillari) non sono specifiche dell’età senile ma iniziano a formarsi già intorno alla seconda o terza decade della vita. Lo stesso vale per l’atrofia cerebrale ... che inizia normalmente nell’età adulta. Dopo i 50 anni il cervello si riduce di volume e di peso con una progressione regolare (circa 5% ogni dieci anni)” (Borri, 2012. P. 171). Si può cominciare con questa citazione a parlare della malattia di Alzheimer che rientra in tutto e per tutto in quelle che sono definite *demenze*. La demenza è una condizione di deperimento delle abilità cognitive e intellettive che possono avere diversi livelli di gravità e che insorgono in genere dopo i 65 anni; i primi segnali riguardano la perdita della memoria, ad esempio le persone non ricordano dove hanno riposto oggetti di uso comune come le chiavi di casa, fino poi a disturbi del linguaggio, difficoltà nel controllo degli impulsi e talvolta anche comportamenti socialmente inappropriati e quindi una generale difficoltà a svolgere i compiti della vita quotidiana il che porta a una compromissione clinicamente significativa. Non tutte le persone anziane sono dementi o lo diventeranno. Tuttavia il miglioramento delle condizioni igienico- sanitarie ha fatto sì che la vita media delle persone passasse da circa cinquant’anni (a metà dell’Ottocento) indicativamente fino a ottant’anni e questo ha posto il problema delle malattie che insorgono con l’invecchiamento e che prima non erano comuni (Benini, 2018). La società moderna sta quindi imparando ad adattarsi a trattare le malattie che insorgono con l’età e tra queste vi sono, appunto, le demenze. La demenza non è però per forza una condizione progressiva: può progredire, rimanere stabile o essere remissiva quando vengono meno le cause

che l'hanno generata, come per esempio cause metaboliche o infiammatorie (Kring et al., 2017). Una delle cause maggiori di demenza è proprio l'età avanzata; aumenta del 35% la probabilità di ammalarsi di demenza dopo i 65 anni con un picco tra gli 80 e 85 anni (età media di uomini e donne in Italia) (Benini, 2018). Nel corso del tempo sono stati differenziati diversi tipi di demenza caratterizzati da sintomi, epoca di insorgenza, incidenza e metodi di trattamento differenti; quello che hanno in comune sono disfunzioni cerebrovascolari che sono alla base della malattia e talvolta la rendono irreversibile (Raz et al, 2015). Fanno parte di questa classe di disturbi la demenza di Alzheimer, la demenza a corpi di Lewy, la demenza frontotemporale, la demenza vascolare e infine quella mista. La demenza di Alzheimer è la più prevalente nella popolazione generale, rappresenta un 60% di tutte le demenze (Benini, 2018). La demenza frontotemporale è caratterizzata da atrofia nelle regioni, appunto, frontali e temporali, soprattutto nelle regioni anteriori dei lobi temporali e nella corteccia prefrontale. Compare verso i sessant'anni e porta con sé un'afasia progressiva, cambiamenti nell'umore e nel comportamento, perdita del linguaggio, ma anche difficoltà a controllare gli impulsi. La demenza vascolare è la conseguenza di un evento cerebrovascolare come ad esempio un ictus e comporta morte neuronale nell'area colpita dal suddetto evento, i sintomi possono essere differenti da persona a persona in quanto differenti sono le aree che possono essere colpite, può inoltre essere concomitante con la malattia di Alzheimer e talvolta può essere complicato differenziare l'una dall'altra (Benini, 2018). La demenza a corpi di Lewy si caratterizza per la presenza di depositi proteici nel cervello: i corpi di Lewy che portano a un declino cognitivo; può presentarsi in sinergia con la malattia di Alzheimer e con quella di Parkinson. I corpi di Lewy che si accumulano nel cervello e col tempo portano ad atrofia cerebrale, evidenze di corpi di Lewy si hanno anche nella malattia di Parkinson. Infine la demenza mista viene diagnosticata quando sono compresenti sintomi della malattia di Alzheimer alla quale si accompagnano eventi aterosclerotici e cerebrovascolari, ma non vi è molta letteratura al riguardo. I fattori di rischio per tutte queste forme di demenza sono simili a quelli della malattia

di Alzheimer e verranno spiegati in seguito (Raz et al, 2015). La malattia di Alzheimer sembra avere un marcatore genetico ben definito, un polimorfismo sul cromosoma 19, il gene della apolipoproteina $\epsilon 4$, o allele ApoE-4. Possedere tale allele sembra aumentare del 20% la possibilità di sviluppare la malattia e possedere due alleli rende il rischio ancora più elevato. Questo allele sembra interferire con lo smaltimento della proteina beta-amiloide in eccesso che non viene eliminata dai tessuti cerebrali (Kring, 2017). Dunque non è possibile dividere in maniera netta l'influenza genetica da quella ambientale che agiscono in sincronia nel corso della vita.

2.1 Un po' di Storia

Il 25 novembre del 1901 nella clinica Irrenansalt di Francoforte sul Meno arrivò una paziente cinquantunenne di nome Auguste Deter che fu affidata al dottor Alois Alzheimer, il capo reparto. Auguste, nonostante la giovane età, aveva pensieri paranoici soprattutto sul marito verso il quale provava una gelosia molto forte (talvolta però non ne ricordava nemmeno il nome), ma non solo, certe volte era convinta che qualcuno la stesse cercando per farle del male, aveva allucinazioni uditive di tanto in tanto e faceva gesti senza senso, appariva spesso confusa e assente, il suo stato regrediva in modo costante. Ben presto cominciò a mostrare perdite di memoria sempre più significative, non riusciva a ricordare cose successe pochi minuti prima, inoltre vi era un disorientamento spazio-temporale, aveva difficoltà a produrre il linguaggio parlato o comunque a tradurre in parole il suo pensiero (afasia). Nonostante non riuscisse a ricordare come si utilizzassero determinati oggetti le sue capacità motorie erano nella norma, almeno per i primi tempi. Questa condizione la portò a morte (per via di infezioni dovute a piaghe da decubito) quattro anni dopo rendendola, nella parte finale della vita, totalmente apatica e con uno stadio di regressione psicologica significativo: non camminava e non si alzava dal letto, passava le sue giornate in posizione fetale e non aveva più controllo sfinterico, urlava parecchio ed era contraria a farsi visitare. Il dottor Alzheimer capì ben presto di trovarsi di fronte a una sintomatologia differente rispetto a quelle incontrate fino a quel momento,

allora decise di analizzare il tessuto cerebrale della donna una volta morta. Nel 1906 si fece mandare a Monaco, dove si trovava per lavoro, il cervello della signora Deter per approfondimenti, da qui nascono i primi passi della scoperta della malattia di Alzheimer (Borri, 2012). L'analisi mostrò un cervello in atrofia generalizzata e arteriosclerosi nei vasi cerebrali, inoltre come Matteo Borri (2012) scrive nel suo libro, utilizzando la preparazione argantica⁶ "Alzheimer fu il primo a osservare una specifica forma di produzione metabolica, trovando e descrivendo un processo in cui il neurone veniva rimpiazzato da intrecci neurofibrillari che, sostituendosi al nucleo e al citoplasma di questo, distruggevano il neurone stesso" p. 41. Considerando dunque il quadro sintomatologico e istologico lo specialista comprese di trovarsi di fronte a un disturbo non ancora approfondito. Da qui il grande problema nosografico che naturalmente sorge quando ci si trova di fronte a qualcosa di potenzialmente nuovo: questo disturbo non poteva rientrare nella demenza senile o presenile che erano già state descritte in quanto la donna era troppo giovane. Sebbene Pick (neurologo e psichiatra ceco) aveva scoperto come la vecchietta portasse con sé atrofia dei lobi frontali e temporali, e sempre sul finire dell'Ottocento Binswanger introdusse i termini di demenza senile e demenza presenile in funzione dell'età di insorgenza, questi criteri non sembravano essere esaustivi per Alzheimer per spiegare ciò che aveva di fronte. Di fatto il decadimento delle funzioni psichiche e cognitive di Auguste non rientravano nella descrizione di demenza che allora si caratterizzava come un indebolimento psichico generalizzato. Gaetano Perusini, un italiano andato a specializzarsi a Monaco in psichiatria collaborando col dottor Alzheimer ebbe modo di analizzare il caso di Auguste, ma anche altri casi simili e in tutti notò qualcosa di particolare: alterazione delle neurofibrille e focolai necrotici molto più gravi ed estesi rispetto a quelli descritti nelle demenze senili o nella semplice senilità. Le sue osservazioni però non potevano rientrare in queste categorie nosografiche in quanto l'età dei pazienti osservati era inferiore rispetto a quella tipica dell'insorgenza di queste ultime. Grazie al contributo di ricerca di

⁶ In particolare Alzheimer utilizzò la colorazione argantica di Bielschowsky utile per osservare il rivestimento delle fibre nervose, la mielina, i nodi neurofibrillari e la sostanza bianca.

Perusini, la malattia di Alzheimer è stata chiamata inizialmente malattia di Alzheimer- Perusini (MAP). A partire dal 1910 la malattia di Alzheimer (*Alzheimerische Krankheit*) viene riconosciuta grazie al suo inserimento nell'ottava edizione del manuale di psichiatria di Emil Kraepelin, inserita tra le demenze presenili (Borri, 2012). Sicuramente gli studi su questa malattia hanno sottolineato quanto possa essere rivelatrice l'analisi del tessuto cerebrale dei pazienti nel definire un disturbo o altre condizioni patologiche, aprendo di fatto una nuova era nel campo della neuropatologia.

2.2 Segni e Sintomi

Nelle prossime righe si tenterà di comprendere meglio il quadro sintomatologico dei pazienti con malattia di Alzheimer. Sara Angelini (2013) riassume questi aspetti affermando come “La demenza di Alzheimer (AD) colpisce interamente le facoltà dell'individuo fino ad annientare totalmente le capacità e la personalità sino a non consentire più né a sé stessi né agli altri, di riconoscersi e riconoscere la persona che si ha di fronte. È una patologia neurodegenerativa, con interessamento degenerativo dei tessuti cerebrali, ed è una forma di demenza, ovvero una patologia cerebrale che influisce sulle capacità di una persona di portare a termine anche le più semplici attività quotidiane, essendo colpite le parti del cervello che controllano diverse capacità come la parola, la memoria e il pensiero... coinvolge anche il deterioramento della vita di relazione in quanto, si perde la possibilità e la capacità di mantenere il controllo sui propri comportamenti e sulla propria emotività” (p. 9).

Barry Reisberg, ricercatore che si è occupato di temi di demenza e invecchiamento ha proposto una scala con sei stadi del declino cognitivo adottata in numerosi Paesi che descrive bene il decorso delle demenze e dunque della malattia di Alzheimer (Reisberg et al., 1982).

1. Stadio 1: *indebolimento cognitivo associato all'età*. Questo stadio si manifesta dopo i 65 anni, età a partire dalla quale può manifestarsi la demenza. In questo stadio però non

vi sono problematiche che destano particolare preoccupazione né nel soggetto , né nei familiari in quanto sebbene vi sia un declino mentale, questo è totalmente nella norma data l'età. È una condizione eterogenea che può rimanere stabile oppure peggiorare col tempo.

2. *Stadio 2: Deterioramento cognitivo lieve.* In questo stadio la persona può dare segni di confusione rispetto al tempo o allo spazio in cui si trova, può cominciare ad avere problemi nella vita quotidiana tanto da destare sospetto in chi gli è accanto, dimentica nomi di persone o oggetti (quando non sa nominare qualcosa si riferisce a questi come 'il coso' o 'la cosa'), anche la memoria a breve termine può risultare deficitaria in quanto può faticare a ricordare informazioni acquisite poco prima e avere difficoltà di concentrazione.
3. *Stadio 3: deterioramento cognitivo moderato.* A questo punto la memoria della persona ha un declino evidente in quanto fatica a ricordare informazioni apprese di recente o eventi della propria storia personale, fatica a svolgere compiti della vita quotidiana, ha difficoltà a viaggiare e amministrare le finanze. Spesso tendono a negare ciò che gli altri gli fanno notare rispetto al peggioramento della loro condizione in quanto realmente inconsapevoli o in quanto, come è comprensibile, faticano ad accettare di non essere più quelli di prima.
4. *Stadio 4: Deterioramento cognitivo moderatamente severo.* A questo punto il paziente non può vivere senza assistenza, non riesce a vestire coerentemente con il tempo atmosferico, fatica ad allacciare scarpe, bottoni o cerniere, inoltre non è in grado di autodeterminare la pulizia del suo corpo in maniera autonoma (infatti in questa fase sono i parenti a spingerlo a lavarsi e aiutarlo a farlo perché spesso non vuole farlo), non ricorda l'indirizzo di casa o il numero di telefono, né i nomi delle persone con cui vive. Vi è un disorientamento nello spazio e nel tempo generalizzato, inoltre può far fatica a

contare a ritroso, ad esempio da 20 in giù togliendo due cifre.

5. *Stadio 5 : deterioramento cognitivo severo.* Se il paziente arriva a questo stadio significa che dipende totalmente dal supporto altrui. Eventi presenti e passati sembrano non essere mai esistiti nella sua mente anche se ogni tanto ha imprecise reminiscenze di eventi passati. Talvolta ha difficoltà a contare fino a dieci o da dieci a uno. Può diventare incontinente. Cambiamenti anche emotivi si possono presentare tanto che alcuni parenti suggeriscono di non riuscire più a riconoscere il paziente che diventa aggressivo o apatico; possono cominciare ad avere sintomi di ansia o diventare ossessivi, parlare con figure immaginarie o delirare.
6. *Stadio 6: Deterioramento cognitivo molto severo.* Le abilità verbali vengono totalmente perdute tanto da non riuscire a comunicare verbalmente se non attraverso vocalizzazioni o urla incomprensibili. Possono sviluppare riflessi infantili come quello prensile o di suzione, diventano totalmente incontinenti e anche le loro capacità motorie sono compromesse al punto da essere allettati per la maggior parte del tempo, non riescono ad alimentarsi autonomamente, né a deglutire, il che richiede un'alimentazione artificiale, spesso infatti il cibo va di traverso e da qui conseguono anche infezioni ai polmoni; piaghe da decubito insorgono in quanto costretti a letto e queste ultime due sono la principale causa di morte della malattia.

Questi stadi ben riescono ad essere ricondotti al caso di Auguste Deter visto in precedenza in quanto si comincia con lievi deficit di memoria, passando per difficoltà cognitive importanti rispetto ad attenzione e concentrazione, ma anche linguaggio e orientamento spazio-temporale, l'affettività e il controllo degli impulsi ne risentono fino ad arrivare a perdere l'uso della parola, solo negli stadi finali si arriva a incontinenza e incapacità a muoversi autonomamente. Le caratteristiche del disturbo portano a comprendere come ci si trovi in realtà di fronte a una sindrome, cioè vi sono differenti sintomi che hanno cause differenti (Benini, 2018).

L'Alzheimer è una malattia che presenta segnali preclinici fisiopatologici riscontrabili potenzialmente già vent'anni prima della comparsa dei primi sintomi evidenti per poi farsi sempre più presente fino a rendere l'individuo incapace di prendersi cura autonomamente di se stesso (Crous et al., 2017). Naturalmente non tutti i pazienti sono uguali, pertanto i sintomi della malattia possono variare da persona a persona così come il decorso e perciò sarebbe indicato costruire un percorso riabilitativo ad hoc fondato sulle necessità di ogni malato, tuttavia in genere il decorso della malattia è di dieci anni a partire dai primi sintomi clinici (Gollin, et al., 2007).

2.3 Cosa accade nel Cervello del malato di Alzheimer

La sintomatologia appena descritta riguarda una serie di condizioni psicologiche, emotive e fisiche che sono determinate da eventi cerebrali. Si può affermare con certezza di trovarsi di fronte alla malattia di Alzheimer solo attraverso un'analisi *post mortem* del tessuto cerebrale del paziente (così come anche nel caso del Parkinson) (Angelini, 2013).

Tornando al caso della signora Deter, il dottor Alzheimer trovò innanzitutto un'atrofia cerebrale generalizzata, ossia una condizione tale per cui si assiste a una riduzione del tessuto nervoso derivante da necrosi o dal rimpicciolimento di cellule del tessuto stesso, il che causa una disfunzione relativa nelle capacità cognitive e nel comportamento. Notò anche arteriosclerosi, ossia un indurimento delle arterie che si verifica anch'esso col tempo. Poi osservò tramite la preparazione argentea di Bielschowsky una condizione in cui i neuroni venivano rimpiazzati da intrecci neurofibrillari che si sostituivano alle strutture del neurone stesso distruggendolo (Borri, 2012). Le neurofibrille formate da proteine di nome *tau* contribuiscono al trasporto di nutrienti all'interno della cellula nervosa, in questa malattia tale capacità viene perduta, impoverendo le cellule stesse (Angelini, 2018). Di base la degenerazione neurofibrillare è uno dei due fattori che ha reso in qualche modo speciale la ricerca rispetto a questa malattia, inoltre Alzheimer notò anche quelle che definì *foci miliarici*

cioè degli accumuli tra i neuroni della corteccia che vennero approfonditi solo successivamente e che oggi sono conosciuti come placche amiloidi (Benini, 2018).

Il cervello sembra produrre il suo carburante sotto forma di proteine, un terzo di queste è dannoso o inutile e dunque vi è necessità di eliminarle e ciò avviene tramite l'autofagia, infatti il sistema nervoso dei mammiferi richiede meccanismi di autofagia per mantenere la sua regolare omeostasi ed evitare processi neurodegenerativi (e sembra anche per regolare la neurogenesi in alcune aree cerebrali). È possibile che a causa di mutazioni genetiche (ad esempio il polimorfismo sul cromosoma 19) l'autofagia possa non funzionare come dovrebbe e a questo punto le proteine di scarto, dette beta-amiloidi si accumulano fra i neuroni. Le placche amiloidi sembrano concentrarsi all'esterno delle cellule, mentre la proteina *tau* all'interno (Menziés et al., 2017). È interessante osservare come eventi neurodegenerativi come placche beta-amiloidi, nodi di proteina tau e atrofia cerebrale siano stati riscontrati anche nei nostri cugini scimpanzé, oranghi e gorilla anziani (Finch, 2010). Le placche amiloidi sembrano essere presenti soprattutto a livello della corteccia frontale e possono essere riscontrate già dieci o venti anni prima che la malattia si manifesti in maniera visibile, mentre gli agglomerati neurofibrillari sembrano popolare maggiormente l'ippocampo; tuttavia questo avviene soprattutto nelle prime fasi della malattia, in quanto col tempo vengono investite tutte le aree del cervello (Klunk et al., 2004). In genere le placche amiloidi vengono riscontrate tramite esami di PET, mentre gli agglomerati neurofibrillari attraverso il liquido cerebrospinale. Negli stadi iniziali della malattia sembra esservi una perdita di sinapsi colinergiche e glutamatergiche portando a morte i neuroni. In questo modo la corteccia entorinale e l'ippocampo cominciano ad atrofizzarsi, e ciò spiega i motivi delle difficoltà di memoria e di orientamento. In queste aree vi è una perdita neuronale non indifferente: un milione di neuroni vengono perduti nel giro dentato e ben cinque milioni nell'area CA1. Mentre la neurogenesi prevede la formazione di circa 700 neuroni al giorno nel cervello adulto, anche se il numero si riduce di molto col passare dell'età. Nel corso del tempo si è tentato di indurre neurogenesi con BDNF (fattore

neurotrofico cerebrale), NGF(fattore di crescita nervoso) , ma anche attraverso l'esercizio fisico volontario altamente protettivo (Vasic et al., 2019). Successivamente l'atrofia si estende ai lobi frontali, temporali e parietali. Le aree motorie sono meno colpite all'inizio e infatti solo nella parte finale della vita i pazienti presentano complicanze sul piano motorio (Kring, 2017). Nel cervello di un malato di Alzheimer sono evidenti solchi allargati, così come i ventricoli e i diversi giri rimpiccioliti: vengono a mancare aree cerebrali a tutti gli effetti causando la sintomatologia indagata in precedenza (Angelini, 2018). La malattia di Alzheimer nello specifico colpisce le funzioni cognitive, le quali a livello cellulare sono in un qualche modo protette dalla microglia, i macrofagi del cervello che hanno la funzione di mantenere il cervello sano e in omeostasi in quanto hanno il dovere e la capacità di attaccare e rimuovere agenti patogeni, dendriti e di promuovere i fattori ricostituenti dei tessuti; hanno anche un ruolo nella plasticità sinaptica, nei meccanismi di apprendimento e memoria, pertanto hanno un ruolo importante nelle funzioni cognitive. Le cellule microgliali sono implicate in processi neuro-infiammatori coinvolti nella malattia di Alzheimer relativamente all'accumulo delle placche beta-amiloidi, la loro morfologia e struttura cambia a seguito di questi processi. Anche gli astrociti hanno una particolare importanza per il sistema in quanto promuovono plasticità in diverse aree del cervello, ma controllano anche l'omeostasi ionica e il metabolismo energetico, sono alla base del rimodellamento sinaptico e modulano lo stress ossidativo che è generato da fattori esogeni come il fumo e l'alcool. La malattia di Alzheimer genera un disequilibrio anche in queste strutture accumulando placche beta-amiloidi e di proteina tau. Gli oligodendrociti infine sono cellule fondamentali in quanto formano l'involucro degli assoni dei neuroni, la mielina, necessaria per la rapida propagazione del segnale nervoso, purtroppo sono dei bersagli delle reazioni immunitarie che avvengono nel cervello durante la progressione della malattia.

2.4 Fattori di Rischio e Prevenzione

Il 7% degli anziani sopra i 65 anni presenta deficit cognitivi e il 60% di questi presenta la malattia di Alzheimer e questa percentuale raddoppia con la vecchiaia ogni 5 anni. Nel 2017 vi

erano circa 35 milioni di persone malate di Alzheimer nel mondo e si stima che il dato sia destinato a crescere (Pugazhenti et al., 2017). Attualmente si stima che nel mondo vi siano 45 milioni di persone a soffrire di una qualche forma di demenza. Questo significa che le demenze in generale e l'Alzheimer in particolare rappresentano un nodo cruciale a cui prestare attenzione all'interno della società, anche in quanto si stima che aumentando ulteriormente l'aspettativa di vita, il numero di persone che ne soffrono potrebbe triplicare da qui al 2050 (Crous et al., 2017). In Italia la spesa annua per il sostegno di questi malati è di circa 50 miliardi di euro, spesa che è destinata ad aumentare a maggior ragione se, come previsto, l'aspettativa di vita continuerà ad aumentare (Maffei, 2011). Dunque è davvero importante mettere l'accento non solo sulla conoscenza della malattia che ci troviamo di fronte, ma anche sulle metodologie di diagnosi, di prevenzione e di possibile trattamento. Nel più grande studio gemellare pubblicato nel 2006 che ha reso protagoniste 11.884 coppie di gemelli è stato stimato che il 79% della varianza dell'esordio di Alzheimer è associato al patrimonio genetico degli individui, mentre il 21% sarebbe legato all'ambiente. Questi dati sarebbero validi indipendentemente dal sesso delle persone (Gatz et al., 2006). Nel 90% dei casi la malattia ha origine genetica, anche se può esserci una predisposizione per cui in famiglie in cui vi sono casi di Alzheimer precoci è più probabile che anche altri membri sviluppino la sindrome. Tuttavia sebbene non sia ad oggi possibile agire sui geni, è possibile agire su quel 21% rappresentato da cause ambientali sia per la prevenzione e sia nel tentativo di rendere il decorso della malattia migliore per l'individuo che ne soffre. Ancora una volta il concetto di epigenetica entra in campo, in quanto l'ambiente può modificare l'espressione di determinati geni e questa modifica può essere altamente protettiva per l'individuo. Di fatto non esistendo cure vi sono numerosi dati che suggeriscono come sia opportuno tentare di prevenirla (Benini, 2018), considerando inoltre che ci si trova di fronte a una sindrome come accennato in precedenza, ossia di una malattia che presenta diverse concause. Fattori legati allo stile di vita come obesità, diabete e ipertensione potrebbero aumentare il rischio di incorrere nella malattia

di Alzheimer (Pugazhenti, et al., 2017; Crous et al, 2017; Hu et al., 2013). Anche fattori come fumo e alcol possono incidere sulla salute, mentale e fisica, aumentando la probabilità di sviluppare malattie neurodegenerative (Kuzma et al., 2014; Venkataraman et al., 2017; Ho et al., 2012; Durazzo et al., 2014).

La vedovanza sembra essere un altro dei fattori predisponenti per un maggiore declino cognitivo e per la malattia di Alzheimer rispetto a persone che sono sposate o che coabitano con altri e tale effetto è più pronunciato se vi è una predisposizione genetica; questo rischio raddoppia quando si va più avanti con l'età (Hakansson et al., 2009). Anche in questo caso il modello animale del ratto ci aiuta a comprendere cosa potrebbe accadere nel caso dell'uomo in queste circostanze: come è risaputo, eventi stressanti e ansiogeni generano un'iperattivazione dell'ipotalamo attivando l'asse ipotalamo-ipofisi-surrene con la produzione di cortisolo, l'ormone dello stress, ma questa condizione sembra aumentare anche la produzione delle placche amiloidi nell'ipotalamo stressato e nella corteccia prefrontale; inoltre accompagnato all'aumento di placche amiloidi troviamo una riduzione di neurotrofina (BDNF); come è possibile immaginare, in questi animali sono state riscontrate particolari difficoltà mnemoniche (Ray et al., 2011; Hsiao et al., 2018). In pazienti umani con elevati livelli di cortisolo nel tempo sono stati riscontrati alti livelli di proteina tau e un aumento della progressione della malattia nonché un volume ippocampale ridotto. A fattori di vita stressanti può accompagnarsi la depressione, anch'essa essere un fattore di rischio per lo sviluppo dell'Alzheimer. La depressione è peraltro associata a elevati livelli di cortisolo nel sangue che ha effetti deleteri sul sistema cerebrale e potrebbe predisporre al rischio di demenza. In particolare, soffrire di depressione nell'età di mezzo o nella prima età adulta esporrebbe a un maggiore rischio di sviluppare l'Alzheimer nel corso del tempo, tuttavia la letteratura è ad oggi ancora discordante sul tema in quanto non è chiaro se la depressione sia un vero e proprio rischio, oppure un segno premonitore delle demenze. Di fatto persone anziane depresse hanno performance cognitive insoddisfacenti e allo stesso tempo persone con demenza spesso presentano sintomi depressivi

(Middleton & Yaffe, 2009). La depressione porta a un generale indebolimento del sistema emotivo, cognitivo e similmente alla demenza porta ad atrofia ippocampale e aumento delle placche amiloidi e della concentrazione di cortisolo nel sangue che ha effetti negativi, tuttavia è molto complicato in questo caso tracciare un nesso causale tra le due condizioni (Ferreiro et al., 2019). La soluzione potrebbe riguardare il contatto sociale il quale è favorevole per un invecchiamento migliore in assenza di malattie e per un decorso migliore nel caso di demenza. Il contatto sociale infatti permette di mantenere l'individuo mentalmente attivo e ridurre eventualmente l'emergere di sintomi depressivi, l'anziano in compagnia può fare attività relativamente al prendersi cura di se stesso e delle proprie cose, può intrattenere conversazioni e fare ad esempio giochi di carte, bocce, e simili, che sebbene siano attività semplici permettono di evitare l'impatto del declino. Una prova a favore di questo è stata indagata in uno studio (Hsiao, et al. 2019) in cui i ratti potevano liberamente interagire con un compagno e hanno mostrato punteggi migliori rispetto alla baseline in compiti di memoria a lungo termine e a livello cerebrale è stato riscontrato un aumento delle spine dendritiche dell'ippocampo, area in cui è stato rilevato un aumento di BDNF e cioè un fattore estremamente favorevole alla plasticità e alla neurogenesi e questo è perfettamente in linea anche con quanto si è detto precedentemente rispetto agli *enriched environment*.

Per ridurre il rischio di sviluppare numerose malattie, tra cui anche quella di Alzheimer, potrebbe essere protettivo svolgere attività fisica, in quanto utile per alleviare stress e tensione, può anche essere un buon modo per rimanere in forma e tenere un contatto sociale con altre persone. È stato dimostrato come persone che svolgono attività fisica con costanza hanno un minor rischio di sviluppare forme di demenza a differenza di coloro che hanno una vita sedentaria, queste persone hanno inoltre un funzionamento cognitivo migliore e sembrano aumentare fattori neurotrofici responsabili della riparazione neurale in caso di danno (Middleton & Yaffe, 2009). Infatti l'esercizio fisico potrebbe indurre cambiamenti biochimici in aree cerebrali importanti per la memoria e l'apprendimento come l'ippocampo e aree

temporali mediali promuovendo meccanismi di neurogenesi, e può essere di aiuto anche se cominciata in tarda età (Bianchetti, Trabucchi, 2010). Come risaputo l'ippocampo sostiene funzioni di memoria ed è una delle prime strutture che viene compromessa nella malattia di Alzheimer. Negli esperimenti con i topi riassunti nel primo capitolo è stato riscontrato come vivere in ambienti arricchiti e fare movimento come correre sulla ruota avesse generato un aumento di BDNF che regola la plasticità sinaptica e questo effettivamente avviene anche in altre aree cerebrali come il sistema limbico, lo striato, la corteccia entorinale migliorando abilità di orientamento, memoria spaziale (Hsiao, 2019 et al., Berardi et al, 2015; Kempermann et al, 2010; Van Praag et al, 1999). L'attività fisica praticata e mantenuta nel corso del tempo, anche in età avanzata è messa in relazione a una ridotta formazione delle placche amiloidi, in modo particolare in coloro che sono portatori dell'allele ApoE-4 che è un marcatore fondamentale nella malattia (Head, et al., 2012). L' esercizio fisico può essere utilizzato nella malattia di Alzheimer in fase pre-clinica come strumento di prevenzione atto a migliorare il flusso sanguigno, aumentando di fatto il volume ippocampale e migliorando la neurogenesi (Cass, 2017). È appurato che tenere il corpo allenato porti numerosi benefici e funga da fattore protettivo, ma in realtà anche la mente dovrebbe rimanere allenata lungo tutto l'arco della vita; sembra infatti che ci sia una bassa incidenza della malattia di Alzheimer tra laureati e diplomati o comunque persone con un'attività intellettuale rilevante, anche se le eccezioni non mancano, soprattutto se queste persone soffrono ad esempio di obesità o diabete (Benini, 2018). In generale il rischio di sviluppare un declino cognitivo o demenza sembra essere ridotto in coloro che sono cognitivamente attivi: attività che tengono la mente allenata come la lettura, l'apprendimento di nuove informazioni o il consolidamento di informazioni vecchie, ma anche giocare ai videogiochi o a carte sia in età giovanile sia in tarda età sembra ridurre l'impatto della demenza o addirittura il rischio di svilupparla. Vi sono inoltre due dati estremamente interessanti, il primo riguarda il fatto che analogamente a quanto accade per l'attività fisica, l'attività mentale sembra ridurre l'impatto delle placche beta-amiloidi soprattutto in coloro che

sono portatori dell'allele APOE-4, il secondo dato riguarda invece il fatto che soggetti con Alzheimer a parità di agglomerati neurofibrillari e di placche avevano livelli più alti nelle performance cognitive rispetto a coloro che non tenevano la mente attiva (Wilson et al., 2007). Queste evidenze si riferiscono al concetto di *riserva cognitiva* che può essere un utile strumento di compensazione proprio quando il declino cognitivo si presenta con l'età (Middleton & Yaffe, 2009). Uno studio prospettico di vent'anni ha suggerito come l'istruzione superiore ritarderebbe l'insorgenza della demenza clinicamente diagnosticabile, modulerebbe la relazione tra i marcatori della malattia di Alzheimer e ritarderebbe l'accelerazione del declino cognitivo una volta che la malattia si è stabilita rispetto a coloro che hanno una bassa scolarizzazione, configurando in tutto e per tutto l'allenamento mentale e l'istruzione come un fattore protettivo rispetto all'insorgenza della malattia di Alzheimer. Non è ancora chiaro però come l'istruzione agisca nei meccanismi appena elencati, ma un'ipotesi potrebbe riguardare il fatto che il cervello della persona istruita sia maggiormente connesso e di conseguenza rispetto alla malattia ci sarebbe una facilitazione nel reclutamento di reti neurali alternative quando le aree colpite della malattia non sono più in grado di svolgere la loro normale funzione (Amineva et al., 2014).

2.5 La Terapia

Una diagnosi precoce di Alzheimer può essere di grande aiuto al paziente e alla sua famiglia per tentare di rallentare la progressione della malattia, aumentando l'autonomia facendo leva sulla riserva cognitiva e cerebrale del paziente durante il decorso. Come già affermato in precedenza, dall'Alzheimer non si può guarire, o almeno non si può guarire oggi anche se numerose ricerche al riguardo sono state svolte nel corso del tempo e altre ancora sono in corso d'opera. Quel che ad oggi è possibile fare, dopo aver chiarito e messo in atto i tentativi di prevenzione, è cercare di utilizzare tutte quelle strategie che rendono il decorso della malattia più dignitosa possibile per il paziente e attuare ove possibile una terapia farmacologica la quale agisca sui sintomi (non sulle cause) ad esempio di memoria, attenzione, vista e udito,

depressione o sintomi psicomotori, oppure mettere in atto cure palliative. Di fatto l'Alzheimer è una malattia che presenta diverse complicanze che riguardano processi di memoria, di attenzione, sensoriali, ma anche emotivi e di controllo degli impulsi proprio perché man mano che progredisce ruba all'individuo la possibilità di controllare i suoi stessi stati mentali spegnendolo pian piano, per tale motivo sarebbe ideale riuscire a trovare un approccio multicomponenziale. L'obiettivo è quello di prolungare il più possibile le capacità di autonomia del soggetto.

2.5.1 Terapia Farmacologica

Come visto precedentemente il malato sembra perdere inizialmente sinapsi colinergiche il cui neurotrasmettitore principale è l'acetilcolina e i farmaci utilizzati hanno l'obiettivo di aumentare i livelli della stessa, tali farmaci sono detti anticolinesterasici i quali agiscono bloccando un enzima (colinesterasi) il quale demolisce l'acetilcolina. I principali effetti del farmaco si hanno a livello cognitivo nell'ambito della memoria, ma anche nel controllo dell'apatia e delle manifestazioni psicotiche, inoltre permettono di prolungare l'autonomia dell'individuo di 9- 12 mesi e hanno un effetto significativo nel 40-50% dei casi. Il farmaco però è in grado di avere questo effetto solo sulla iniziale sintomatologia e quindi una volta che la malattia progredisce i suoi effetti non sono più visibili (Bianchetti & Trabucchi, 2010). Si può dire che l'Alzheimer sia una malattia colinergica così come il Parkinson è una malattia dopaminergica (Schneider, 2014). Livelli ridotti di acetilcolina si accompagnano a bassi livelli di glutammato e per tentare di arginare i suoi effetti viene usata la memantina che ne blocca l'effetto, e sembra migliorare le lacune di memoria, tuttavia gli effetti collaterali sono ampiamente rilevati, tra questi soprattutto nausea, vomito, capogiri che portano a sospendere la terapia (Bianchetti & Trabucchi, 2010). Vengono inoltre utilizzati farmaci antidepressivi in quanto nel 50% dei casi circa le persone con Alzheimer presentano tale sintomatologia, probabilmente a causa di una riduzione di serotonina e noradrenalina, le quali hanno a loro volta un effetto sui sintomi cognitivi e nei deficit funzionali, in alcuni casi l'impiego degli

antidepressivi ha migliorato questi sintomi mentre in altri casi non sono state riscontrate differenze rispetto a coloro che venivano sottoposti alle condizioni di placebo, inoltre sono stati riscontrati numerosi effetti collaterali tra cui problemi cardiaci e metabolici (Orgeta et al., 2017; Modrego, 2017). Sappiamo anche che le persone con Alzheimer possono sviluppare deliri, agitazione o aggressività, questi sintomi possono essere controllati con antipsicotici come il Brexiprazolo e Pimavanserina (utilizzata anche nel Parkinson) che sembrano aver dato buoni risultati (Caraci et al., 2020). Sebbene tra gli antipsicotici tipici il più utilizzato è il talofen, mentre per gli atipici vi sono quetiapina, olanzapina e risperidone.

Vi sono stati inoltre diversi tentativi di bloccare il decorso della malattia con anticorpi monoclonali contro le beta-amiloide, oppure addirittura un tentativo di costituire un vaccino contro le stesse ma senza risultati attesi, per cui numerose case farmaceutiche sono state costrette a sospendere gli studi a riguardo (Benini, 2018).

In generale si potrebbe affermare che vi siano tentativi di combattere i sintomi cognitivi e comportamentali della malattia di Alzheimer, tuttavia le evidenze non sono sempre concordanti e purtroppo talvolta il paziente è costretto a sospendere le cure per complicanze dovute a sintomi collaterali, pertanto è fondamentale ristrutturare il campo e aprire studi riguardanti terapie psicologiche e comportamentali che possano comunque migliorare la vita del malato.

2.5.2 Tecniche di Stimolazione cerebrale

Nel primo capitolo si è visto come il cervello si possa plasmare grazie all'esperienza che l'individuo fa del mondo e nel mondo. Grazie al progresso scientifico si è giunti ad una nuova Era che apre le porte alla possibilità di modificare il cervello utilizzando la stimolazione cerebrale. Era il 47 d. C quando il medico dell'imperatore Claudio suggeriva l'applicazione di torpedini elettriche sulla testa in caso di dolori persistenti e cefalea; questi pesci mediterranei erano noti per la loro capacità di emettere scosse elettriche, infatti il nome torpedine deriva dal latino *torpere* riferendosi al loro effetto paralizzante. Questa metodologia è stata adottata fino

al XVIII secolo anche per curare disturbi come epilessia e depressione. All'inizio dell'Ottocento Giovanni Aldini nipote di Galvani eseguì la stimolazione cerebrale sulla corteccia di alcuni detenuti condannati a morte subito dopo la loro decapitazione e la stimolazione di alcune aree provocò delle smorfie sul loro viso. Da qui deriva l'idea che la stimolazione cerebrale potesse in un qualche modo modulare gli eventi cerebrali e potesse potenzialmente curare alcuni disturbi. Nel 1870 Fritsch e Hitzig scoprirono che stimolando aree specifiche della corteccia (che ora sappiamo essere quella motoria) del cane si aveva una contrazione muscolare in differenti distretti corporei. Grazie a Penfield e alle sue osservazioni a metà del Novecento si è stati in grado di formulare una topografia che descrive una rappresentazione accurata delle funzioni cerebrali relative alle aree motorie e sensoriali. A questo punto era chiaro che il cervello avesse un gran potere sul corpo e sul comportamento e che la sua stimolazione elettrica potesse apportare nei cambiamenti ed è per tale motivo che si cominciò a usare tale stimolazione a scopi terapeutici. Ugo Cerletti per esempio si servì dell'elettroshock per il trattamento di gravi psicosi anche se i suoi effetti negativi hanno portato a cessarne l'utilizzo. Oggi le principali tecniche di stimolazione utilizzate sono la stimolazione magnetica transcranica, la stimolazione cerebrale corticale e la stimolazione cerebrale profonda: la prima si occupa di produrre un campo magnetico su alcune aree cerebrali, aree selezionate specificamente, e non ha effetti collaterali come convulsioni e perdita di memoria. È utilizzata nel trattamento del disturbo ossessivo-compulsivo ma anche della depressione, la seconda tecnica consiste nell'applicazione cronica di impulsi elettrici a bassa frequenza sulla corteccia motoria attraverso l'impianto di elettrodi collegato a un generatore dislocato nel torace e viene solitamente utilizzata nell'epilessia, nel Parkinson e nelle discinesie mentre la terza metodologia si occupa dell'impianto di microelettrodi che inviano impulsi ai gangli della base. Manuel Delgado fu tra i primi a definire gli effetti della stimolazione cerebrale derivanti dall'impianto di elettrodi intracranici e fece grande scalpore nel 1963 un esperimento in cui riuscì a bloccare la carica di un toro inviando un impulso a un elettrodo radiocomandato nel suo

cervello. Delgado descrisse anche le potenzialità di queste tecniche nella terapia di eventuali disturbi cerebrali e man mano nel corso del tempo le tecniche di stimolazione sono state sempre più affinate permettendo oggi di utilizzarle per tentare di alleviare i sintomi di numerose malattie, come la depressione, l'epilessia, il Parkinson, il disturbo ossessivo-compulsivo, ma anche in alcuni casi di disturbo alimentare o da uso di sostanze. (Sironi, Porta, 2011; Rossi, 2020). Le tecniche di stimolazione cerebrale possono essere invasive e non invasive. Tra quelle invasive troviamo la stimolazione cerebrale profonda (DBS) e la stimolazione invasiva del nervo vago (VNS). Mentre quelle non invasive riguardano la stimolazione magnetica transcranica (TMS), la stimolazione della corrente continua transcranica (tDCS), la stimolazione transcranica a corrente alternata (tACS), trattamento elettroconvulsivo (ECT), terapia convulsiva magnetica (MST), elettrostimolazione cranica (CRS) e stimolazione del nervo vago non invasiva.

La stimolazione invasiva del nervo vago modula l'attività della rete cerebrale stimolando il decimo nervo cranico: il chirurgo attacca gli elettrodi al nervo vago sinistro e li collega al generatore di impulsi impiantato nella regione toracica di sinistra, così il generatore fornisce una stimolazione elettrica programmabile. In uno studio in particolare (Sjorgen et al., 2002) la stimolazione è stata applicata a 10 pazienti con Alzheimer con una stimolazione di 30 secondi seguita da pause di 5 minuti per 3 mesi di trattamento, in totale le stimolazioni erano dieci. I risultati sembrano essere promettenti in quanto si è verificato un miglioramento dei punteggi dopo 3 mesi di trattamento dell'ADAS-cog per 7 di questi pazienti, miglioramento nell'MMSE per 9 di questi e dopo 6 mesi di trattamento un ulteriore miglioramento nei punteggi di ADAS e MMSE. Inoltre la stimolazione era ben tollerata e gli effetti collaterali erano lievi e transitori. Dopo un anno per alcuni di loro il punteggio dell'ADAS non è peggiorato, così come i punteggi del MMSE. Dunque approfondire questa metodologia di stimolazione potrebbe fornire risultati promettenti nel prossimo futuro, mentre tecniche di stimolazione cerebrale profonda sembrano non avere un effetto sui pazienti con Alzheimer nello specifico, sebbene

50

risultati promettenti si abbiano nel caso del Parkinson come verrà approfondito nel capitolo dedicato e in altre malattie come la sindrome di Tourette, la depressione farmaco-resistente e il disturbo ossessivo-compulsivo (Chang et al., 2018).

Passando invece ai metodi di stimolazione non invasivi come la stimolazione magnetica transcranica (TMS), questa fornisce una corrente elettrica che genera un campo magnetico nella porzione del cranio sottostante a una bobina e funziona in base alla legge di Faraday. Con questa tecnica è possibile aumentare l'attivazione di alcuni circuiti corticali, oppure è possibile inibire l'eccitabilità corticale. La stimolazione transcranica ripetuta consiste nell'applicazione ripetuta nel tempo di impulsi singoli, più o meno ravvicinati nel tempo e a intervalli più o meno regolari. Questa sembra essere utile nel trattamento della depressione farmaco-resistente in quanto il potere della stessa risiede nell'indurre variazioni dell'efficacia sinaptica che durano oltre il tempo della stimolazione (Rossi, 2020). Viene utilizzata in studi clinici e di base analizzando anche disturbi come il Parkinson, la schizofrenia, per via della sua capacità di modulare la plasticità cerebrale modulando l'attivazione (o inibizione) dei neuroni delle aree interessate dalla stimolazione (Zhao, et al., 2017). In generale gli studi che hanno utilizzato la stimolazione magnetica transcranica ripetuta hanno avuto come principale obiettivo aree come la corteccia prefrontale dorsolaterale. Quest'area è responsabile di funzioni di memoria, apprendimento e linguaggio; l'area cerebrale in questione è colpita soprattutto in pazienti con depressione e viene utilizzata anche per via della sua forte capacità di ridurre i sintomi di apatia (Heat et al., 2018). In uno studio italiano recente (Bagattini et al., 2020) è stata utilizzata la rTMS non invasiva su cinquanta pazienti con malattia di Alzheimer. Il target principale della stimolazione era la corteccia prefrontale dorsolaterale che è una delle prime aree colpite dall'Alzheimer. La stimolazione era ad alta frequenza ed è stata applicata per circa quattro settimane, inoltre era accompagnata a un training cognitivo e questo perché al di fuori della terapia farmacologica (che non sempre ha effetto), la terapia cognitiva sembra avere buoni risultati. Sostanzialmente sia nel gruppo che riceveva la stimolazione e sia quello che non la

riceveva, il training cognitivo consisteva in compiti di associazione e riconoscimento facciana-
nome per valutare differenze tra i due gruppi. Nel compito relativo al training cognitivo alla
fine del trattamento la performance dei soggetti del gruppo sperimentale era migliore rispetto a
quella dell'altro gruppo. Metodologie di stimolazione non invasiva come quella presentata
unitamente a training cognitivi sulla memoria possano avere un effetto significativo nella
malattia di Alzheimer, questo accompagnato a una diagnosi precoce della malattia, in quanto
maggiormente il tessuto nervoso è danneggiato dalla e più sarebbe complicato avere risultati
promettenti. Un altro dato interessante riguarda il concetto di riserva cognitiva, di fatto se la
malattia intacca aree deputate allo svolgimento di un determinato compito, vi è una capacità di
ottimizzare o massimizzare la prestazione stessa reclutando un circuito differenziale. Uno
studio pubblicato nel 2021 dal gruppo di Coughlan e colleghi ha stato dimostrato che mettendo
a confronto soggetti con capacità cognitive nella norma e individui con un lieve deterioramento
cognitivo entrambi a parità di sensibilità genetica alla proteina APOE, che aree come quelle del
precuneo e della corteccia frontale superiore abbiano un ruolo proprio nella riserva cognitiva.
In particolar modo soggetti con demenza lieve hanno riportato riduzioni significative della
corteccia precuneo con conseguenti deficit nella memoria episodica. Inoltre proprio quest'area
e la corteccia frontale superiore hanno un ruolo significativo nel recupero di informazioni
episodiche, ma non solo, l'area del precuneo è fra le prime ad assottigliarsi anche otto anni
prima dell'inizio della malattia di Alzheimer. Nello studio è stato anche valutato come il livello
di istruzione dei partecipanti era associato a un maggior volume del precuneo mostrando
migliori prestazioni di memoria nonostante la predisposizione genetica. Pertanto a fronte di
altre aree compromesse dalla malattia, la corteccia del precuneo può intervenire per migliorare
le prestazioni mnemoniche di soggetti esposti alla demenza di Alzheimer. Lo stesso discorso
sembra valere per il volume della corteccia frontale superiore, è stato dimostrato con l'ausilio
della risonanza magnetica funzionale (fMRI) che pazienti con Alzheimer possono reclutare
quest'area per compensare la perdita nella memoria a lungo termine, ma non solo, in pazienti

con Alzheimer prodromico con connettività intatta del lobo frontale mantengono una buona capacità di sfruttare la memoria episodica, supportando il suo ruolo nella riserva cognitiva. Dunque potrebbe essere vantaggioso per i pazienti con demenza di Alzheimer ottenere la stimolazione di queste due aree a livello cerebrale per supportare la riserva cognitiva o per ottenere neurogenesi nel caso in cui la riserva cognitiva non possa intervenire. Anche in uno studio israeliano sono stati combinati terapia cognitiva e stimolazione magnetica transcranica in pazienti con Alzheimer per 6 settimane stimolati ogni giorno e due sessioni a settimana per i successivi 3 mesi. La stimolazione è stata applicata a livello dell'area di Broca, dell'area di Wernike, nella corteccia prefrontale dorsolaterale e alla corteccia parietale bilaterale. Anche in questo caso vi è un miglioramento nei punteggi dell' ADAS- Cog anche dopo 5 mesi. Il giro frontale inferiore potrebbe essere un altro valido centro per la stimolazione cerebrale; alcuni studi hanno trovato un miglioramento delle capacità attentive in pazienti con Alzheimer (Chang, et al., 2018; Heath et al., 2018). Pare che gli approcci migliori siano proprio quelli in cui la stimolazione cerebrale si accompagna a terapie cognitive. Lavorare su due fronti sembra essere l'unica maniera possibile per rendere la vita migliore ai malati di Alzheimer una volta effettuata la diagnosi. Infatti in un altro studio che si è servito della stimolazione magnetica transcranica (non invasiva) ad alta frequenza accompagnato a un training cognitivo ha migliorato la performance cognitiva dei pazienti (Bentwich et al., 2011). Nello studio in questione sono stati valutati otto pazienti con diagnosi di Alzheimer trattati già da più di due mesi con inibitori della colinesterasi e seguiti con sessioni giornaliere di stimolazione magnetica e trattamento cognitivo per circa sei settimane, successivamente il training è stato mantenuto ogni due settimane per altri tre mesi. Il target dello studio erano sei diverse regioni cerebrali. Ciò che emerge dallo studio è un miglioramento dei pazienti nell'ADAS- cog e nel Clinical Global Impression old Change (CGIC), ma anche un miglioramento nell'MMSE, ADAS-ADL e nell'HAMILTON, quest'ultimo però sembra non essere significativo. Gli effetti collaterali non sembrano essersi presentati e i miglioramenti seppur piccoli sembrano aprire a

ulteriori speranze nello sviluppo della tecnica appena descritta.

La stimolazione non invasiva del nervo vago, per definizione non si basa su interventi chirurgici, si impiantano degli elettrodi extracranici in genere vicino all'area del collo o dell'orecchio. Viene utilizzata in pazienti con depressione farmaco-resistente la quale è una condizione che può presentarsi come precursore o conseguenza dell'Alzheimer. Non si è ancora accennato bene a un'altra struttura colpita dalla malattia di Alzheimer, il locus coeruleus, un nucleo del tronco encefalico il quale rappresenta la principale fonte di noradrenalina nel cervello, questo neuromodulatore ha un ruolo nell'eccitazione, nell'attenzione, nell'apprendimento e nell'adattamento, inoltre è un modulatore immunitario e attiva la capacità neuroprotettiva della microglia e sopprime il rilascio di neurotossine. Il locus coeruleus è compromesso nella vecchiaia nel senso che il numero di neuroni che contiene si riducono nel tempo e questa perdita è maggiore nei pazienti con Alzheimer ed è correlata alle placche amiloidi e agli agglomerati di proteina tau. Quando la malattia compromette le funzioni del locus coeruleus si nota un malfunzionamento delle cellule microgliali le quali riducono la loro capacità di rimuovere i detriti e di attivare processi di fagocitosi delle placche amiloidi rilasciando fattori neurotrofici, infatti un aumento mediante farmaci di noradrenalina sembra ripristinare le funzioni microgliali. Anche la stimolazione del nervo vago però ha mostrato un aumento della noradrenalina nel cervello dei topi transgenici pochi minuti dopo la stimolazione, attivando anche il sistema colinergico in modo indiretto, anche se questo passaggio è ancora poco chiaro. nei roditori con Alzheimer la ramificazione microgliale era sempre più corta e meno numerosa. La stimolazione ha mostrato effettivamente un beneficio: generando un effetto sulla microglia che ha ripreso le sue funzioni, rilasciando noradrenalina. A questo punto nell'uomo l'implementazione di tale tecnica potrebbe rallentare il declino cognitivo, ma si suppone che questo sia possibile in una fase in cui il declino cognitivo non sia grave (Kaczmarczyk et al. 2017).

Le tecniche di stimolazione cerebrale inducono plasticità cerebrale: il cervello delle persone è

profondamente reattivo agli stimoli esterni e interni e sembra farsi modulare adattivamente da queste tecniche; è possibile dunque concludere che le metodologie di stimolazione cerebrale abbiano buone potenzialità terapeutiche nella malattia di Alzheimer sebbene siano ancora oggi poco utilizzate. Un loro maggiore impiego nel futuro non è da escludere e soprattutto sembra fornire numerosi vantaggi se accompagnato a training cognitivi e potrebbero essere utilizzate in tutti quei casi in cui non vi è una risposta ai farmaci, oppure se vi è una risposta avversa agli stessi da parte del paziente. Infine è bene sottolineare che le tecniche non invasive di stimolazione cerebrale non abbiano effetti collaterali sui pazienti, se non effetti lievi e limitati al periodo di applicazione della stimolazione, e quindi proprio per questo potrebbero essere una svolta nel trattamento. L'obiettivo dei prossimi anni dovrebbe dunque provvedere a potenziare le tecniche di stimolazione cerebrale e di training cognitivo e strutturare approcci in grado di farli funzionare altrettanto bene unitamente, delineando con precisione le aree target da stimolare per contribuire a generare un buon *match* tra l'area cerebrale stimolata e il target del training cognitivo che viene attuato. Ricordando inoltre che i risultati migliori nel campo della malattia di Alzheimer si sono avuti quando i pazienti erano a uno stadio precoce della malattia, stadio che apre effettivamente le porte a una plasticità dei circuiti (Zhao et al., 2017).

2.5.3 Tecniche di Stimolazione Cognitiva e Realtà Virtuale

Per tecniche di stimolazione cognitiva si intende l'insieme delle strategie che cercano di rallentare il decorso della malattia facendo leva sulle abilità residue del paziente come la memoria procedurale, attenzione, mobilità e possono essere implementate in gruppo o individualmente (Gollin, et al., 2007). Spesso è previsto anche il coinvolgimento diretto della famiglia come parte integrante del trattamento. L'obiettivo è quello di rendere il malato più autonomo alleggerendo il carico emotivo e fisico dei caregiver e il processo non si basa sulla negazione della malattia, ma sul supporto del malato e della famiglia attraverso la psicoeducazione tramite l'informazione e l'utilizzo di tecniche pratiche di adattamento alla realtà. Queste metodologie di intervento possono essere utilizzate in casa (in misura minore)

ma soprattutto in reparto nel momento in cui si decidesse di inserire l'anziano in una struttura per un lasso di tempo breve o continuativo (Silva et al., 2020). La riabilitazione cognitiva comprende di fatto una vasta gamma di interventi terapeutici volti a ottenere cambiamenti funzionali, rafforzando o ristabilendo modelli di comportamento precedentemente appresi o stabilendo nuovi modelli di comportamento e di cognizione per compensare ciò che nel malato viene a mancare (Mantovani et al., 2010). La stimolazione cognitiva è inoltre l'insieme di tecniche attualmente in uso per trattare pazienti con diversi tipi di demenza e viene attuata in centri diurni o in strutture di assistenza residenziale in assenza del caregiver. Si configurano quindi come un modo sia per aiutare il paziente a stimolare le capacità cognitive che sta perdendo e sia di fornire del tempo libero al caregiver che risulta spesso oberato di lavoro sotto differenti punti di vista. La stimolazione cognitiva ha l'obiettivo di rallentare il declino cognitivo promuovendo la plasticità cerebrale ove possibile attraverso attività divertenti sia individuali sia sociali (Orrell, et al., 2017). In generale sembra che gli approcci migliori al trattamento dei disturbi siano quelle che prevedono un approccio integrato, servendosi contemporaneamente di trattamenti farmacologici e cognitivi compatibilmente e contemporaneamente. Una diagnosi di malattia degenerativa può avere un impatto emotivo molto forte sia in chi la riceve e sia in coloro che gli stanno attorno, la qualità delle relazioni può risentirne. È per questo motivo che avere un supporto esterno è fondamentale e può migliorare la qualità di vita di tutta la rete familiare (Schulz & Sherwood, 2008).

L'invecchiamento provoca un ciclo che si autorinforza autonomamente in cui accanto alle funzioni cerebrali che si degradano con il passare degli anni, in caso di malattia le funzioni cerebrali tendono a deteriorarsi ulteriormente, pertanto promuovere il recupero o il miglioramento delle abilità cognitive potrebbero modulare la plasticità cerebrale (Camargo et al., 2015).

La prima tecnica che verrà presentata è la terapia di orientamento alla realtà (*Reality Orientation*, ROT) che nasce negli anni Sessanta come tecnica per riabilitare i veterani di

guerra gravemente disturbati a seguito delle esperienze traumatiche vissute; tale tecnica è stata poi utilizzata con l'obiettivo di migliorare la qualità della vita di anziani in stato confusionale. Questa metodologia comporta la presentazione di informazioni di orientamento e memoria relative alla persona e allo spazio-tempo e si pensa che questo possa aiutare la persona ad acquisire una maggiore consapevolezza dell'ambiente circostante con conseguente aumento del senso di controllo e autostima. Questa tecnica può essere utilizzata con gruppi di persone, ed è definita "ROT in classe", in questo caso viene fornita alla classe di pazienti con demenza una scheda che contiene informazioni relative al giorno, alla data, al tempo atmosferico, al nome del pasto successivo e altro (Spector, et al., 2000). Se ci si pensa, tra le prime problematiche riscontrate nei pazienti con Alzheimer vi è proprio una difficoltà nell'orientamento e supportare quelle reti neurali sottostanti al ricordo del proprio nome, indirizzo e tempo è fondamentale. È una strategia cognitiva che può essere utilizzata sia dagli operatori nei sistemi assistenziali come le RSA, oppure anche in casa. Infatti, uno studio italiano (Onder et al., 2018) condotto su 79 pazienti con Alzheimer trattati con inibitori della colinesterasi sono stati sottoposti a un trattamento di stimolazione cognitiva, in particolare un programma di orientamento alla realtà in cui venivano trattati in casa: i caregiver effettuavano il trattamento 3 giorni a settimana di mezz'ora per 25 settimane consecutive tentando di coinvolgere i pazienti nella comunicazione fondata sulla realtà. I pazienti di controllo invece hanno continuato ad assumere i farmaci senza trattamento. Il gruppo sperimentale ha mostrato un leggero miglioramento nel MMSE rispetto a un calo dello stesso nel gruppo di controllo. Vi è stato anche un miglioramento nel punteggio dell' ADAS-COG che è peggiorato nel gruppo di controllo. Questo tipo di trattamento ha una valenza molto importante in quanto la sua implementazione può ritardare l'ingresso in centri di cura per questi anziani; la ROT può essere implementata in pazienti con diversi tipi di demenza, non solo Alzheimer e in genere come già accennato i risultati migliori si hanno abbinando la pratica cognitiva con la somministrazione dei farmaci (se efficaci sul paziente in questione). In questo studio l'attenzione del caregiver si fondava sull'orientamento relativo allo

spazio- tempo, successivamente la comunicazione si centrava su argomenti storici, personaggi famosi concludendo poi con esercizi relativi all'attenzione, memoria e visuo-spaziali. Inoltre durante il corso della giornata il caregiver era esortato a riportare brevemente l'attenzione del paziente proprio sull'orientamento personale ad esempio discutendo su notizie e argomenti di interesse generale. Da questa metodologia si possono trarre diversi benefici, intanto naturalmente un miglioramento nella capacità di orientamento personale spazio- temporale, ma anche un miglioramento nel pensiero, nel ragionamento e nella memoria, considerando anche che la comunicazione stessa richiede un' interazione, pertanto anche la relazione con il caregiver può risentirne in senso positivo. Infine è possibile che il paziente riesca a migliorare la propria autostima in quanto sente di riuscire a ricordare e ragionare in maniera autonoma. Lo studio in questione non è però riuscito a migliorare punteggi relativi alle scale comportamentali o funzionali rispetto alle quali ci si potrebbe aspettare un miglioramento derivante a trattamenti di stimolazione cognitiva ulteriori che possono essere studiati e programmati ad hoc per ogni singolo paziente che ha necessità del tutto peculiari rispetto agli altri. Ciò che è davvero importante è che il carico degli operatori sanitari valutato dallo studio stesso è aumentato nel corso delle 25 settimane di trattamento e anche questo è un dato positivo in quanto significa che le condizioni dei pazienti non sono peggiorate e non hanno gravato sul sistema ospedaliero nazionale che è uno dei tanti obiettivi che le terapie per l'Alzheimer si pongono. Per quanto concerne invece l'efficacia della strategia in classi di pazienti con demenza, una ricerca sistematica di Spector e colleghi (2000), ha trovato risultati interessanti. Tutti i partecipanti avevano assistito a gruppi di terapia regolari, almeno 10 in 3 settimane, ed erano sottoposti dai 30 ai 60 minuti alla presentazione, ripetizione e uso delle informazioni relative a tempo, luogo e persona così come previsto dalla terapia di orientamento alla realtà. La procedura ha mostrato effetti sia sul piano comportamentale e sia sulla cognizione, tuttavia in alcuni casi l'effetto a lungo termine è stato perduto, suggerendo la necessità di sfruttare la comunicazione di orientamento alla realtà in maniera continuativa nel tempo. In un ulteriore studio che ha tentato

di verificare l'efficacia della terapia di orientamento alla realtà in pazienti con Alzheimer lieve e moderato, sono stati somministrati ai pazienti dai ricercatori stessi protocolli settimanali di circa mezz'ora, la procedura prevedeva in primo luogo una serie di comunicazioni basate sulla vita personale del paziente dunque nome, stato civile, occupazione, religione, informazioni su figli e nipoti, dopodiché la procedura si è spostata su informazioni riguardanti l'orientamento spaziale e temporale, e sono state chieste ai pazienti informazioni relative al luogo, al tempo atmosferico, all'orario e al giorno della settimana e del mese. Successivamente si apriva una finestra di dialogo con il paziente dove si discuteva di notizie recenti, ma anche vacanze, compleanni e quant'altro, dando particolare spazio alle opinioni personali. Infine la stimolazione si è fondata su un intenso impegno sociale per incoraggiare i pazienti a mantenere e ripristinare legami sociali e abitudini che precedevano l'insorgenza della malattia e sono state fornite agli operatori sanitari che si interfacciavano con i pazienti informazioni relative alla continua stimolazione del paziente, così facendo il training si è esteso alla quotidianità del paziente per quanto possibile. Il *follow-up* è stato di circa 6 mesi e ha rivelato un forte beneficio nei pazienti che erano stati sottoposti a questa metodologia di stimolazione (Camargo et al., 2015). La problematica fondamentale della ROT è che non è un protocollo standardizzato e dunque anche l'analisi dei dati dei diversi studi può risentirne. A questo punto Spector e colleghi (2018) hanno progettato un intervento in grado di sistematizzare le procedure di stimolazione cognitiva su pazienti con diagnosi di demenza. Per lo studio sono stati reclutati pazienti di una decina di centri nel Regno Unito e il programma prevedeva 14 sessioni eseguite 2 volte a settimana per 45 minuti per un periodo di 7 settimane. La stimolazione cognitiva prevede diversi esercizi come la corretta gestione del denaro, ai giochi di parole, al riconoscimento di volti di conoscenti e di persone famose, associate alla ROT. Vi sono sessioni dedicate a temi come l'infanzia e il cibo che garantiscono la reminiscenza ai partecipanti e ove possibile è stata anche utilizzata la stimolazione multisensoriale. Sono stati valutati i domini di cognizione con il MMSE, l'ADAS-COG, la qualità della vita con il QoL-AD, la

comunicazione, il comportamento in particolare per la cura personale e il comportamento nei confronti degli altri, e infine indici di ansia e depressione. Sono stati riscontrati cambiamenti in positivo del MMSE, ADAS-COG, ma non nel comportamento, la capacità comunicazione è migliorata nei partecipanti e il pensiero e l'interazione con altri compagni di gruppo sono variati in senso positivo. Questo è stato inoltre il primo studio che ha rilevato l'impatto positivo della stimolazione sulla qualità della vita del paziente. Tuttavia anche in questo caso si ritiene necessario non interrompere la procedura per avere effetti continuativi nel tempo in grado di sostenere la plasticità cerebrale dell'individuo che presenta malattie neurodegenerative.

Un'altra modalità terapeutica utilizzata con pazienti Alzheimer riguarda la reminiscenza (*Reminiscence Therapy*) la quale tenta di far rivivere al paziente momenti della sua vita passata e presente attraverso la comunicazione e l'ausilio di materiali come fotografie, oggetti legati al passato, musica, registrazioni audio e video, con l'obiettivo di migliorare il suo benessere psicologico. È considerato un intervento psicosociale in quanto è spesso svolta in piccoli gruppi sfruttando quella che è la naturale inclinazione dell'anziano: parlare del proprio passato. L'obiettivo è quello di stimolare la memoria residua differenziando il momento presente dal passato e rafforzando di conseguenza la sua identità personale. In genere questa metodologia è accompagnata dall'utilizzo di video, fotografie e altre immagini messe a disposizione del malato o dei suoi cari promuovendo l'emergere di ricordi positivi legati al passato (Gollin., et al., 2007). Anche in questo caso vi può essere il coinvolgimento della famiglia la quale in genere si rivela particolarmente propositiva e la strategia di reminiscenza è particolarmente apprezzata sia dai pazienti e sia dagli operatori che la attuano. È molto popolare in occidente e viene utilizzata in genere con persone con diagnosi di demenza (Woods et al., 2005). In uno studio randomizzato controllato di Li e colleghi (2017) condotto a Pechino in un ospedale geriatrico, è stata valutata l'efficacia del trattamento di reminiscenza in 45 pazienti con malattia di Alzheimer lieve o moderata che per 12 settimane 2 volte a settimana con sedute di 40 minuti. Questi pazienti contemporaneamente assumevano farmaci (memantina e inibitori

60

della colinesterasi) mentre il gruppo di controllo assumeva solo farmaci e non era sottoposto a nessun tipo di trattamento. In questo caso la strategia terapeutica veniva somministrata a piccoli gruppi di persone e venivano utilizzati alcuni stimoli come lettere, album fotografici, oggetti amati dal paziente innescando e rinforzando i ricordi personali. I risultati valutati dall' ADAS-COG hanno mostrato un miglioramento nella funzione cognitiva, ma ci sono state evidenze anche sul fronte emotivo. Accanto al tentativo di stimolare la memoria di questi pazienti vi può essere l'impiego di ausili esterni come agende, diari, note vocali, sveglie, lavagnette cancellabili e simili utilizzate come se fossero un'estensione della propria memoria.

A questo punto può risultare interessante suggerire i dati emersi dal paradigma ACTIVE (*Advanced cognitive training for independent and vital elderly*), primo studio randomizzato su larga scala che dimostra come l'allenamento cognitivo possa migliorare le funzioni cognitive negli anziani con un mantenimento degli effetti per oltre 5 anni rendendo le attività quotidiane meno difficoltose per pazienti anziani con Alzheimer, demenza o reduci da ictus. Lo studio ha una buona validità ecologica essendo stato implementato su quasi tremila partecipanti e in quanto le valutazioni sono state condotte uno, due, tre, cinque e dieci anni dopo l'intervento. In particolare le funzioni cognitive target del progetto erano memoria, ragionamento, velocità di elaborazione le quali sono correlate alla capacità di gestire se stessi e le attività della vita quotidiana. Il training è durato circa dieci o dodici settimane e vi sono state dieci sessioni da un'ora circa. L'allenamento mnemonico si fondava sul potenziamento della memoria verbale episodica, il ragionamento invece si fondava sul problem solving, mentre per quanto riguarda la velocità di elaborazione vi erano compiti di ricerca visiva e abilità nell'elaborare informazioni sempre più complesse riducendo i tempi di ispezione del campo visivo. Nei mesi e anni successivi vi sono stati compiti di richiamo di queste attività. Si nota un miglioramento nel test IADL che valuta le abilità nel funzionamento quotidiano anche dopo 10 anni, risultati più ridotti si sono manifestati dopo 10 anni nei test di memoria, mentre erano migliori per il ragionamento e la velocità di elaborazione (Rebok, et al., 2014).

A cavallo tra le tecniche di stimolazione cognitiva e quelle multisensoriali, presentate di seguito, si trovano le tecniche di riabilitazione basate sulla realtà virtuale. Essa è in grado di generare degli ambienti e degli scenari realistici attraverso uno schermo bidimensionale o tridimensionale, coinvolgendo l'individuo in una serie di attività differenti. In questo modo il paziente ha la possibilità di interagire con ambienti ed elementi molto verosimili rispetto al mondo che lo circonda e vive un'esperienza immersiva. Un punto a favore dell'utilizzo di queste apparecchiature è che le attività si possono svolgere comodamente da casa e questo nello scenario pandemico generato dal COVID-19 è davvero rilevante, in quanto molte cure come le terapie cognitive non sono state attuate in pazienti con disturbi neurologici come i malati di Alzheimer a causa della indisponibilità di strutture mediche, impegnate a fronteggiare la pandemia, peggiorando la qualità di vita dei pazienti stessi (Stasolla, et al., 2021; Mantovani et al., 2020). I concetti fondamentali che definiscono la realtà virtuale sono proprio l'immersione, cioè la misura in cui un utente è in grado di percepirsi all'interno della realtà virtuale piuttosto che nel mondo reale, il senso di presenza, ossia l'esperienza soggettiva dell'utente come nel mondo virtuale e la possibilità di interagire con l'ambiente virtuale tramite un joystick o un guanto. Ci sono diversi vantaggi dell'utilizzo della realtà virtuale nell'ambito riabilitativo, intanto perché coinvolgendo il sistema sensori-motorio dell'individuo garantisce una buona validità ecologica, in secondo luogo il paziente sembra molto coinvolto e soddisfatto e infine la tecnologia riesce a fornire un *feedback* immediato di modo che l'intervento venga via via adattato alle esigenze del paziente. Un altro grande vantaggio riguarda la possibilità di essere somministrato in ambiente casalingo da parte di un *caregiver* e senza la diretta supervisione di un terapeuta riuscendo a fornire un ambiente vario e stimolante che spesso le tecniche di riabilitazione convenzionale non riescono a offrire essendo monotone e ripetitive (Mantovani et al., 2020). Una recente rassegna (Moreno et al., 2019) ha cercato di valutare l'efficacia degli interventi fondati sulla realtà virtuale in pazienti con disordini neurocognitivi (tra cui troviamo pazienti con ictus, Alzheimer, lieve deficit cognitivo). L'obiettivo di queste

tecnologie è, come gli altri approcci individuati, quello di ridurre al minimo l'impatto negativo della malattia sul malato, sulla sua famiglia e sulla società, garantendo maggiore autonomia e ritardando l'eventuale ingresso nelle case di cura. I risultati mostrano che l'utilizzo della realtà virtuale abbiano avuto un effetto sulla cognizione, in particolare sulla memoria, doppio task e attenzione visiva e una riduzione dal piano psicologico di ansia con maggiori livelli di strategie di coping e di benessere generale. Quello che è importante anche al di là dei risultati è che i pazienti hanno mostrato un alto livello di coinvolgimento, interesse e divertimento, data anche dalla facilità di utilizzo di questi strumenti. Gli effetti negativi invece riguardano quasi esclusivamente il malessere avvertito dal paziente in caso di fallimento. In un piccolo campione di dieci pazienti con demenza e ai relativi *caregivers* è stata somministrata una serie di prove di realtà virtuale per valutarne gli effetti sull'umore, sull'apatia e sul coinvolgimento. In questo caso veniva utilizzata la foresta di realtà virtuale in cui vi è uno schermo interattivo; è un'esperienza multisensoriale poiché vi sono immagini che proiettano il paziente all'interno di una foresta con tutte le caratteristiche che la riguardano (fiumi, alberi, ecc..) con tanto di rumori di sottofondo coerenti con l'ambientazione. Il partecipante attraverso il movimento di mani e braccia è in grado di innescare il movimento di certi animali o elementi naturali e può innescare anche il cambiamento delle stagioni. Sensori di movimento rilevano il movimento di mani e braccia dell'utente rendendo possibile la manipolazione degli elementi di realtà virtuale. Questa tecnologia permette alla persona di immergersi nella realtà proiettata sullo schermo diminuendo l'attenzione a quelli che sono i sintomi di ansia e di stress che popolano la sua vita reale, stimolando allo stesso tempo le sue capacità motorie e cognitive. I partecipanti dello studio, condotto tra febbraio e maggio 2016, svolgevano queste attività per un massimo di 15 minuti e le informazioni erano rilevate da un operatore sanitario. I risultati hanno mostrato un miglioramento nei sintomi di apatia, l'umore dei pazienti era migliorato e questo miglioramento era stato osservato anche dai rispettivi familiari e sanitari che hanno suggerito una maggiore vigilanza durante le sessioni e una piacevolezza rispetto all'esperienza dei

pazienti. Sebbene vi siano risultati promettenti questo studio pilota si è servito di un numero troppo limitato di partecipanti per poter asserire con certezza un impatto positivo e duraturo, ma apre le porte a nuove ricerche in questo campo servendosi di campioni più ampi (Moyle, et al., 2018). Oltre ai sintomi comportamentali legati all'irritabilità, l'apatia e l'agitazione, l'Alzheimer si caratterizza sin dalle sue fasi iniziali in una serie di difficoltà di orientamento nello spazio e nel tempo; la realtà virtuale potrebbe essere uno strumento a favore del paziente per cercare di limitare l'impatto del disagio provocato dal disorientamento. In particolare in uno studio con pazienti con Alzheimer e lieve deficit cognitivo, rispetto a un gruppo di controllo con anziani sani, attraverso la realtà virtuale dovevano imparare a ritrovare la loro strada. Come ci si può aspettare la velocità del gruppo di controllo nel compito era maggiore rispetto a quella dei gruppi sperimentali, ma il dato più interessante è che anche nei gruppi sperimentali la velocità nel ritrovare la strada aumentava quando all'interno della strada stessa vi erano suggerimenti salienti che aiutavano a ritrovarsi. Tra gli stimoli salienti troviamo cartelli, segnali colorati e indizi di facile memorizzazione che si trovavano in punti salienti della scena virtuale (Davis & Ohman, 2017). Questo significa che anche nella vita di tutti i giorni è utile alle persone con difficoltà cognitive avere dei supporti in grado di migliorare il loro orientamento spaziale, ad esempio in casa segnalando vicino alle porte di quale sia la camera in cui ci si accinge ad entrare.

Accennando alla realtà pandemica nella quale la popolazione mondiale riversa da quasi due anni, questa ha avuto un forte impatto anche su coloro che presentano malattie degenerative riducendo le possibilità di accesso alle modalità di riabilitazione in ambito ospedaliero; infatti il lockdown e le misure restrittive hanno interrotto cure e riabilitazione di pazienti con disturbi cognitivi e neurologici, favorendone un peggioramento e un ulteriore isolamento con il risultato di un peggioramento della qualità di vita sia del paziente sia dei suoi *caregivers* i quali hanno sviluppato in taluni casi sintomi di *burden*. Con l'isolamento le giornate sono divenute passive e monotone impedendo ai pazienti di fare esperienze di vita potenzialmente fruttuose dal punto

di vista della malattia, ma accanto alla monotonia vi è anche un' ulteriore problematica che riguarda l' interruzione o comunque la sospensione di attività relazionali con amici e parenti aumentando il senso di solitudine e malessere. Per tutti questi motivi servirsi della realtà virtuale può essere una risoluzione benefica per i pazienti e per i loro familiari. L' obiettivo di base è stato di migliorare lo stile comunicativo e il disagio neurologico nei partecipanti. La comunicazione potrebbe essere migliorata ad esempio con messaggi di testo, telefonate o videochiamate che facilitano e migliorano l' interazione sociale oltre la comunicazione. Oppure anche servendosi di applicazioni o simili in grado di creare una sorta di avatar del paziente attraverso il quale può interagire con il mondo virtuale attorno a sé incrementando inoltre il senso di appartenenza del proprio corpo (Stasolla et al., 2021).

Concludendo, l' utilizzo della realtà virtuale per supportare la riabilitazione di pazienti nel periodo pandemico, ma non solo, può essere un valido ed ecologico sostituto alla terapia tradizionale. Sono tecnologie che riscuotono particolare impegno e interesse da parte dei pazienti stessi e le sessioni possono essere erogate direttamente in casa per un tempo variabile a seconda delle esigenze e preferenze del paziente. Sebbene i risultati siano promettenti, non sono sufficienti a spiegare in modo netto un effettivo miglioramento nell' ambito cognitivo ed emotivo- comportamentale, ma altri studi verranno condotti nel futuro a questo scopo. Talvolta è richiesta la formazione di personale sanitario, soprattutto per quelle apparecchiature più complesse che garantiscono un intervento riabilitativo mirato e dunque è necessario un investimento in termini di denaro, denaro che serve anche per l' acquisto delle apparecchiature stesse che per la famiglia del malato o per il reparto sanitario potrebbero non essere sostenibili. Inoltre molti anziani non hanno confidenza con strumenti tecnologici, di conseguenza è necessario un affiancamento per spiegare in che modo adoperare gli strumenti stessi. Infine vi è un altro piccolo scoglio da tenere presente che riguarda la noia: è possibile che questi interventi dopo un certo periodo di tempo non si configurino più come novità e dunque nuovamente il raggio di esperienze che il malato può fare si restringe. Pertanto è necessario generare varietà e

65

monitorare la noia dei pazienti (Mantovani et al., 2020).

2.5.4 Stimolazione Multisensoriale e Attività Fisica

Un altro approccio terapeutico studiato per essere attuato in combinazione ai farmaci o in sostituzione degli stessi qualora si mostrassero inefficaci o pericolosi per la salute dell'individuo è la stimolazione multisensoriale. Per stimolazione multisensoriale si intende un tipo di stimolazione che possa garantire benessere al paziente attraverso la stimolazione dei cinque sensi, tatto, olfatto, udito, gusto e vista. Un approccio sviluppato intorno agli anni Settanta nei Paesi Bassi di nome *Snoezelen*, ideato da Verheul e Huslegge, veniva utilizzato inizialmente per trattare i disturbi dell'apprendimento, mentre dagli anni Novanta viene applicato a pazienti con demenza. Questa attività si svolge in una stanza scura e appositamente studiata in cui viene presentata musica leggera e vi è un forte appello ai diversi sensi che vengono stimolati individualmente, uno alla volta; tra gli stimoli utilizzati vi sono correnti di acqua che cambiano colore, aromaterapia, musicoterapia e esercizi che stimolano il tatto. Questo approccio si utilizza in quanto con la progressione della malattia i pazienti vivono sempre meno la stimolazione sensoriale e tendono sempre meno a fare esperienza del mondo circostante. A questo punto i sentimenti di aggressività e agitazione potrebbero emergere in quanto percepiscono di non essere più padroni del proprio corpo e delle relative sensazioni, perciò il loro umore e comportamento peggiorano nel tempo. Questi approcci non richiedono il ricorso da parte del paziente alle loro capacità cognitive: non viene chiesto di memorizzare, ricordare, prestare attenzione o comunicare. Sono approcci che coinvolgono i cinque sensi in modo primario, pertanto si possono estendere anche a pazienti con demenze gravi e moderatamente gravi con una particolare attenzione in quanto un eccesso di stimolazione potrebbe provocare stress e dunque si ritiene necessario studiare la stimolazione sulla base della storia clinica e delle caratteristiche del paziente (Bartorelli, 2015). Una Review di Sanchez e colleghi (2013) ha suggerito gli effetti positivi della stimolazione multisensoriale rispetto ai controlli sulla base dell'umore e del comportamento, al contrario non sono stati

riscontrati effetti particolari sulla cognizione e sullo stato funzionale, inoltre gli studi di *follow-up* spesso non mostrano un mantenimento del miglioramento, suggerendo ancora una volta l'importanza di estendere questi trattamenti nel tempo. Inoltre essendo queste metodologie applicabili solo da personale adeguatamente formato, è possibile che il miglioramento sia dovuto non tanto a un effetto del trattamento stesso, ma da un'esposizione all'interazione con altre persone. Una Review successiva di Millan-Calenti e colleghi (2015) ha analizzato gli effetti su pazienti con diagnosi di malattia di Alzheimer per valutare l'efficacia su un tratto comportamentale complesso come l'agitazione e l'aggressività che spesso i farmaci antipsicotici non sono in grado di colmare. Le tecniche di stimolazione multisensoriale analizzate erano la musicoterapia, la terapia con luce intensa, aromaterapia, tocchi terapeutici. La musicoterapia sembra essere stata l'unica tecnica in grado realmente di ridurre i sintomi comportamentali di agitazione misurati attraverso la scala CMAI (*Cohen-Mansfield Agitation Inventory*); per musicoterapia si intende l'utilizzo della musica a scopi terapeutici la quale può essere somministrata sia individualmente e sia in gruppo, servendosi di numerose strategie come il semplice ascolto passivo di musica che segue i gusti del paziente o musica che evoca in lui ricordi, oppure un ascolto attivo in cui lui stesso può cantare, ballare o suonare strumenti come quelli a percussione. Negli studi analizzati l'utilizzo della musicoterapia ha avuto un effetto positivo sui pazienti testati, anche con malattia grave o moderatamente grave. Il risultato è stato maggiore quando l'intervento ha incluso musica significativa per i pazienti e i loro ricordi passati, ma anche musiche interattive come applausi, canti e balli hanno avuto un effetto. In questo caso vi è stata una riduzione della gravità dell'agitazione misurata dalla CMAI. La Review ha anche preso in esame gruppi sottoposti soltanto a una stimolazione musicale passiva o interattiva generando risultati molto simili. La problematica principale che emerge è che i risultati del *follow-up* non sembrano essere altrettanto buoni. Questo significa che analogamente alla tecnica delle reminiscenza e della terapia di orientamento alla realtà è auspicabile che vi sia un trattamento continuativo dei pazienti. Nella Review non sono stati

riscontrati risultati altrettanto significativi e dunque diversi dai controlli nelle altre tecniche di stimolazione multisensoriale. Essendo la musicoterapia un fronte interessante da analizzare, è stato osservato in uno studio del 2017 un effetto significativo della stessa in pazienti con Alzheimer da lieve a moderato, il quale sembra aver prodotto un effetto su diversi fronti: memoria, ansia, linguaggio e anche su agitazione e irritabilità. Il trattamento ha avuto una durata di 6 settimane, ma già dopo 4 sessioni è stato possibile osservare dei miglioramenti. In particolare ai pazienti veniva preventivamente fornita una scala sulla quale era possibile valutare la preferenza musicale, dopodiché la stimolazione veniva fornita in gruppo e ogni gruppo aveva ricevuto due sessioni settimanali di 45 minuti, la strategia terapeutica aveva dei momenti ben scanditi come la canzone di benvenuto, seguita dall'implementazione di strumenti come triangoli, tamburi e maracas, successivamente venivano messe musiche di sottofondo seguendo il gusto dei partecipanti i quali dovevano muovere gli arti superiori e inferiori seguendo il ritmo. Venivano inoltre fatti dei giochi di riconoscimento di artisti musicali e di canzoni e infine vi era la canzone di addio. Il punteggio è risultato significativo per quanto riguarda i sintomi di ansia, memoria e orientamento e solo nei pazienti che avevano Alzheimer moderato è stato osservato un miglioramento nel linguaggio, inoltre vi è stato un miglioramento dell'irritabilità e agitazione soprattutto nei pazienti con demenza moderata e una riduzione della disinibizione (Gallego & Garcia, 2017). È molto importante sottolineare come la riduzione dell'agitazione dei pazienti con malattia di Alzheimer suggerisce la possibilità di ridurre anche la dose di tranquillanti: questi pazienti presentano spesso problematiche su più fronti, dai problemi cardiaci a quelli vascolari, al diabete e altro e dunque già sottoposti alla somministrazione di diversi farmaci tra i quali anche quelli che riducono o rallentano l'impatto della malattia e dunque migliorare anche solo un sintomo della stessa ed evitare ulteriori farmaci e preoccupazioni può essere molto positivo.

Come già osservato in precedenza, l'attività fisica mantenuta nel corso della vita è un importante fattore protettivo contro l'insorgenza della demenza, ma è anche un'arma per

combatterla quando si presenta; in particolar modo spesso prima di sviluppare una demenza si hanno evidenze di deficit cognitivo lieve il quale se individuato nel momento giusto può essere il punto di inizio di un programma di attività motoria con l'obiettivo di rallentare il declino cognitivo. In uno studio di Nagamatsu e colleghi (2013) è stato implementato un programma di attività fisica di due volte a settimana per sei mesi in donne di età compresa tra i 70 e gli 80 anni con declino cognitivo lieve, le 86 donne sono state divise in un gruppo di controllo, in un gruppo sperimentale di attività di resistenza e un altro di tipo aerobico. Nel gruppo di resistenza il training prevedeva l'utilizzo di pesi con un determinato numero di ripetizioni che aumentavano in base alla progressione della paziente, mentre invece nel secondo gruppo sperimentale venivano praticate passeggiate all'aperto. Nel primo gruppo vi sono stati miglioramenti nel test di Stroop per l'attenzione selettiva, nonché nella memoria associativa e un miglioramento della plasticità nel giro fusiforme e occipitale, nel lobo frontale destro e nel giro linguale destro individuate con fMRI, nonché un miglioramento nell'altro gruppo sperimentale negli indici di equilibrio generale e mobilità e un miglioramento degli indici cardiovascolari rispetto al gruppo di controllo. Pertanto in base a questo studio è possibile concludere che vi sia una buona possibilità di rallentare il declino cognitivo con attività fisica anche solo di sei mesi, in questo caso però mancano sia dati di *follow-up* e sia dati su soggetti di sesso maschile. Ci si potrebbe domandare cosa accada in pazienti con Alzheimer conclamato e un gruppo di studiosi nel 2018 ha reclutato proprio pazienti con diagnosi di malattia di Alzheimer tra i 50 e i 90 anni. I partecipanti sono stati divisi in un gruppo sperimentale e in un gruppo di controllo, i primi sono stati sottoposti al training motorio basato su attività aerobica ad alta intensità di un'ora per 3 volte a settimana per 16 settimane. Gli strumenti utilizzati per il training erano una bicicletta ergonometrica, un tapis roulant, un cross trainer e l'intensità era tarata in base alla persona. Alla fine del training gli indici di HR (Heart Rate) erano migliorati, ma un miglioramento c'è stato anche dal punto di vista cognitivo soprattutto su memoria e attenzione e sui sintomi neuropsichiatrici (Sobol et al., 2018). L'allenamento sul piano motorio

risulta essere fondamentale in quanto si configura da una parte come elemento di prevenzione della demenza riducendo fattori di rischio vascolare e metabolico e migliorando le connessioni in alcune aree del cervello come le aree temporali fortemente intaccate nella demenza di Alzheimer e fronto-temporale, ma anche come potenziale fattore in grado di rallentare la progressione della malattia quando questa si presenta. L'attività fisica promuove la produzione di BDNF dimostrata nell'animale supportando il rimodellamento sinaptico e la complessità morfologica dei neuroni. Nell'uomo sembra proprio che un esercizio da lieve a moderato in età anziana possa apportare cambiamenti sul volume dell'ippocampo correlato con cambiamenti positivi nella forma fisica, cardiovascolare con un miglioramento nei punteggi di memoria (Duzel, et al., 2016). È stato inoltre dimostrato come l'attività fisica sia nel modello del ratto e sia nell'uomo sia legata a una riduzione delle placche amiloidi nel cervello probabilmente anche in funzione del fatto che l'attività fisica migliora i parametri sanguigni rispetto a insulina e trigliceridi che mettono l'individuo a rischio di demenza e che ad ogni modo devono essere controllati con l'alimentazione; questo stesso studio ha dimostrato come a parità di predisposizione genetica, ossia in soggetti portatori dell'allele APOE che svolgevano maggiore attività fisica i livelli di placche amiloidi erano inferiori a chi conduceva uno stile di vita sedentario (Brown et al., 2012). Per tali motivi sarebbe indicato inserire l'attività fisica da lieve a moderata in soggetti con Alzheimer soprattutto in fase preclinica.

Tutte le terapie di stimolazione cognitiva, motoria e sensoriale suggerite fino ad ora non abbiano effetti negativi sul paziente né sul sistema sanitario e sul tessuto familiare del malato e possono nel corso del tempo supportare l'effetto dei farmaci o addirittura sostituirsi ad essi quando non possono essere utilizzati. Ciò significa che una diagnosi precoce di impoverimento cognitivo o di Alzheimer seguito da interventi strutturati sulle esigenze e possibilità del paziente sul piano motorio, sensoriale e cognitivo, accompagnati da farmaci potrebbero fare la differenza rallentando il decorso della malattia senza gravare sul sistema sanitario nazionale allungando il periodo di autonomia del paziente stesso.

2.5.5 Cellule Staminali

Oltre il tentativo di trovare cure sotto forma di farmaci, cure monoclonali e vaccini, per tentare di combattere la malattia di Alzheimer sono stati fatti tentativi anche per costituire cellule staminali in grado di rallentare la progressione della malattia. Queste cellule hanno il potenziale potere di auto- rinnovarsi e di generare altre cellule simili a loro, in genere se ne distinguono due categorie quelle embrionali (isolate dalla massa cellulare interna delle blastocisti) oppure adulte (che si trovano in vari tessuti di mammiferi già sviluppati). Per gli studi sulla malattia in questione è stata valutata l'azione di cellule staminali embrionali, cellule pluripotenti indotte, cellule staminali neuronali e cellule staminali mesenchimali. L'obiettivo di questi studi è particolarmente ambizioso in quanto si cerca di andare contro la natura della malattia, nel tentativo di bloccare la degenerazione delle reti neurali e promuovere la neurogenesi (fortemente intaccata nella malattia) e indurre fattori neuroprotettivi. La durata della vita per coloro che presentano la demenza di Alzheimer è di circa 4 o 5 anni e quindi terapie basate sulle cellule staminali potrebbero proteggere in qualche modo la loro autonomia e funzionalità, naturalmente accompagnata da altri approcci (farmacologici, psicoterapeutici, ecc..) (Duncan & Valenzuela, 2017). Numerosi studi si occupano e si sono occupati di trattare l'Alzheimer con l'impiego di cellule staminali e il concetto alla base riguarda la capacità di queste cellule trapiantate di differenziarsi in cellule neuronali e gliali danneggiate, secernendo fattori neurotrofici e neuroprotettivi e stimolare meccanismi di riparazione endogeni. Il trapianto di cellule staminali mesenchimali sembra essere il metodo migliore in quanto vi sono meno problematiche sul versante etico e delle reazioni immunitarie, lo svantaggio in questo caso risiede nel basso tasso di differenziazione cellulare. Le cellule staminali mesenchimali (MSCs) sono cellule multipotenti le quali possono essere isolate da organi come il midollo osseo, il cordone ombelicale, il tessuto adiposo, il liquido amniotico, sangue periferico, muscoli e polmoni. Di conseguenza possono differenziarsi in diversi tipi di cellule e sono facilmente gestibili e accessibili, hanno il potere di penetrare la barriera ematoencefalica e possono essere

iniettata endovena. Sebbene i tassi di differenziazione siano bassi, i risultati mostrano una riduzione dell'accumulo di placche beta-amiloidi e di proteina tau aumentando la neurogenesi e promuovendo processi di memoria e apprendimento (Vasic et al., 2019). Questo modello è tra i più studiati in quanto sembra essere potenzialmente quello più efficace, sembra aumentare il livello di acetilcolina, BDNF ed NGF migliorando la funzione motoria e cognitiva senza il rischio di presentare risposte tumorali o immunitarie (Duncan & Valenzuela, 2017). In particolare cellule staminali mesenchimali derivanti dalla membrana amniotica della placenta umana iniettate (tramite iniezione endovenosa) in un modello di topo transgenico con la sindrome di Alzheimer avevano prodotto un effetto: sei settimane dopo l'iniezione i topi avevano migliorato la loro performance in compiti di apprendimento spaziale accompagnati da una riduzione dei livelli di placche beta-amiloidi e gli effetti sono durati fino a dodici settimane dopo l'iniezione. Anche l'utilizzo di cellule staminali mesenchimali nei ventricoli laterali e nell'ippocampo sembrano fornire effetti duraturi nel tempo riducendo lo stress ossidativo, aumentando fattori neurotrofici e aumentando la salute delle sinapsi con effetti duraturi nel tempo (Kim, et al., 2013; Matchynski et al., 2016). Le cellule mesenchimali sono importanti in quanto è stato dimostrato che hanno effetti neuroprotettivi, modulando processi neuroinfiammatori e migliorando i segnali di sopravvivenza cellulare con un aumento della neurogenesi in aree soprattutto ippocampali derivabili dal modello del topo (Oh, et al., 2015). Questi risultati suggeriscono inoltre il potenziale di riparazione endogena del sistema cerebrale. In uno studio (Kim et al., 2015) è stato valutato come e se fosse possibile iniettare stereotassicamente in pazienti con Alzheimer da lieve a moderato cellule staminali mesenchimali isolandole dal sangue del cordone ombelicale umano, di fatto l'obiettivo principale erano l'ippocampo e il precuneo che sono tra le prime aree intaccate dalla malattia e che ben presto tendono ad atrofizzarsi. Lo studio nasce con l'intento di valutare il miglioramento cognitivo dei pazienti, ma anche per valutare la sicurezza della tecnica ed eventuali effetti collaterali che altri studi avevano rilevato. I nove partecipanti avevano tra i 56

e i 74 anni e presentavano una diagnosi di malattia di Alzheimer escludendo altri tipi di demenza, avevano tenuto costante prima e dopo l'iniezione le dosi di inibitori dell'acetilcolinesterasi e della memantina. I risultati hanno definito come l'iniezione a dosi moderate o elevate in pazienti con malattia di Alzheimer lieve o moderata hanno scarsi effetti collaterali. Tuttavia a differenza degli studi sui topi in tale esperimento non è stato possibile rilevare una riduzione delle placche amiloidi né effetti sui test cognitivi nel *follow up* di 24 mesi, e questo anche perché la maggioranza dei partecipanti era ad un esordio precoce il quale progredisce più velocemente rispetto a fasi più avanzate. In questo caso purtroppo non sono stati replicati i buoni risultati applicati al modello del roditore. Il punto principale dello studio però è che è potenzialmente possibile iniettare stereotassicamente in pazienti umani con Alzheimer cellule staminali mesenchimali in modo sicuro e senza effetti collaterali. Questo risultato sebbene isolato e su pochi partecipanti apre le porte a ulteriori studi per replicare questi risultati.

Ad oggi non vengono utilizzate queste tecniche che si configurano come una possibile prospettiva futura, attualmente gli studi continuano a proseguire sul modello del roditore con il quale però condividiamo circa il 94% del nostro genoma, la possibilità è comunque che la validità dei risultati su questo modello sia confinata nel modello stesso. Anche perché spesso nel modello del topo transgenico vede una familiarità della mutazione che porta alla malattia, mentre nell'uomo vi è una maggiore eterogeneità e solo in alcuni casi vi è familiarità con la sindrome. Nel topo la malattia di Alzheimer viene indotta in quanto non fa parte del loro naturale corredo genetico, il che potrebbe spiegare come mai nell'uomo la malattia sia più complessa da comprendere, da prevedere e da affrontare. Sarebbe utile ad esempio vedere cosa accade con modelli animali più vicini all'uomo come i primati.

3. Parkinson

Il Parkinson è un disturbo neurologico progressivo caratterizzato da un gran numero di caratteristiche eterogenee sul piano motorio e non motorio che hanno un largo impatto sulla vita di chi ne soffre; è un disturbo che coinvolge strati sottocorticali (a differenza della demenza di Alzheimer), è malattia del movimento più comune e la seconda malattia neurodegenerativa più comune negli anziani dopo l'Alzheimer. Nel 1817 il medico inglese James Parkinson aveva individuato circa sei casi di quella che definiva "*paralysis agitans*" (paralisi agitante) e successivamente gli studi nel campo sono stati approfonditi, Charcot effettuò studi nella seconda parte dell'Ottocento che permisero la distinzione tra rigidità, debolezza muscolare e bradicinesia e ha sostenuto la denominazione di questa sindrome in onore di James Parkinson. È una malattia che colpisce circa l'1% della popolazione al di sopra dei 60 anni e il rischio aumenta con l'avanzamento dell'età in chi ne è predisposto, mentre al di sotto di questa soglia è raro sviluppare la malattia; di fatto a sessant'anni si ha una perdita di cellule maggiore al livello della substantia nigra pars compacta che risulta essere come si vedrà in seguito l'area maggiormente colpita dalla malattia in questione (Tysnes & Storstein, 2017). Tuttavia il 15% dei malati di Parkinson ha meno di cinquant'anni e il 10% ne ha meno di quaranta (Lieberman, 2011).

Tra le principali cause della malattia di Parkinson si trova la degenerazione dei neuroni produttori di dopamina nella substantia nigra del mesencefalo, ma anche l'aggregazione della proteina α -sinucleina (SNCA) nei corpi extracellulari di Lewy nel cervello (Dunn et al., 2019). In particolare ad oggi è risaputo che vi siano depositi anomali intra- neuronali (corpi di Lewy), e intra-neuriti (neuriti di Lewy) di aggregati fibrillari che si configurano come le principali alterazioni neuropatologiche della malattia in questione. Questi aggregati sono composti dalla proteina alfa (α) – sinucleina e si trovano a livello presinaptico compromettendo i neuroni della substantia nigra con successiva denervazione dopaminergica al livello dello striato, ciò di fatto spiega caratteristiche come la bradicinesia, la rigidità e i tremori (Pagano et al., 2016). Sono

stati trovati circa otto marcatori genetici sottostanti alla malattia di Parkinson, tra questi oltre il gene della proteina α -sinucleina, il gene Parkin; questo gene è coinvolto nello smaltimento delle proteine e ha il ruolo di distruggere le proteine vecchie o difettose, se questo gene è a sua volta difettoso, il processo di distruzione proteica appare intaccato e rallentato, aumentando la quantità di proteine alterate che diventano tossiche rilasciando radicali liberi dannosi (Lieberman, 2011). Generalmente il Parkinson è definito come una sindrome idiopatica, ossia le cui cause non sono sempre note, anche se nel corso degli anni sono stati individuati alcuni marcatori genetici, e sebbene le forme autosomiche dominanti siano una rarità, quelle autosomiche recessive sono più frequenti (Tysnes & Storstein, 2017). Tuttavia, se un parente di primo grado è affetto dalla malattia, la probabilità di ereditarla è del 3%, non distante in realtà da quella della popolazione generale che si ricorda essere l'1%, di fatto esiste qualche forma ereditaria monogenica presente però in meno del 5% dei casi (Apollonio & Trabucchi, 2012).

3.1 Sintomi motori

Non esiste un test definitivo per effettuare una diagnosi della malattia in questione che in genere viene diagnosticata sulla base di criteri clinici. Tra questi troviamo la bradicinesia, ossia una lentezza nel movimento che si configura come segno distintivo della malattia. La bradicinesia è causata da un malfunzionamento dei gangli della base e riguarda una generale difficoltà a pianificare, avviare, eseguire un movimento o più movimenti sequenziali e simultanei. I primi segni riguardano una difficoltà a svolgere compiti quotidiani, come scrivere, abbottonarsi un pantalone o una giacca, utilizzare utensili, ma anche perdere la capacità di gesticolare e sbavare poiché la deglutizione viene compromessa, vi possono anche essere disartria e ipomimia (riduzione della mimica facciale). Questa condizione può essere relativa a una carenza di dopamina al livello della substantia nigra in cui si osserva una riduzione della densità neuronale in pazienti con parkinsonismi (indipendentemente dal fatto che siano legati o meno al morbo di Parkinson). La corteccia motoria ridurrebbe la sua normale attività in funzione di una ridotta funzionalità dopaminergica e il deficit sembra essere localizzato

soprattutto al livello del putamen e del globo pallido con conseguente perdita della forza muscolare. È bene sottolineare però che il programma motorio è intatto, la difficoltà dei pazienti è accedere al programma motorio in assenza di uno stimolo esterno. Altra caratteristica clinica che riguarda circa il 70% dei pazienti è il tremore a riposo solitamente unilaterali nella parte distale dell'arto, può coinvolgere anche labbra, mento, mascella e gambe. Il tremore scompare sia durante il sonno e sia quando il paziente agisce in maniera volontaria; non tutti i pazienti con il Parkinson presentano tremori, o non li presentano lungo tutto il decorso della malattia. Un altro elemento clinico riguarda la rigidità, caratterizzata da una maggiore resistenza muscolare durante i movimenti e spesso associata a tremori sottostanti è causata da una contrazione eccessiva e continua dei muscoli; è presente durante tutto il movimento, ossia durante la flessione, l'estensione e la rotazione. Può essere distale (polso, caviglie) o prossimale (collo, spalla) e si associa spesso a dolore caratterizzandosi come una frequente manifestazione iniziale della malattia, una conseguenza della rigidità può essere l'inespressività del volto dovuta a un irrigidimento dei muscoli della faccia, inoltre anche i problemi relativi alla grafia possono essere dovuti alla rigidità. Oltre queste caratteristiche, possono manifestarsi nel paziente anomalie posturali comportano disturbi dell'equilibrio e hanno a che fare ad esempio con la postura del collo, delle ginocchia, tronco o gomiti e una generale instabilità della postura dovuta a perdite di riflessi posturali che si manifestano soprattutto nelle fasi più tardive della malattia. Instabilità posturale e congelamento dell'andatura sono due elementi critici per questi pazienti che rischiano di cadere aumentando la possibilità di frattura all'anca. In genere i sintomi clinici presentati si manifestano quando il 50-70% della substantia nigra è compromesso (Beitz, 2014). Interventi farmacologici dopaminergici e stimolazione cerebrale profonda sembrano essere utili strumenti a favore di un miglioramento dell'instabilità posturale e della difficoltà dell'andatura. La camminata del parkinsoniano è in genere lenta, con piccoli passi strisciati e con un avvio problematico per via delle caratteristiche elencate in precedenza, inoltre il baricentro tende ad essere sbilanciato in avanti. Il congelamento è un altro segno

clinico della malattia, è una forma di acinesia, cioè perdita di movimento, che si verifica soprattutto al livello delle gambe e come suggerito sopra è uno dei sintomi più invalidanti della malattia, sebbene non si manifesti in tutti i pazienti. È un sintomo che si presenta più di frequente negli uomini piuttosto che nelle donne ed è meno frequente in coloro il cui sintomo principale è il tremore (Jankovic et al., 2008). Gli studiosi Hoehn e Yahr⁷ nel 1967 hanno individuato una scala in cinque stadi in grado di definire il livello di gravità della malattia di Parkinson, il primo stadio, quello più lieve prevede il coinvolgimento unilaterale con minima o nessuna disabilità funzionale, lo stadio due prevede il coinvolgimento bilaterale o mediano senza compromissione dell'equilibrio, anche il terzo stadio prevede il coinvolgimento bilaterale medio o moderato con alcune difficoltà posturali, mentre il quarto stadio rappresenta un grado di malattia debilitante sebbene il paziente sia ancora in grado di camminare o rimanere in piedi, infine il quinto stadio prevede un paziente costretto a letto o su sedia a rotelle. Negli anni per rendere la classificazione più esaustiva sono stati inseriti gli stadi 1.5 che riguardano un coinvolgimento assiale e unilaterale, e 2.5 in cui si ha un lieve coinvolgimento bilaterale senza recupero sul test a trazione.

3.2 Sintomi non motori

Sebbene inizialmente si pensasse che la malattia di Parkinson fosse relata prevalentemente a segni e sintomi motori, oggi è chiaro che si è di fronte a un disturbo largamente eterogeneo che coinvolge anche domini cognitivi e che, in quanto malattia neurodegenerativa, può condurre a demenza. In certi casi i pazienti con il morbo di Parkinson presentano anche anomalie sensoriali come dolore, parestesia, e iposmia (disfunzione dell'olfatto) la quale può essere un marcatore precoce della malattia e sembra essere correlata a una perdita dei neuroni dell'amigdala nella porzione mediale e a una riduzione dei neuroni del bulbo olfattivo, circa il 90% dei malati ne soffre (Hayes, 2019). Alcuni pazienti evidenziano disturbi come depressione e ansia (circa il 35%), soprattutto se sono di sesso femminile, presentano un qualche tipo di

⁷ [Scala di Hoehn e Yahr e aspettativa di vita nel morbo di Parkinson | MEDICINA ONLINE](#)

dipendenza e hanno punteggi bassi nel MMSE; le donne in particolare possono presentare apatia e calo della libido, è necessario tenere in considerazione che apatia, depressione e ansia sono indipendenti le une dalle altre. Vi possono essere anche disturbi del sonno come risveglio precoce e sonnolenza diurna, questo in quanto durante la notte tremori e dolori possono tenere il paziente sveglio, oppure i farmaci possono indurre insonnia o eccessiva sonnolenza come sintomo collaterale. Possono manifestarsi anche comportamenti ossessivo- compulsivi e comportamenti compulsivi come gioco d'azzardo patologico, ipersessualità, shopping compulsivo, punding probabilmente legati a una disregolazione della dopamina soprattutto a seguito dell'assunzione della levodopa, o agonisti della dopamina (Jankovic, 2008). Infatti più del 40% di pazienti che utilizza farmaci per trattare il Parkinson presenta allucinazioni che sono il principale sintomo psicotico correlato all'utilizzo dei farmaci stessi (Beitz, 2014). In alcuni casi possono presentarsi difficoltà nel parlare, come l'ipofonia caratterizzata da un tono di voce basso derivante dalla rigidità dei muscoli della laringe, delle corde vocali e dei muscoli della respirazione. Può presentarsi anche una condizione di disartria che si articola in una difficoltà a comporre e pronunciare le parole. Inoltre è presente una condizione di scialorrea per cui il paziente tende a salivare copiosamente per via delle difficoltà di deglutizione la quale in genere è favorita dalla coordinazione di muscoli di labbra, lingua, bocca e gola; questa condizione può essere pericolosa in quanto l'aspirazione della saliva, ma anche del cibo che non riesce ad essere adeguatamente deglutito, può causare polmoniti (Lieberman, 2011).

Generalmente è possibile avere un paziente con il Parkinson che presenta un quadro clinico cognitivo normale fino a pazienti con declino cognitivo lieve oppure demenza. Come accennato in precedenza la diagnosi della malattia viene apposta sulla base di indizi motori per lo più, tuttavia il processo neurodegenerativo sottostante può fare in modo che si presentino anche sintomi cognitivi prima di quelli motori. Un'ipotesi spiegherebbe il perché di alcuni sintomi cognitivi che fanno cenno a una riduzione dell'attenzione, delle funzioni esecutive e della memoria di lavoro causati da una disfunzione del network fronto- striatale modulato dalla

dopamina, questo però non in tutti i pazienti, in quanto altre classi di malati presenterebbero una disfunzione a livello posteriore andando a colpire memoria, linguaggio e funzioni visuo-spaziali soprattutto per via della perdita di connessioni colinergiche. Per quanto concerne la demenza, la caratteristica neurodegenerativa della malattia di Parkinson porta a un aumento dei cambiamenti cognitivi col passare del tempo che possono tradursi in declino cognitivo lieve il quale può a sua volta divenire demenza. Circa dal 20 al 33% dei pazienti con Parkinson sperimenta un lieve deficit cognitivo al momento della diagnosi di Parkinson e nel 60-80% dei casi si può sviluppare la demenza di Parkinson nei seguenti 12 anni (Roheger, et al., 2018).

Possono essere apposte di fatto due diagnosi differenti, una di Parkinson e disturbo cognitivo lieve, e Demenza di Parkinson. Nel primo caso per la diagnosi è necessario possedere già una diagnosi della malattia di Parkinson accompagnata a un graduale declino cognitivo evidenziato da clinici o informatori come i parenti e definito sulla base di test neuropsicologici, questo declino però non interferisce con le attività della vita quotidiana in maniera totalizzante. Il Parkinson accompagnato al declino cognitivo lieve può sfociare nella demenza di Parkinson in cui si ha una compromissione in più domini cognitivi che incidono sulle normali attività della vita quotidiana; a queste caratteristiche si aggiungono sintomi comportamentali come allucinazioni, apatia, depressione, ansia, cambiamenti nella personalità accompagnati da lunghe dormite durante il giorno (Gonzales-Latapi, 2021). Come discusso precedentemente rispetto alla malattia di Alzheimer, la demenza può portare a sintomi psicotici come le allucinazioni, deliri o paranoie, allo stesso modo nella malattia di Parkinson le allucinazioni possono essere generate dall'utilizzo di farmaci; in questi casi è necessario comprendere se la demenza era già presente, oppure se è una condizione generata esclusivamente dai farmaci (Lieberman, 2011)

Come è facile intuire, coloro che presentano una diagnosi di malattia di Parkinson mostrano un alto tasso di multimorbilità, cioè comorbilità con altre malattie e disturbi: fino all'80% dei pazienti può presentare cinque o più disturbi che accompagnano il Parkinson (Csoti et al., 2015). Questa caratteristica viene sottolineata in quanto è possibile che la cura di uno di questi

possa influenzare il decorso di altri sintomi legati alle altre problematiche e pertanto si rende necessario l'ausilio di diversi medici specialisti. Queste morbilità tendono a presentarsi in genere dopo dieci o quindici anni dall'inizio della malattia di Parkinson, tra le più frequenti si trovano fratture e malattie delle articolazioni, ma si possono avere anche complicazioni cardiache o polmonari che spesso si caratterizzano come principale fattore di mortalità. Vi è comorbilità ad esempio con costipazione, ipotensione ortostatica, incontinenza urinaria, gastroparesi, disfunzione erettile negli uomini (Beitz, 2014). I disturbi gastrointestinali spesso sono esacerbati dall'assunzione di carbidopa o levodopa, mentre l'ipotensione ortostatica colpisce circa il 50% dei pazienti malati di Parkinson ed è altamente deficitaria in quanto aumenta la frequenza nelle cadute. Anche l'incontinenza urinaria è comune e colpisce circa l'84% dei pazienti (Hayes, 2019). Inoltre il Parkinson può sovrapporsi ad altre condizioni come l'atrofia del sistema multiplo, la paralisi sopranucleare progressiva o il tremore essenziale, pertanto tecniche di *imaging* del cervello si rivelano particolarmente utili al fine di fare una diagnosi differenziale e aumentarne l'accuratezza. In genere in questi casi vengono utilizzate la risonanza magnetica (MRI), la tomografia computerizzata a emissione di fotoni (SPECT), la tomografia a emissione di positroni (PET) le quali consentono di individuare cambiamenti strutturali, funzionali e molecolari dei pazienti in vivo; la PET è infatti in grado di evidenziare la ridotta attività dopaminergica nei gangli della base (Pagano et al., 2016). Quel che è certo è che, così come avviene per l'Alzheimer, si è certi di trovarsi di fronte alla malattia di Parkinson soltanto con un'analisi *post mortem* del tessuto cerebrale. Durante la valutazione neuropsicologica infatti si cerca di apporre una diagnosi prestando particolare attenzione ai sintomi esposti dal paziente e alla correlazione tra questi.

3.3 Fattori di rischio

Come già accennato, nel caso delle malattie neurodegenerative, il rischio genetico è presente, ma in una percentuale particolarmente bassa, circa il 5-10% dei casi, pertanto è necessario concentrarsi sui fattori di rischio ambientali.

Il sesso e l'età si caratterizzano come fattori di rischio per lo sviluppo della malattia di Parkinson; per quanto riguarda il sesso pare che quello maschile sia maggiormente associato ad un rischio di declino cognitivo, soprattutto gli uomini sembrano avere difficoltà nella memoria verbale e nelle abilità visuo- spaziali. Gli uomini hanno un rischio di 1.5 volte di sviluppare la malattia a differenza delle donne (Beitz, 2014). Per quanto concerne l'età invece, dopo i 60 anni vi è possibilità maggiore di sviluppare il Parkinson in chi ne è predisposto anche in quanto a partire proprio da questa età si riduce largamente il numero di neuroni dopaminergici nella substantia nigra e a soffrirne è circa l'1% della popolazione anziana (Tysnes & Storstein, 2017).

Come si è visto per l'Alzheimer, anche la malattia neurodegenerativa di Parkinson sembra essere associata a diabete, ipertensione, obesità e ipercolesterolemia impattando sulle funzioni cognitive. Vi è un rischio per i pazienti diabetici di sviluppare diverse malattie tra cui il Parkinson; persone con questa combinazione presentano un aumento del deficit cognitivo, disturbi dell'andatura e instabilità posturale (Csoti et al., 2015). Il diabete stesso è spesso correlato all'obesità, la relazione tra obesità e Parkinson è ancora in discussione dagli scienziati, tuttavia è risaputo che la dopamina è coinvolta nella regolazione dell'assunzione di cibo; le persone obese hanno ridotto la disponibilità di recettori D2 della dopamina nello striato. Non sembra esserci una correlazione diretta tra le due nella patogenesi dell'Alzheimer, tuttavia può esserci comorbilità tra un indice di massa corporea alto e malattia di Parkinson in chi è in sovrappeso.

Anche traumi cranici possono essere un fattore di rischio per il declino cognitivo in quanto porta a morte cellule neuronali; pazienti con Parkinson hanno una compromissione cognitiva maggiore se hanno avuto uno o più traumi cranici moderati nel corso della vita rispetto a coloro che non ne hanno avuti, con un peggioramento soprattutto al livello della memoria di lavoro (Schiehser, et al., 2016). Quando si esperisce un trauma cranico, questo provoca il rilascio di radicali liberi stimolando meccanismi infiammatori e promuovendo la formazione di

aggregati proteici nel sistema nervoso centrale (Giordo, 2017). Tuttavia è necessario sottolineare che rispetto ai traumi cranici come cause del morbo di Parkinson la comunità scientifica appare divisa e non vi è attualmente certezza di correlazione o causalità. Tra i fattori di rischio ambientali, si trovano anche abitudini come l'assunzione di droghe, soprattutto dell'eroina, in particolare dell' MPTP è un agente chimico associato al parkinsonismo a esordio rapido ed è stato individuato quando alcuni giovani tossicodipendenti del nord della California hanno presentato sintomi motori gravi e irreversibili della malattia rispondendo positivamente alla terapia dopaminergica. L'MPTP fu creata da un giovane chimico tossicodipendente, la sostanza si forma durante la sintesi della meperidina, cioè dell'eroina sintetica (Appollonio & Trabucchi, 2012). L' MPTP produce esaurimento nello striato della dopamina con la successiva distruzione di neuroni dopaminergici nella substantia nigra. Anche interrompendo l'assunzione di MPTP nel corso del tempo, studi postmortem hanno rilevato un processo degenerativo ancora attivo. Dato che raramente il Parkinson si manifesta prima dei cinquant'anni d'età, questi pazienti hanno permesso sia di generare un modello animale di Parkinson tutt'oggi utilizzato e sia di individuare sostanze farmaceutiche in grado di migliorare i sintomi come bradicinesia, tremori, rigidità, ma anche seborrea e micrografia. Vi è una differenza tra il morbo di Parkinson e il Parkinson indotto dall'assunzione di MPTP: in quest'ultima sono assenti i corpi di Lewy nelle cellule morte (Nandipati & Litvan, 2016).

Alcuni studi hanno indicato che persone che lavorano o vivono in aree rurali o agricole hanno maggiori probabilità di sviluppare il Parkinson rispetto a chi vive in aree urbane e questo a causa del fatto che in campagna è più facile entrare in contatto con erbicidi e pesticidi. I pesticidi sembrano infatti essere associati al Parkinson sia sull'uomo e sia sul modello animale (soprattutto del ratto); queste sostanze contengono una serie di composti progettati per uccidere insetti, piante e funghi e sono ampiamente utilizzati in agricoltura, vengono pertanto facilmente ingeriti in quanto residui degli stessi possono rimanere sugli alimenti o nell'acqua potabile, ma anche in coloro che compiono lavori agricoli o dell'industria dei pesticidi. Il Rotenone, ad

esempio, è un pesticida di origine vegetale usato come insetticida per uccidere i pesci nei serbatoi d'acqua, si è rivelato particolarmente tossico per l'uomo e per il modello animale in quanto causa degenerazione dei neuroni dopaminergici; nel ratto ad esempio la somministrazione di Rotenone ha prodotto bradicinesia, instabilità posturale e rigidità, gli studi *post mortem* hanno individuato la morte di quasi la metà dei neuroni della substantia nigra e dello striato con accumulo di corpi di Lewy. Oltre ai pesticidi, si trovano anche i metalli, anch'essi assorbiti attraverso l'alimentazione, oppure in coloro che lavorano nei reparti di saldatura. In particolare ferro e manganese sono associati alla malattia di Parkinson. I neuroni della substantia nigra contengono neuromelanina che può legarsi al ferro producendo radicali liberi che portano a morte cellulare, il ferro inoltre promuove l'auto-ossidazione della dopamina dei neuroni della substantia nigra rilasciando anche in questo caso radicali liberi. Studi sull'uomo hanno rilevato un aumento dei livelli di ferro nella substantia nigra in pazienti affetti da Parkinson, rimane ancora da accertare se l'accumulo di ferro preceda i processi neurodegenerativi o se sia una conseguenza della neurodegenerazione. Il manganese sembra essere perlopiù associato al parkinsonismo piuttosto che al Parkinson nella sua forma idiopatica, l'esposizione allo stesso può verificarsi lavorando con l'acciaio, nella produzione di batterie, ma anche tramite l'assunzione di droghe sintetiche per via endovenosa portando sintomi come l'instabilità posturale, bradicinesia e rigidità. Il meccanismo neurotossico del manganese colpisce il globo pallido portando a morte i neuroni (Nandipati & Litvan, 2016; Lieberman, 2011).

3.4 Fattori protettivi

Per tentare di prevenire la malattia di Parkinson potrebbe essere utile seguire uno stile di vita senza eccessi che vada ad evitare ad esempio cibi e bevande alcoliche consumate in grandi quantità e un regime di attività motoria costante lungo tutto l'arco della vita.

L'esercizio fisico apporta benessere al corpo e al cervello come già ampiamente discusso e il

suo beneficio si può osservare anche in persone anziane soprattutto sui processi di controllo esecutivo. È stato dimostrato che il declino motorio e cognitivo è ridotto in coloro che hanno svolto sport a livello competitivo e la loro aspettativa di vita è più lunga e questo in particolare perché l'attività sportiva induce meccanismi di neuroprotezione (Paul et al., 2019). Di fatto, il GDNF (*glial cell line-derived neurotrophic factor*) contribuisce al cambiamento plastico del cervello promuovendo lo sviluppo e la sopravvivenza dei neuroni dopaminergici fortemente intaccati nella malattia di Parkinson, questo fattore neurotrofico può essere rilasciato praticando attività fisica quotidianamente e possibilmente sin dall'inizio della malattia stessa per contrastarla. Questo può spiegare ad esempio il motivo per cui un uomo, il signor John Pepper di cui parla Norman Doidge nel suo scritto *'Le guarigioni del cervello'* (2015), il quale passeggiando sei o sette chilometri per tre volte a settimana riuscì a ridurre fortemente i sintomi principali della malattia senza assumere farmaci, nonostante la sua malattia fosse apparsa precocemente verso i trent'anni. Fare qualsiasi tipo di movimento per circa venti o trenta minuti al giorno, sembra migliorare i parametri fisici, rallentare l'invecchiamento e indurre plasticità cerebrale (Giordo, 2017). Aver praticato invece attività fisica nel corso della vita prima dell'insorgenza della malattia può ridurre invece il rischio di sviluppare la malattia di Parkinson, almeno negli uomini. L'attività fisica non migliora soltanto gli indici cognitivi, ma anche quelli relativi all'umore, spesso infatti malati di Parkinson presentano sintomi depressivi che si configurano come caratteristica co-morbosa della malattia stessa e l'attività fisica agisce aumentando naturalmente i livelli di serotonina; in questo modo non vi è solo una riduzione dell'assunzione di farmaci anti-parkinsoniani, ma anche di antidepressivi i quali talvolta esacerbano i sintomi motori. Inoltre, come descritto precedentemente, fattori di rischio come diabete, ipertensione, obesità e problemi cardiocircolatori si associano alla malattia di Parkinson, allo stesso modo il movimento agisce riducendo questi fattori di rischio e il loro impatto sulla salute mentale ritardando declino cognitivo e demenza (Hirsch & Farely, 2009). Dunque fare movimento potrebbe essere una buona soluzione in quanto migliora la condizione

fisica, cognitiva ma anche umorale della persona con la possibilità ultima di eliminare o ridurre i farmaci e i loro effetti collaterali. Inoltre nella malattia in questione le funzioni esecutive che sembrano essere particolarmente colpite, vengono largamente migliorate dall'esercizio fisico, in particolar modo è stato dimostrato che inibizione e flessibilità cognitiva migliorino significativamente con un buon regime di movimento (Cruise, et al., 2010). Sembra infatti dai risultati del MMSE che praticare o aver praticato sport competitivo riduca non solo sintomi motori e cognitivi, ma anche la mortalità (Belvisi et al., 2020).

Anche nel caso del Parkinson l'alimentazione svolge un ruolo fondamentale, una cattiva alimentazione infatti aumenta lo stress ossidativo e processi infiammatori, nonché un aumento di difficoltà vascolari e il rischio di ipertensione, dislipidemia e diabete. In particolare, così come nella malattia di Alzheimer (Gu et al., 2010), è stato dimostrato un effetto protettivo della dieta Mediterranea: in uno studio che ha coinvolto pazienti con diagnosi di Parkinson, metà campione sperimentale è stato assegnato al gruppo di controllo e l'altra metà al gruppo sperimentale, a questi ultimi è stata fatta seguire una dieta Mediterranea personalizzata per 10 settimane, al termine di queste i punteggi relativi alle funzioni esecutive, linguaggio, attenzione, concentrazione e memoria sono aumentati significativamente rispetto al gruppo di controllo (Paknahad, et al., 2020). Un'alimentazione basata su una buona idratazione e sull'assunzione di frutta, verdura, cereali e fibre può essere di aiuto per questi pazienti i quali hanno meccanismi di trasformazione di cibi nel tubo digerente lenta e difficoltosa, per cui assumere una buona quantità di fibre può favorire i processi intestinali e ridurre la costipazione che spesso caratterizza questi pazienti. Inoltre per via di meccanismi competitivi è meglio assumere farmaci come la levodopa lontana dai pasti, soprattutto se il pasto ha un alto contenuto proteico e soprattutto quando la malattia progredisce e si verificano gli effetti on-off tipici dell'associazione tra carbidopa e l-dopa (Lieberman, 2011). Inoltre in pazienti con Parkinson è stata individuata una carenza di vitamina E che presenta proprietà antiossidanti combattendo i radicali liberi e favorendo il rinnovo cellulare; questa vitamina si trova in cibi

presenti nella dieta mediterranea, come olive, noci, arachidi, cereali, semi di grano e verdure a foglia verde; integrare questa vitamina nella dieta si configura come fattore altamente protettivo non solo rispetto a malattie come il Parkinson, ma anche per il cancro. Questa vitamina sembra avere un ruolo neuro-protettivo e indurre plasticità cerebrale essendo un potente antiossidante. Anche il caffè sembra avere un ruolo protettivo rispetto allo sviluppo della malattia in questione in quanto la caffeina simile chimicamente all'adenosina ed è dunque in grado di legarsi ai suoi recettori fungendo da inibitore competitivo della stessa, di conseguenza nel modello animale sembra ridurre lo sviluppo del morbo di Parkinson proteggendo il sistema dopaminergico (Belvisi et al., 2020).

3.5 Cosa accade nel cervello

Nella malattia di Parkinson si evidenzia una forte riduzione di neuroni dopaminergici al livello della substantia nigra pars compacta del cervello; i neuroni di quest'area utilizzano la dopamina per comunicare con neuroni presenti nei gangli della base, parte del mesencefalo, strutture cerebrali innervate dal sistema dopaminergico alla base di meccanismi emozionali, cognitivi e motori, i cui neuroni proiettano allo striato. I neuroni della substantia nigra che raggiungono lo striato costituiscono la via nigrostriatale, formando un circuito responsabile del movimento, della postura e della marcia, definito sistema extrapiramidale. La perdita di questi neuroni e la riduzione di dopamina disponibile determina una riduzione dell'efficacia del circuito stesso. Il sistema extrapiramidale funziona in modo da favorire quei circuiti alla base dell'attivazione del movimento volontario e di inibire tutti gli altri movimenti; mancando la dopamina nel sistema vi è una riduzione dell'inibizione rispetto ai movimenti involontari il che determina le caratteristiche tipiche del Parkinson. In particolare la via diretta che coinvolge lo striato e la substantia nigra con afferenze dopaminergiche sarebbe di natura eccitatoria modulata dai recettori D1, mentre sulla parte dello striato coinvolto nella via indiretta l'afferenza dopaminergica è inibitoria modulata invece dai recettori D2; ne consegue che nel Parkinson scomparsa l'attività che la substantia nigra ha sullo striato, verrebbe ridotta l'azione della via

diretta (ipoattivata) favorendo la comparsa di bradicinesia o acinesia. Al contrario la via indiretta risulta iperattivata rendendone difficile la soppressione e rendendo difficile il passaggio da una modalità motoria a un'altra, generando acinesia e rigidità. Il tremore fine che caratterizza la malattia potrebbe invece essere causato da attività riverberanti della via diretta e indiretta (Sironi & Porta, 2011). Con il progredire della malattia i processi neurodegenerativi si estendono dalle strutture del tronco alla corteccia, in questo modo oltre alla via nigrostriatale sono coinvolte anche altre aree cerebrali non dopaminergiche fino a una compromissione del sistema nervoso autonomo che porta a problemi gastrointestinali, stipsi, disturbi cutanei e genitourinari (Appollonio & Trabucchi, 2012). In genere i segni clinici della malattia compaiono quando l'80% dei neuroni dello striato e il 50% di quelli della substantia nigra vengono perduti. Inoltre la formazione dei corpi di Lewy tra i neuroni sembrano essere pervasivi rispetto alle poche cellule rimanenti nell'area e contengono diverse proteine tra cui l' α -sinucleina che impediscono il normale funzionamento dei neuroni. Questi ultimi però non rimangono confinati all'interno della substantia nigra, ma si evidenziano anche nella corteccia, nell'amigdala, nel locus coeruleus, nel nucleo del vago, nei nuclei di Meynert e anche al livello del sistema autonomo periferico generando quelli che si configurano come i sintomi non motori della malattia (Samii, et al., 2004; Hayes, 2019).

I gangli della base presentano diversi circuiti, tra cui un circuito motorio, in particolare questi ultimi avrebbero un'influenza inibitoria su determinati atti motori, impedendogli di verificarsi quando non è necessario, quando invece si decide di effettuare un'azione viene ridotta l'inibizione e la dopamina facilita questo cambiamento nell'inibizione e dunque bassi livelli di dopamina richiedono maggiori sforzi per mettere in atto un movimento, così si verifica l'ipocinesia tipica del Parkinson. Allo stesso modo però sembra che i farmaci utilizzati per alleviare il Parkinson producano dopamina in eccesso portando discinesia in quanto i sistemi motori si attiverrebbero in maniera inopportuna rispetto al contesto. La perdita di neuroni che producono dopamina nella substantia nigra e l'accumulo dei corpi di Lewy possono presentarsi

fino a due decenni prima che si presenti la sintomatologia (Beitz, 2014). È stato evidenziato inoltre che nella malattia di Parkinson vi siano meccanismi disfunzionali di autofagia da parte delle cellule, ciò spiega la natura neurodegenerativa della malattia stessa. Le inclusioni di α -sinucleina tra le cellule della substantia nigra sembrano infatti avere un effetto sulle funzioni di autofagia, in ultimo stadio vi è una degradazione proteica disfunzionale (Menzies, et al., 2017). Nella malattia di Parkinson sono evidenti anche disfunzioni a livello delle onde cerebrali che possono essere ristabilite grazie a metodologie come la stimolazione cerebrale profonda. L'evoluzione ha conservato nei mammiferi le oscillazioni di onde nelle reti neurali cerebrali, questo in quanto sembrano facilitare la comunicazione e la plasticità tra popolazioni neurali allineando temporaneamente l'attività sinaptica collettiva correlata a un processo neurale. Il cervello presenta una combinazione complessa di oscillazioni che agiscono in serie e in parallelo secondo un raggio lungo o corto in funzione del processo richiamato. L'ipotesi è che nei soggetti parkinsoniani vi sia un'oscillazione patologica tra la corteccia, i gangli della base, il talamo e il cervelletto contribuendo ai sintomi motori come bradicinesia, tremore e rigidità. Le oscillazioni della banda di frequenza beta (12-30 Hz) sono da tenere in considerazione: in pazienti sani si osservano in tutto il cervello, sebbene siano prominenti nella corteccia sensorimotoria e nelle regioni ganglio basali, talamiche e cerebellari. Nella rete motoria in condizioni non patologiche le oscillazioni della banda beta sono maggiori a riposo o durante contrazioni toniche, riducendosi durante il movimento dove sono sostituite da bande a frequenza più alta come le gamma (30-100 Hz). Nei pazienti sani, le oscillazioni beta hanno una durata di 200-600 millisecondi, mentre in pazienti con Parkinson le oscillazioni non terminano quando viene iniziato un movimento rendendo lo stesso difficile. I farmaci dopaminergici come la levodopa agiscono riducendo la potenza della banda beta nel nucleo subtalamico e nel globo pallido (Harrington, et al., 2016).

3.6 Terapia

La terapia per il Parkinson prevede interventi farmacologici e non farmacologici. Quando e come cominciare la terapia lo decide il paziente insieme al medico, anche se in genere si inizia a intervenire quando i sintomi impediscono al paziente di vivere normalmente la sua quotidianità a causa della malattia. Non esistono ad oggi terapie definitive per la malattia di Parkinson, pertanto l'obiettivo principale dei trattamenti è quello di ridurre il più possibile la sintomatologia motoria e non motoria del paziente, riducendo al massimo gli effetti collaterali, col fine di garantire al paziente uno stato di autonomia più lungo possibile (Appollonio & Trabucchi, 2012).

3.6.1 Trattamenti farmacologici

Per quanto riguarda gli interventi farmacologici, ne vengono utilizzati diversi in genere per compensare le difficoltà motorie dei pazienti e per stabilire un equilibrio dopaminergico. Fino alla fine degli anni Sessanta non erano disponibili farmaci per tenere sotto controllo la sintomatologia della malattia di Parkinson, pertanto l'aspettativa di vita dei pazienti era di 5-15 anni dopo la diagnosi, mentre oggi è di 15-25 anni; in precedenza il malato poteva morire per via di polmoniti causate dal cibo che non riusciva ad essere deglutito per via della compromissione muscolare, oppure per infezioni causate da piaghe da decubito, il malato infatti era costretto a letto molto più di quanto avviene al giorno d'oggi, le cause di morte potevano essere anche relative a trombi o cadute che causavano gravi compromissioni alla colonna vertebrale o al cranio. Al giorno d'oggi invece grazie a terapie farmacologiche e con l'ausilio di altre terapie, è possibile controllare i sintomi e dalla diagnosi l'aspettativa di vita è di 15-25 anni (Lieberman, 2011).

Tra i farmaci il più utilizzato riguarda l'impiego dal 1967 della Levodopa o l-dopa la quale attraversa la barriera encefalica ed essendo precursore della dopamina si converte in dopamina stessa all'interno del cervello, in questo modo la sostanza viene captata dai neuroni della

substantia nigra ancora intatti compensando gli effetti motori della malattia.

tuttavia solo un 5-10% di questa attraversa la barriera ematoencefalica, il resto è metabolizzato altrove in dopamina causando effetti collaterali come nausea, discinesia e rigidità articolare, per ridurre questa evenienza vengono utilizzati farmaci come la carbidopa e la benserazide che bloccano il metabolismo della l-dopa riducendo gli effetti collaterali e permettendo a quest'ultima di raggiungere meglio il cervello (Giordo, 2017). È possibile che i pazienti abbiano periodi in cui rispondono bene al trattamento con levodopa e altri in cui non rispondono affatto con sintomi motori evidenti, pertanto in genere si ritarda l'utilizzo della stessa e si adottano alternative come agonisti dopaminergici e inibitori della monoamino ossidasi. Vi può essere un periodo che può variare tra i 2 e i 5 anni dall'assunzione della l-dopa in cui il soggetto vive la sua vita normalmente in quanto la malattia viene tenuta sotto controllo, dopo questo lasso di tempo il farmaco non è più in grado di dare una copertura totale, considerando anche la qualità neurodegenerativa della malattia in questione. Un effetto collaterale dell'associazione tra levodopa e carbidopa che favorisce la remissione dei sintomi della malattia può causare il cosiddetto effetto on-off, ossia una condizione in cui si alternano periodi di malattia di Parkinson in assenza di sintomatologia (on) a periodi in cui sono evidenti sintomi come discinesia e freezing (off) (Lieberman, 2011). Gli agonisti della dopamina che stimolano i recettori dopaminergici post-sinaptici D2, D3 e D4. Questi farmaci producono lievi effetti collaterali tra cui sonnolenza, allucinazioni, insonnia, nausea e stipsi, ma anche comportamenti compulsivi. Questi farmaci sembrano rallentare la progressione della malattia e in genere ritardano il momento in cui il paziente deve cominciare ad assumere la levodopa, ma sono meno efficaci della levodopa stessa a controllare i sintomi. Inoltre sono in grado di controllare, in associazione con la levodopa, le condizioni on-off. Gli inibitori delle monoamino ossidasi aumentano la disponibilità di dopamina nei gangli della base e anche questi migliorano i sintomi motori e ritardano l'assunzione di levodopa anche se sono meno efficaci di quest'ultima. Possono però esacerbare alcuni sintomi della levodopa come

allucinazioni, discinesia e nausea, inoltre è necessario prestare attenzione nel caso in cui il paziente assumesse farmaci serotoninergici per trattare la depressione. Vi sono anche farmaci anticolinergici utilizzati in quanto sembra esservi un'iperattività del sistema colinergico e riducono scialorrea, incontinenza urinaria, rigidità, distonia e soprattutto tremori. Questi farmaci sono meno utilizzati rispetto al passato in quanto riducono gli effetti della l-dopa e generano effetti collaterali come secchezza delle fauci, stipsi, ritenzione urinaria, turbe dell'accomodazione visiva e, se vi sono anche disturbi cognitivi, allucinazioni ed effetti confusionali (Appollonio & Trabucchi, 2012). Inoltre vi sono anche farmaci antipsicotici in grado di trattare i sintomi psicotici come allucinazioni e paranoie nei pazienti con il Parkinson, in genere vengono utilizzati farmaci come l'aloiperidolo, anche se farmaci come la clozapina sono meglio tollerati (Hayes, 2019).

I farmaci nel trattamento del Parkinson vengono impiegati frequentemente in quanto sembrano riuscire a controllare i principali sintomi della malattia in modo soddisfacente, sebbene alcuni di essi riducono il loro effetti con gli anni e possono generare alcuni degli effetti collaterali riportati sopra; una possibile soluzione a questo problema potrebbe essere l'utilizzo di trattamenti non farmacologici in grado di sostenere il malato riducendo la necessità di ricorrere ai farmaci o riducendo il dosaggio degli stessi, oppure ancora servirsi di tecniche di stimolazione cerebrale profonda la quale seppure invasiva è in grado di sostituirsi ai farmaci adattandosi al paziente e alle sue necessità.

3.6.2 Esercizio fisico

Tra i trattamenti non farmacologici si trovano l'attività fisica, l'impiego della realtà virtuale e l'utilizzo della stimolazione cerebrale profonda.

L'esercizio fisico può essere benefico sul fronte della rigidità e della flessibilità e controllo posturale andando a costruire una maggiore mobilità, permettendo anche di allungare la muscolatura e migliorare l'equilibrio. Inoltre migliora i sintomi depressivi spesso presenti in

pazienti con il morbo di Parkinson. L'esercizio fisico non arresta né fa regredire la progressione della malattia, ma può migliorare la forza fisica e il tono muscolare, sebbene sia possibile avere difficoltà nel praticare attività fisica e stancarsi in fretta. Non è necessario compiere uno sforzo eccessivo, è importante muoversi quanto basta per migliorare la qualità della vita. È stato dimostrato che praticare la disciplina dei Tai Chi, un esercizio tradizionale cinese combinato con respirazione profonda e movimenti lenti migliori significativamente problemi di equilibrio riducendo la percentuale di cadute e migliorando le capacità funzionali dell'individuo senza controindicazioni; è una metodologia semplice e sicura e sembra essere efficace nel Parkinson da lieve a moderato (Hayes, 2019; Dong et al., 2016). Anche attività come la danza sembrano migliorare parametri motori e non motori, anche se le evidenze sono solo sul breve termine; la danza migliorerebbe l'equilibrio e l'andatura delle persone (Dong et al., 2016). Può essere utile anche praticare attività come il bricolage, il giardinaggio, pulire casa o sbrigare altre faccende domestiche e fare la spesa, in sostanza se il corpo e la mente sono impegnate in qualche attività è più che sufficiente (Lieberman, 2011). Si ricorda come il cervello si sia evoluto milioni di anni dopo il corpo e nel momento in cui avvenne, il corpo cambiò per accogliere il cervello stesso in vista di un adattamento reciproco. Dunque il corpo invia segnali al cervello influenzandolo e viceversa in una innegabile comunicazione bidirezionale, pertanto non dovrebbe essere difficile comprendere come questa premessa sia utile a definire come il corpo possa essere uno strumento a favore della guarigione del cervello (Doidge, 2015). Zigmond e colleghi (2009) hanno mostrato come l'attività fisica sul modello del ratto potesse garantire una produzione di fattori neurotrofici; in particolare agli animali veniva fatta praticare attività fisica tre mesi prima di inserire il vettore della malattia di Parkinson, dopo due mesi rispetto allo sviluppo dei sintomi della malattia risultava che l'esercizio fisico riducesse i sintomi motori e sviluppasse la produzione di GDNF, questo fattore neurotrofico di fatto è assente nei malati di Parkinson al livello della substantia nigra. Vi è anche la produzione di BDNF che consolida le connessioni tra i neuroni ma rende anche la

guaina mielinica che riveste i neuroni più efficiente. Tillerson e Miller (2001) in un esperimento hanno iniettato nel ratto una sostanza, 6-OHDA⁸, è possibile evocare una forma grave di malattia di Parkinson in un solo lato del corpo dell'animale in quanto la sostanza causa una perdita del 90% dei neuroni dopaminergici. Ad alcuni animali venivano ingessati gli arti sani in tal modo erano costretti ad utilizzare solo quelli colpiti dalla malattia. Una volta rimossa l'ingessatura questi ultimi non mostravano problemi di movimento particolari; dunque l'esercizio impediva che il sistema venisse totalmente compromesso, presentando anche una ridotta perdita di neuroni dopaminergici. Per contro se l'ingessatura veniva applicata dopo tre giorni dall'iniezione della sostanza neurotossica la compromissione delle capacità motorie era parziale, mentre se veniva applicata due settimane dopo la compromissione era totale, così come totale era la perdita di neuroni dopaminergici. Questo significa che un regime di movimento andrebbe consigliato ai pazienti subito dopo la diagnosi di malattia, oppure in presenza dei primi sintomi prodromici se vi è la possibilità di riconoscerli per tempo.

Risulta essere molto importante anche il fattore motivazionale: la dopamina infatti ha un ruolo anche nella ricompensa e nel piacere, di conseguenza se una persona ha motivazione nel raggiungere un obiettivo si impegnerà nel farlo e man mano sarà gratificato dai risultati ripetendo così la catena comportamento volto alla motivazione, al raggiungimento degli obiettivi e al piacere che ne consegue. La dopamina ha tre ruoli importanti nella malattia di Parkinson, in primo luogo aumenta la motivazione a muoversi, poi favorisce e accelera i movimenti e infine consolida i circuiti neurali sottostanti la neuroplasticità (Doidge, 2015). Per contro, se pazienti con Parkinson riducono i loro movimenti, la catena degenerativa porterà a degenerazione dei circuiti motori, dei muscoli e delle articolazioni, favorendo inoltre disturbi dell'umore come la depressione. Infine, discutendo di motivazione, è possibile accennare al caso del signor MacGregor di cui parla Oliver Sacks, il quale aveva individuato in autonomia

⁸ 6-OHDA, o 2,4,5-triidrossifentilammina, è un composto neurotossico utilizzato per distruggere selettivamente i neuroni dopaminergici e noradrenergici presenti nel cervello.

un modo per correggere la sua andatura inclinata indotta dalla malattia e dal mancato equilibrio tra l'informazione visiva, propriocettiva e vestibolare. Questo paziente decise di progettare una livella da inserire sui suoi occhiali in modo da tenerla nel suo campo visivo, in grado di suggerirgli l'andatura inclinata in modo da correggerla all'occorrenza; non solo la tecnica sembrò funzionare, ma fu anche applicata ad altri pazienti (Sacks, 1986).

3.6.3. Realtà Virtuale

La realtà virtuale fa leva sulle caratteristiche di immersione, immaginazione e interazione per riabilitare pazienti con patologie neurodegenerative (e non) riducendo il carico sui caregiver e sul sistema sanitario nazionale rendendo più autonomi coloro che fanno uso di questi strumenti. Vi sono delle evidenze che suggeriscono come la realtà virtuale possa migliorare alcuni sintomi della malattia di Parkinson come l'equilibrio, l'andatura, e la mobilità configurandosi anche come tecnica coinvolgente e stimolante per i pazienti. È un trattamento promettente in quanto vengono forniti stimoli esterni in grado di dirigere e migliorare l'andatura dei pazienti mentre gli operatori sanitari valutano i progressi; inoltre viene fornita ai pazienti una stimolazione multisensoriale in un ambiente coinvolgente e un feedback in tempo reale sulle attività svolte favorendo apprendimento e neuroplasticità. Sottolineando tuttavia come quello della realtà virtuale è un trattamento che si aggiunge alla terapia farmacologica, fisioterapica e psicoterapica di sostegno al paziente non essendo presente inoltre una quantità sufficiente di letteratura a provare la sua efficacia in maniera totalizzante.

Come è risaputo il movimento ottimale richiede un buon equilibrio tra capacità visive, sensoriali e vestibolari e talvolta nelle persone con Parkinson questa coordinazione manca, la realtà virtuale con tutte le sue caratteristiche può invece ristabilire un equilibrio tra le parti fornendo un feedback continuo sui movimenti e sulla postura del paziente aiutandolo a correggere eventuali difetti in questa direzione. I vantaggi della realtà virtuale risiedono nel fatto che le sessioni di esercitazione non sono fini a loro stesse, gli ambienti che si incontrano

nella realtà virtuale sono simili o adattabili a quelli della vita reale di modo che ciò che viene appreso e migliorato durante il training possa essere adattivamente messo in pratica nella realtà quotidiana portando a un miglioramento cognitivo, emotivo e motivazionale. In uno studio randomizzato controllato che aveva l'obiettivo di valutare se a seguito delle sessioni di realtà virtuale migliorassero equilibrio e andatura, vi erano 28 pazienti con Parkinson di età compresa tra i 50 e i 70 anni, divisi in gruppo sperimentale e di controllo; quest'ultimo svolgeva sedute di fisioterapia convenzionali, mentre il gruppo sperimentale svolgeva sessioni di 45 minuti di realtà virtuale, 5 giorni a settimana per 12 settimane. Il protocollo sperimentale prevedeva un allenamento con riscaldamento, momenti in cui si metteva in atto una forza muscolare effettiva degli arti con spostamento del baricentro e movimento degli arti inferiori e superiori sempre con l'ausilio della realtà virtuale e dopo esercizi effettivi di realtà virtuale che prevedevano il canottaggio per cui era necessario utilizzare la parte superiore del corpo per rimanere sulla canoa e mantenere l'equilibrio per non cadere andando ad allenare la risposta riflessa, lo spostamento del baricentro, la flessibilità degli arti. Successivamente si simulava un ambiente labirintico in cui camminare in direzioni differenti valutando la rotazione del corpo e la coordinazione degli arti inferiori con un momento finale di raffreddamento utile per allungare gli arti e rilassare i muscoli. Durante le sessioni vi erano dei feedback acustici o visivi in grado di aiutare il paziente a ricercare un equilibrio o una postura corretta qualora venissero a mancare. I risultati mostrano un effettivo miglioramento del gruppo sperimentale rispetto al gruppo di controllo per quanto riguarda proprio equilibrio, andatura e postura (Feng, et al., 2019). Un altro studio ha previsto un allenamento con il dispositivo della microsoft Kinect, un dispositivo sensibile al movimento del corpo umano il quale consente al giocatore di controllare il videogioco senza indossare o impugnare uno o più dispositivi grazie a un sistema di sensori. In questo caso lo studio includeva venti soggetti con Parkinson a un livello da uno a tre sulla scala di Hoehn e Yahr. In questo caso sia il gruppo sperimentale e sia quello di controllo sono stati sottoposti a un allenamento per l'equilibrio di 50 minuti a sessione, due

sessioni a settimana per 8 settimane, ogni sessione prevedeva 10 minuti di riscaldamento iniziali e 10 di raffreddamento finali. Il gruppo sperimentale che si serviva del Kinect svolgeva diversi compiti tra cui uno di *reaching task* in cui dovevano raggiungere un obiettivo in un'adatta posizione, dopodiché svolgevano un compito in cui dovevano tracciare un oggetto in movimento allungando il braccio e immergendo la mano nel suddetto oggetto mentre volava nello spazio tridimensionale. Vi era anche un compito di *obstacle avoidance* in cui dovevano evitare ostacoli che si avvicinavano a loro in direzioni diverse e casuali per cui era richiesto di spostare il corpo stesso in diverse direzioni dello spazio e infine un ultimo compito di *marching* in cui il partecipante doveva fare un passo alternativo senza avanzare avanti o indietro seguendo barre dinamiche che aumentavano e cadevano a diverse velocità e frequenze. Durante la progressione dei diversi compiti i parametri come velocità, frequenza, ampiezza e numero di suggerimenti aumentavano di difficoltà e anche in questo caso i partecipanti ricevevano un feedback in tempo reale. Per favorire la sicurezza dei partecipanti, il protocollo prevedeva una imbracatura per prevenire le cadute durante le varie sessioni. L'analisi dei dati suggerisce anche in questo studio un miglioramento dell'equilibrio e della stabilità posturale, mentre non vi sono miglioramenti significativi sulla velocità del movimento. Tuttavia, i soggetti sperimentali erano poco numerosi e non esistono risultati di *follow up* che possono dare l'idea di quanto sia permanente il miglioramento riscontrato (Shih, et al., 2016). Un altro protocollo ha cercato di unire la realtà virtuale a un'attività piacevole come la danza per valutarne gli effetti in pazienti con malattia di Parkinson. Videogiochi basati sulla danza hanno diversi lati positivi come generare maggiore equilibrio, forza, coordinazione, nonché richiamano attenzione e piacere da parte dei partecipanti con bassi tassi di infortuni inoltre riescono a fornire rapidi feedback e ricompense (che come risaputo attivano il circuito della dopamina nel cervello). Il protocollo prevedeva la presenza di un tappetino con delle frecce che indicavano la direzione dei passi da svolgere (avanti, indietro, destra, sinistra) e un monitor che indicava quali passi eseguire; il partecipante doveva premere la freccia sul tappetino corrispondente alla

freccia che compariva sul monitor e i vari passi erano sincronizzati alla musica di sottofondo scelta dai partecipanti, anche in questo caso col progredire della sessione aumentava la complessità e la velocità del compito. Il tutto era accompagnato da un feedback sulla correttezza dei passi dei partecipanti. Dalle sessioni di danza risulta una buona tolleranza delle stesse da parte dei partecipanti, un buon livello di gradimento dell'attività, una difficoltà accettabile e un buon grado di beneficio percepito. I risultati sono positivi per quanto riguarda l'andatura e la cognizione, questo in quanto l'attività seppur mediata dalla realtà virtuale, corrisponde esattamente a un regime di attività fisica che, come visto in precedenza, ha benefici sul versante fisico, umorale e cognitivo. Il limite principale di questo studio è lo scarso numero di partecipanti (Natbony et al., 2013).

È doveroso, anche nel caso del Parkinson, fare un cenno alla situazione dei pazienti durante la pandemia legata al COVID-19: la mancanza di esercizio fisico durante i diversi periodi di restrizione hanno gravato sulla progressione delle terapie, di fatto i pazienti stessi e gli operatori sanitari hanno largamente documentato un deterioramento dei sintomi motori e non. Soprattutto sono evidenti una ridotta mobilità funzionale, un aumento delle cadute, una riduzione della qualità di vita per questi pazienti aumentando le tendenze sedentarie. La mancanza di movimento inverte la rotta auspicata da attività che mobilitano i pazienti in quanto l'attività motoria svolta con costanza aumenta fattori neurotrofici, ma anche il volume di materia grigia, incrementa la produzione di dopamina e serotonina e migliora i sintomi della malattia. Di fatto la condizione pandemica del tutto nuova e ricca di imprevisti ha generato anche malessere dal punto di vista emotivo aumentando i sintomi di ansia e depressione già presenti in alcuni pazienti affetti da questa patologia. A questo punto sarebbe di certo utile per i pazienti essere provvisti di un qualche tipo di training da poter svolgere in casa anche con il supporto dei familiari senza cadere nella sedentarietà. Agli operatori sanitari è stato infatti richiesto di ricorrere alla telemedicina e, di conseguenza, alla teleriabilitazione. Quest'ultima comprende sessioni di formazione domiciliare guidate da professionisti accessibili tramite

telefonata o videochiamata, oppure ancora attraverso la messa a disposizione di video-lezioni preregistrate. Questa metodologia permette di rimanere in contatto con l'equipe curante e fare esercizio in casa proteggendosi dagli effetti avversi dell'infezione da Sars-Cov-2, nonché sembra essere efficace sull'andatura, l'equilibrio e la mobilità. Di conseguenza l'utilizzo della realtà virtuale potrebbe apportare ulteriori benefici al paziente che vive nel periodo di restrizioni con anche un buon coinvolgimento e divertimento anche da parte del resto della famiglia, sebbene ci possano essere gli stessi limiti evidenziati precedentemente nel caso dell'Alzheimer, cioè non disporre di denaro a sufficienza per l'acquisto dei dispositivi, l'incapacità di utilizzarli oppure sentimenti di noia che intervengono quando si utilizzano ripetutamente i dispositivi. Per favorire benessere e varietà si può ad ogni modo suggerire l'utilizzo di applicazioni o video-lezioni fruibili su internet dal proprio computer o telefono che guidano movimenti di meditazione, yoga, esercizi a corpo libero e altro i quali potrebbero essere un'utile risorsa soprattutto dopo aver superato la difficoltà dell'apprendimento delle procedure per scaricare e visualizzare i suddetti contenuti, a favorire questo processo potrebbero essere i familiari, oppure gli operatori sanitari attraverso la telemedicina. A questo proposito, è possibile fare un cenno su quello che si può definire un caso singolo di resilienza-creativa da parte di una paziente malata di Parkinson proprio durante la situazione pandemica. La paziente ha 69 anni e ha una diagnosi della suddetta malattia dal 2004, precedentemente aveva preso parte a un protocollo di arrampicata studiata appositamente per pazienti con Parkinson, questi training che hanno contribuito a ridurre la sintomatologia della paziente, sono stati forzatamente interrotti dalla pandemia con un successivo peggioramento dei sintomi. La paziente ha però iniziato poche settimane dopo l'inizio delle misure restrittive a continuare in giardino il suo training di arrampicata utilizzando una scala legata a un albero nel suo giardino e ha continuato a praticare questa attività per mesi facendo nuovamente rientrare i sintomi della malattia. Questo mette in luce ancora una volta quanto sia importante l'esercizio fisico costante e la motivazione dei pazienti nell'affrontare la malattia, ma sottolinea anche quanto condizioni

del tutto nuove come quella della pandemia possano presentarsi come un terreno altamente sfidante per pazienti con malattie neurologiche progressive come il Parkinson con ampi margini di miglioramento (Langer et al., 2021).

3.6.4 Terapia osservazionale e immaginazione motoria

In questo paragrafo si discuterà dell'utilità di implementare metodologie di terapia osservazionale e di immaginazione motoria in malati di Parkinson valutandone l'eventuale efficacia terapeutica essendo queste tecniche non ancora utilizzate con questa categoria di pazienti.

Quando si osserva qualcuno svolgere un'azione nel cervello si attivano quelle stesse aree neurali utili a eseguire quell'azione e questa risonanza permette di attivare una rappresentazione motoria interna da un lato in grado di comprendere di che azione si tratti e dall'altro quali siano le intenzioni dell'agente osservato. Questi circuiti sottendono all'apprendimento di un gran numero di funzioni quotidiane e questa risonanza motoria è supportata dall'esistenza di neuroni specchio che si attivano, appunto quando si osserva qualcuno compiere una data azione, ma anche quando la persona svolge quella stessa azione. L'immaginazione motoria invece è un tipo di simulazione mentale in cui si immagina di eseguire un'azione senza muovere i muscoli e spesso vi è congruenza tra l'immaginazione di una certa azione e il tempo effettivamente impiegato per svolgerla e questo può portare a ragionare sulla possibilità di sfruttare l'immaginazione motoria per apportare plasticità nel sistema cerebrale.

Un'evidenza di come l'immaginazione motoria possa essere utilizzata per riabilitare i pazienti è fornita da uno studio su quattro pazienti post-stroke con emiparesi moderata al livello degli arti superiori. Se la pratica mentale veniva abbinata alla pratica fisica i risultati erano notevoli, con due settimane di terapia i pazienti erano in grado di flettere ed estendere le dita delle mani in maniera migliore rispetto all'inizio del trattamento con un aumento dell'attività nelle aree cerebellari e della corteccia motoria primaria, portando a un generale miglioramento funzionale (Butler, A. & Page, S.J., 2006). È bene fare una distinzione tra immaginazione motoria (MI) e immaginazione motoria seguita dalla pratica (MIP), la prima si basa solo sul processo cognitivo dell'immaginazione del movimento, mentre la seconda prevede la ripetizione del movimento per migliorare la performance motoria. Uno studio di Heremans e colleghi (2011), ha mostrato come l'immaginazione motoria possa essere favorevole alla riabilitazione

di pazienti con Parkinson, cercando di valutare se sia effettivamente supportata l'ipotesi secondo cui i gangli della base essendo in deficit di dopamina non si attivino né all'esecuzione del movimento né alla sua immaginazione coinvolgendo di conseguenza l'area nigrostriatale e rendendo difficile l'immaginazione motoria la quale di conseguenza non si potrebbe utilizzare come metodologia terapeutica. Nello studio in questione sono stati valutati 14 pazienti con diagnosi di Parkinson e 14 soggetti in salute. Durante la procedura sono state mostrate 96 immagini di mani in diverse rotazioni e assetti sullo schermo di un computer, i partecipanti dovevano giudicare se si trattasse della mano destra o sinistra nel tempo più rapido possibile senza vedere le proprie mani, misurando la latenza della risposta. Successivamente dovevano eseguire movimenti di opposizione sequenziale tra le dita e il pollice seguendo un certo ritmo e nella prova successiva eseguivano gli stessi movimenti ma con una velocità maggiore e in questo caso vi erano 3 prove di esecuzione e 3 di immaginazione motoria. Quello che risulta è che tra il gruppo sperimentale e quello di controllo con pazienti sani non vi siano differenze significative, di conseguenza la capacità di immaginazione motoria non solo è intatta in questi pazienti, ma potrebbe essere anche una possibile utile risorsa terapeutica. Uno studio di Tamir e colleghi (2007) ha valutato un eventuale miglioramento della bradicinesia grazie all'utilizzo di immaginazione motoria associata alla pratica fisica; in particolare il gruppo sperimentale formato da 23 pazienti con Parkinson idiopatico era trattato con immagini motorie e con pratica reale, mentre il gruppo di controllo composto anch'esso da soggetti con Parkinson idiopatico svolgeva solo esercizi fisici. Dal training è risultato che il gruppo sperimentale mostrasse prestazioni significativamente più veloci delle sequenze di movimento rispetto ai controlli e la combinazione tra immagini mentali motorie e pratica erano efficaci nella riduzione della bradicinesia, sebbene entrambi i gruppi avessero migliorato le attività di vita quotidiana. La terapia osservazionale può interagire in modo da influenzare l'esecuzione motoria e agire aumentando gli effetti sull'apprendimento motorio. La terapia di osservazione dell'azione (AOT) si basa sull'osservazione dell'azione di altri che poi dovranno provare a simulare, il partecipante deve osservare attentamente i filmati che mostrano l'azione da riprodurre successivamente. Questa strategia è stata utilizzata soprattutto in pazienti con ictus o con deficit linguistici, oppure ancora con pazienti ortopedici postchirurgici. In generale, tecniche di osservazione dell'azione e immaginazione vengono utilizzate in quanto hanno un gran potenziale interno che consiste nel reclutare processi cerebrali di alto

livello coinvolti nel comportamento motorio, pertanto ci si chiede se possano essere utili in pazienti con malattia di Parkinson i quali vedono una compromissione proprio sul piano motorio. Queste tecniche permettono l'attivazione di diverse aree cerebrali tra cui il circuito parieto- premotorio, giro frontale inferiore, lobo temporale inferiore, aree supplementari motorie, gangli della base e cervelletto (Caligore et al., 2017). Inoltre, sembra che la AOT abbia un effetto benefico sulle prestazioni motorie soprattutto se queste ultime rappresentano compiti significativi relativi al repertorio motorio dei pazienti (Pelosin et al., 2018).

In uno studio che ha testato pazienti con Parkinson in stadi da 1 a 3 della scala di Hoehn e Yahr è stato valutato il possibile miglioramento della bradicinesia tramite alcune sessioni di osservazione dell'azione o di ascolto dell'azione. I soggetti del primo gruppo sperimentale dovevano guardare un video della durata di sei minuti il quale mostrava movimenti ripetitivi delle dita in terza persona, mentre i partecipanti del secondo gruppo sperimentale dovevano ascoltare per 6 minuti uno stimolo acustico scandito da un metronomo; mentre i primi dovevano concentrarsi sui movimenti delle dita, i secondi dovevano concentrarsi sul ritmo del metronomo. Vi era anche un gruppo di controllo formato da pazienti con Parkinson i quali dovevano osservare per 6 minuti un filmato con una mano statica in terza persona. Subito dopo il training, 45 minuti dopo e 2 giorni dopo i partecipanti dovevano ripetere alcune sequenza osservate in video con le dita e anche il gruppo nella condizione acustica dovevano compiere movimenti delle dita. Da questo training risulta che il movimento spontaneo è migliorato in entrambi i gruppi sperimentali rispetto al gruppo di controllo con risultati migliori nella condizione video. Nella pratica questi risultati suggeriscono che, sebbene all'inizio ci fosse una difficoltà da parte dei partecipanti nella performance motoria relativa alla capacità di muovere le dita in modo rapido e funzionale, con il training questa difficoltà si è ridotta significativamente. La bradicinesia è associata a un disturbo della capacità di eseguire un movimento ritmico funzionale a causa del "metronomo interno" regolato dal sistema dopaminergico che, come già discusso, appare in questi pazienti disregolato. La riabilitazione e la terapia dopaminergica permettono di migliorare questa condizione, dimostrando come trattamenti fondati sull'osservazione dell'azione così come quelli basati sull'ascolto di stimoli, possono migliorare il ritmo e la velocità del movimento, migliorando i movimenti spontanei e dunque aggiustando il metronomo interno; è possibile ad esempio, oltre la pratica fisica, immaginare il ritmo

scandito da un metronomo adattando la propria andatura e rendere la postura e l'equilibrio maggiormente armoniosi durante la marcia come già alcuni pazienti fanno. Si può concludere in questo caso che l'osservazione di movimenti rapidi e ritmici con successiva ripetizione degli stessi da parte dei pazienti possa migliorare la bradicinesia che ne caratterizza i movimenti, ma anche il semplice ascolto di un movimento ritmico migliora le performance. Un altro fattore positivo di questo tipo di training è una migliore memoria delle sequenze di movimento grazie a meccanismi neuroplastici avvenuti durante le diverse fasi di apprendimento (Pelosin et al., 2013). Anche il congelamento dell'andatura è uno dei maggiori sintomi presentati dalla malattia di Parkinson e il gruppo di Pelosin e colleghi (2018) ha cercato di valutare un miglioramento di questo sintomo tramite l'utilizzo della terapia di osservazione dell'azione combinata alla fisioterapia. Dopo la randomizzazione i pazienti sono stati inseriti in gruppi di circa 6 persone e dovevano osservare attentamente 6 video della durata di sei minuti, dopodiché dovevano eseguire loro stessi le azioni osservate che erano: spostare il peso corporeo da un piede all'altro, spostare il peso corporeo da un piede all'altro facendo un passo avanti, indietro e a lato, camminare dritti su lunghi gradini, girare attorno a una sedia e camminare attraverso una porta. Nelle clip vi era il fisioterapista che mostrava queste azioni e successivamente dava consigli su come metterle in pratica. Il gruppo di controllo invece guardava video contenenti sequenze di immagini statiche. È stato dimostrato che la terapia di osservazione delle azioni è efficace sul lungo termine e porta maggiori benefici rispetto alla sola fisioterapia, quest'ultima ha mostrato effetti solo fino a quattro settimane dopo mentre l'effetto su andatura ed equilibrio della AOT era più duraturo. Migliorando inoltre il sintomo del congelamento dell'andatura fino a otto settimane dopo il training di osservazione applicato alla pratica fisica, suggerendo un'utilità della metodologia su più fronti.

Sebbene non esistano ad oggi numerose evidenze sul ruolo effettivo di immaginazione motoria e osservazione motoria che dimostrino in maniera totalizzante i loro effetti positivi sui sintomi motori di pazienti con malattia di Parkinson, i presupposti teorici e le poche evidenze che esistono sono relativamente positive. Si pensi ad esempio al fatto che l'immaginazione, l'osservazione e l'esecuzione della stessa azione riescano ad attivare circuiti parieto-frontali simili sostenendosi l'una con l'altra, pertanto individuare pratiche cliniche in grado di supportare queste tre funzioni possa essere utile in pazienti con questa malattia in cui vi è un'evidente difficoltà ad attuare il movimento mancando il

sostegno neurale alla base dell'esecuzione dei movimenti stessi; associare l'utilizzo di farmaci alla fisioterapia a training di immaginazione e pratica motoria e training di osservazione dell'azione seguita da pratica motoria potrebbe essere risolutivo per alcuni problemi come la bradicinesia, il congelamento dell'andatura, l'equilibrio e l'esecuzione di movimenti fini.

3.6.5 Tecniche ablative e Deep Brain Stimulation (DBS)

Inizialmente quando i farmaci non erano ancora a disposizione si attuavano interventi di ablazione su questi pazienti al livello del talamo, del globo pallido o del nucleo subtalamico, con l'avvento dei farmaci come la levodopa negli anni Sessanta questi interventi sono stati sostituiti, sebbene generassero miglioramenti relativi a tremore, bradicinesia e distonia.

Il tremore è il risultato di un ciclo che comincia dalla corteccia cerebrale, allo striato, al globo pallido fino alla parte ventrale laterale del talamo e poi di nuovo alla corteccia, per cui interrompendo questo circuito attraverso una talamotomia il tremore dovrebbe cessare; in questo caso a guidare il chirurgo sono ausili come la TC (tomografia computerizzata) o la risonanza magnetica e un casco stereotassico. Al paziente sedato viene praticato un foro nel cranio e viene fatto passare nel foro un microelettrodo che raggiungerà il talamo, a questo punto si effettua una lesione tramite radiofrequenza che distrugge una sottile sezione del talamo, la lesione viene prodotta controlateralmente rispetto alla parte del corpo interessata. La lesione bilaterale del talamo invece può generare difficoltà di parola e di equilibrio, pertanto è sconsigliata. Si consiglia invece se il paziente non risponde alla farmacoterapia per alleviare tremori e rigidità, sottolineando che questo intervento lesionale non riesca a migliorare l'equilibrio e la bradicinesia che andranno trattati in altro modo. La pallidotomia invece può ridurre la discinesia, il tremore e la bradicinesia. L'interruzione dei segnali provenienti dal globo pallido inibiscono la via che causa la discinesia e rilascia un freno che blocca la substantia nigra. Tuttavia i risultati ottenuti sono meno consistenti di quelli ottenuti con la stimolazione cerebrale profonda sul globo pallido stesso o sul nucleo subtalamico. La pallidotomia bilaterale è sconsigliabile soprattutto su persone anziane, aumentando il rischio di

ictus o di emorragia, nonché disfagia, abulia, afonia e altri deficit cognitivi . È bene sottolineare però che la chirurgia ablativa o distruttiva non cura il Parkinson, ne riduce i sintomi come per l'appunto il tremore e la bradicinesia.

Pertanto in pazienti che rispondono ai criteri clinici, viene utilizzata la tecnica della stimolazione cerebrale profonda(DBS, *deep brain stimulation*), la cui efficacia è ampiamente dimostrata sui sintomi motori e può essere considerata un'evoluzione degli interventi lesionali.

Può capitare che il malato non riesca ad assumere i farmaci per via degli effetti collaterali e nel corso del tempo è possibile anche che l'efficacia di farmaci stessi come la levodopa si riduca, diminuendo di conseguenza l'abilità del sistema di assorbire dopamina, a questo punto la DBS può essere una soluzione. Vengono impiantati degli elettrodi intracranici al livello del nucleo subtalamico, del globo pallido oppure del nucleo intermedio ventrale e viene erogata una stimolazione elettrica tramite un intervento chirurgico stereotassico che prevede l'impianto di una sorta di pacemaker. Vi sono tre elementi fondamentali per la tecnica in questione:

l'elettrocattetero, un cavo sottile contenente quattro elettrodi alle estremità; l'estensione, cioè un cavo che collega l' elettrocattetero al neurostimolatore che decorre sotto la pelle del capo fino alla parte superiore del torace e infine il neurostimolatore, un dispositivo simile a un pacemaker cardiaco che contiene una batteria e altre componenti elettroniche collegato all'estensione. È in genere impiantato nel torace sotto la clavicola o nell'addome e produce gli impulsi elettrici necessari per la stimolazione, il paziente poi potrà accendere o spegnere il dispositivo servendosi di un magnete; quando è acceso il paziente vedrà ridursi tremore, bradicinesia e discinesia entro pochi secondi, quando è spento invece questi stessi sintomi tenderanno a ricomparire. Come già specificato, una disregolazione delle bande beta in alcune aree del cervello sembrano essere responsabili di alcuni sintomi motori nella malattia di Parkinson e l'interruzione delle oscillazioni della banda beta sono alla base di parte dell'effetto della DBS.

La stimolazione cerebrale profonda del nucleo subtalamico ad alta frequenza sopprime le oscillazioni beta locali, mentre la stessa stimolazione applicata al globo pallido interno agisce

riducendo le bande beta nella corteccia motoria. La stimolazione con DBS sembra essere maggiormente efficace ad alte frequenze: una stimolazione di 5-10 HZ sembra peggiorare la bradicinesia, pertanto una stimolazione tra i 130 e 200 HZ sembra essere efficace, anche se la distonia e la discinesia possono rispondere in maniera più efficace a frequenze più basse rispetto a tremore e rigidità. Ogni paziente con malattia di Parkinson presenta un intreccio di sintomi differenti e la stimolazione deve combinare in modo efficace la stimolazione adattandola ai sintomi, allineata con l'oscillazione patologica (Harrington et al., 2016).

In genere questa metodologia funziona in quei pazienti in cui precedentemente la levodopa ha funzionato. Può essere attuata con pazienti svegli i quali possono dare un feedback in tempo reale sul miglioramento dei sintomi target della stimolazione, oppure il anestesia generale, in questo caso, mancando il feedback del paziente il neurochirurgo procede mettendo lo stimolatore in nuclei profondi che studi precedenti hanno indicato come responsabili dei sintomi stessi, ossia in genere il globo pallido e il nucleo subtalamico (Rossi, 2020). È importante anche tenere in considerazione il tempo entro cui la stimolazione produce un effetto significativo sul paziente, questo tempo infatti cambia in funzione del sintomo; la stimolazione del talamo ventrale e del nucleo subtalamico riducono il tremore in pochi secondi, mentre per la rigidità e la bradicinesia può essere necessario attendere minuti o ore, per quanto riguarda i sintomi assiali è possibile che gli effetti si vedano dopo ore o giorni. La stimolazione del globo pallido interno può ridurre la distonia velocemente, mentre sintomi che riguardano contrazioni toniche può richiedere mesi. Un'altra nota è a favore dei sintomi depressivi che sembrano migliorare durante l'operazione con la stimolazione del giro del cingolo. Gli effetti della stimolazione che emergono dopo minuti o giorni derivano da cambiamenti sinaptici legati alla plasticità nella rete neurale stimolata, meccanismo simile a ciò che avviene durante un compito di apprendimento. La stimolazione del nucleo caudato genera un aumento della dopamina extracellulare, anche se questa efficacia può dipendere dalla quantità di neuroni ancora intatti nell'area, mentre pare chiaro che la stimolazione cerebrale profonda agisca additivamente

rispetto alla levodopa aumentando anche grazie a quest'ultima i livelli di dopamina, sebbene come affermato in precedenza la metodologia funziona anche in soggetti la cui discinesia o tremore non rispondono alla terapia farmacologica. I cambiamenti neurochimici che si verificano con l'impianto cronico degli elettrodi possono potenzialmente durare anni (Herrington et al., 2016).

La DBS permette una buona remissione clinica e una significativa riduzione di dipendenza da levodopa, è raccomandata soprattutto a coloro che hanno forti tremori che non riescono ad essere controllati dai farmaci. Questa metodologia non comporta lesioni al tessuto cerebrale, sono reversibili in caso di insuccesso e sono adattabili al singolo paziente modificando la stimolazione in base alla progressione dei sintomi. Soprattutto la stimolazione del nucleo subtalamico, localizzato sotto al talamo agisce come freno della substantia nigra, sembra aver fornito risultati promettenti per la remissione dei sintomi che caratterizzano la malattia di Parkinson. In uno studio di Ngoga e colleghi (2014) è stata valutata la qualità della vita e la progressione dei sintomi di 106 pazienti con Parkinson grave ai quali è stata applicata una stimolazione cerebrale profonda nel nucleo subtalamico bilaterale e di 41 pazienti che non sono stati sottoposti alla stimolazione. Dalle valutazioni risulta che questi ultimi avevano tassi di sopravvivenza più bassi rispetto ai pazienti trattati con la stimolazione; nei pazienti sottoposti alla stimolazione i sintomi motori e la qualità di vita sono significativamente migliorati con una riduzione di discinesia indotta dai farmaci. Inoltre la DBS sembra arrestare quegli effetti di eccitotossicità del glutammato che contribuisce alla morte dei neuroni dopaminergici; in uno studio condotto su scimmie trattate con MPTP è stato trovato come a seguito di un intervento con la stimolazione cerebrale profonda ci fosse un aumento delle cellule dopaminergiche del 20-24% al livello del nucleo subtalamico, dimostrando come questa metodologia garantisca di fatto la sopravvivenza cellulare e che si configuri come tecnica neuroprotettiva con l'intento di rallentare la malattia di Parkinson anche nell'uomo (Wallace, et al., 2007). Altre evidenze dimostrano come la stimolazione cerebrale profonda del nucleo subtalamico tenda ad

aumentare fattori neurotrofici nel sistema nigrostriale e nella corteccia motoria primaria in ratti che hanno subito una stimolazione cerebrale continua di due settimane e che hanno migliorato significativamente i sintomi motori della malattia di Parkinson (generata grazie alla 6-idrossidopamina), aumentando significativamente il fattore neurotrofico BDNF nelle suddette aree cerebrali. La produzione di tale fattore neurotrofico associato alla riduzione dei sintomi motori e alla conservazione di neuroni dopaminergici, fanno della stimolazione cerebrale profonda una tecnica altamente affidabile ed efficiente (Spieles-Engemann, et al., 2011).

Vi è comunque la possibilità di effetti collaterali come emorragie, infarti cerebrali, oppure infezioni, malfunzionamento dell'elettrodo che può portare a problemi di linguaggio e fonazione o disordini dell'andatura che possono essere risolti intervenendo sull'impianto stesso modificandone alcune variabili. Un'eccessiva tensione elettrica potrebbe causare effetti autonomici come sudorazione eccessiva, vampate di calore, midriasi e tachicardia, pertanto si ritiene importante una comunicazione efficace tra medico e paziente per modificare i parametri dello stimolatore (Dayal et al., 2017). Un altro problema è il fatto che le batterie di alcuni dispositivi una volta scaricate non possano essere ricaricate e non tutti i pazienti sono adatti per dispositivi ricaricabili; sebbene ci siano molti parametri di stimolazione che possono essere regolati, la stimolazione viene erogata continuamente e di conseguenza non è adattiva, pertanto una soluzione potrebbe essere la stimolazione cerebrale profonda adattiva (*aDBS adaptive deep brain stimulation*) in quanto la quantità di energia viene richiamata solo al momento di necessità ed è minore rispetto a quella richiamata nella DBS, tuttavia seppure ci siano evidenze sul modello animale, sull'uomo i dati sono buoni ma non sono quantitativamente sufficienti per attuarla in maniera definitiva (Beudel & Brown, 2016). Un'altra problematica riguarda l'ambito prettamente economico in quanto ogni quattro o cinque anni il generatore di impulsi andrebbe cambiato e i costi sono notevoli. Concludendo il discorso sugli eventuali svantaggi di tale metodologia è bene accennare al fatto che indiscutibilmente la DBS ha un effetto migliorativo sui sintomi motori, tuttavia potrebbe alterare qualche parametro cognitivo. In

particolare è dimostrato che problemi relativi a tremori, bradicinesia, rigidità facciano riferimento a difficoltà dell'oscillazione ganglio-basale sulla banda beta dell'onda che rende difficoltoso il movimento (al contrario la banda gamma è pro-cinetica e dunque relata all'iniziazione del movimento), mentre invece l'attività oscillatoria della rete cognitiva è sottoscritta nell'attività di diverse bande di frequenza. Alcune evidenze hanno mostrato come la stimolazione cerebrale profonda possa peggiorare la fluidità verbale del paziente, ma anche le funzioni esecutive, l'apprendimento verbale e la memoria a seguito dell'operazione. Tuttavia questi dati non sono stati replicati in molti studi, pertanto l'interrogativo rimane aperto; in particolare uno studio condotto da parte di Foki e colleghi (2018), ha dimostrato come, comparando pazienti operati da un anno con la DBS rispetto a anziani sani, anziani con demenza lieve e anziani con Parkinson trattati da un medico, non mostrino un declino cognitivo significativo, sebbene vi sia tra i pazienti individuati una forte eterogeneità in termini di guadagni e perdite aprendo la necessità di ulteriori studi volti a confermare un effettivo declino cognitivo post-operatorio. Un'ipotesi risolutiva potrebbe essere l'impiego della stimolazione del nucleo subtalamico, struttura che sottende ad attività sia motorie sia cognitive (oltre che limbiche), la quale adeguatamente calibrata in termini di frequenza e ampiezza, possa rendere un'oscillazione tale da soddisfare le necessità motorie senza gravare sulle capacità cognitive del paziente come funzioni esecutive, memoria e fluidità verbale (David et al., 2020; Foki et al., 2018). Alcuni esperti tuttavia ritengono che la compromissione cognitiva si possa attribuire sia al progresso della malattia e sia alla riduzione dei farmaci e non alla stimolazione profonda stessa (Dong et al., 2016).

Infine, sebbene la prospettiva di stimolazione cerebrale profonda sia una speranza per molti pazienti, non tutti sono candidati ottimali per la stimolazione cerebrale profonda, i criteri ai quali è necessario sottostare sono innanzitutto una diagnosi certa di malattia di Parkinson idiopatico, essere negli stadi da 2 a 4 della scala di Hoehn e Yahr dunque da moderato a severo, mostrare periodi on-off dalla levodopa cioè periodi di mobilità alternati a periodi di immobilità

causati dal farmaco, discinesia clinicamente significativa, assenza di problemi psichiatrici e cognizione intatta e stabilità di supporto sociale, una buona risposta ai farmaci dopaminergici, nonché anche un'età inferiore a 69 anni (Samii, et al., 2004; Appollonio & Trabucchi, 2012; Hayes, 2019; Lieberman, 2011). In effetti, Derost e colleghi (2007) comparando i risultati della stimolazione cerebrale profonda nel nucleo subtalamico in pazienti più giovani e più anziani (età inferiore e superiore a 65 anni) hanno dimostrato come questi ultimi beneficiassero meno della metodologia di intervento, in quanto accade spesso che in pazienti più anziani possa presentarsi un qualche tipo di declino cognitivo o addirittura demenza, andando a ridurre i benefici della DBS sulla qualità di vita a differenza di pazienti più giovani.

Il trattamento con DBS in pazienti con malattia di Parkinson ha anche permesso di ridurre sintomi come ossessioni e compulsioni, nonché alleviare le difficoltà dell'umore, aprendo così le porte alla possibilità di utilizzare questa metodologia a disturbi psichiatrici come il disturbo ossessivo-compulsivo e la depressione farmaco-resistenti. Ma la stimolazione cerebrale profonda può essere utilizzata in altri disturbi come l'anoressia nervosa, l'alcolismo, la sindrome di Tourette, l'epilessia refrattaria e alcuni tipi di emicrania, sebbene ad oggi le evidenze (anche se significative) siano relative a casi singoli o di un numero relativamente basso di soggetti sperimentali (Sironi & Porta, 2015).

3.6.6 Cellule Staminali

Negli anni '80 vi è anche stato il tentativo di servirsi di cellule staminali per il trattamento del Parkinson per sostituire i neuroni dopaminergici distrutti attraverso il trapianto di nuove cellule, tuttavia non ci sono stati risultati particolarmente significativi. Vi è un approccio introdotto grazie agli svedesi Bjorklund e Lindvall che prevede il trapianto di cellule staminali di embrioni umani abortiti tra la nona e la dodicesima settimana di gestazione al livello del putamen coinvolto nella regolazione del movimento. Dopo alcuni mesi i tessuti trapiantati si integrano nel cervello e agiscono aumentando i livelli di dopamina nel putamen stesso in modo

diretto; questa tecnica avrebbe effetti soprattutto in pazienti dai sessant'anni in su. Inoltre nei primi studi effettuati con questa metodologia sono state impiantate in una scimmia col morbo di Parkinson cellule fetali bilateralmente nella substantia nigra; le cellule trapiantate innervarono il tessuto striatale adiacente rilasciando dopamina e riducendo tremori e rigidità. Purtroppo però questi risultati preliminari portarono a pratiche simili nell'uomo troppo prematuramente, di fatto i primi casi furono promettenti: la substantia nigra fetale impiantata sopravviveva e le cellule rilasciavano dopamina nello striato. Alcuni dei pazienti però circa un anno dopo dall'intervento mostrarono effetti avversi come agitazione e movimenti di masticazione incontrollati. Dunque ad oggi continuano ad esservi ricerche in merito, tuttavia non è più una pratica utilizzata sull'uomo in quanto il rischio delle cellule trapiantate è sempre l'incertezza dell'esito della duplicazione delle cellule stesse, infatti un eccesso nella produzione di dopamina può portare ad esiti come la distonia, ma non solo in quanto può esservi la possibilità di oncogenesi, cioè proliferazione incontrollata delle cellule con formazione di masse tumorali nella sede dell'impianto, oppure di un rigetto da parte dell'organismo per via di un'incompatibilità immunologica. Un altro problema risiede nel trovare la disponibilità di cellule staminali adulte e in particolare in persone con il morbo di Parkinson vi è la difficoltà a fare attecchire le cellule in sede cerebrale per cui si dovrebbe predisporre di un numero molto elevato di cellule per procedere all'impianto e in alcuni casi vi può essere la probabilità di duplicazione eccessiva delle cellule nigrostriatali. Infine, in alcuni casi è stato trovato come le cellule staminali impiantate venissero a loro volta intaccate dal processo neurodegenerativo della malattia ponendo ulteriori interrogativi rispetto a questa metodologia di intervento (Hayes, 2019; Appollonio & Trabucchi, 2012; Lieberman, 2011). Una delle possibili soluzioni alla possibilità della formazione di cellule tumorali a seguito dell'impianto di cellule staminali è stata trovata in uno studio di Acquarone e colleghi (2005) i quali hanno impiantato cellule staminali embrionali nei ratti. Per evitare la formazione di cellule tumorali, le cellule prima di

essere impiantate sono state trattate con una soluzione apposita⁹. I risultati mostrano che con questa metodologia la funzione motoria e la acinesia nei ratti sperimentali sia migliorata, in assenza di formazioni tumorali seguendo un *follow up* di 15 mesi, un'altra evidenza interessante mostra anche un aumento di dopamina di quattro volte rispetto ai controlli; di conseguenza se una soluzione simile si potesse trovare anche per l'uomo e fosse efficace, sarebbe una tecnica da prendere seriamente in considerazione. Infine ad accreditare l'efficacia dell'eventuale utilizzo delle cellule staminali in pazienti umani con malattia di Parkinson è uno studio di Hallett e colleghi (2014). In questo studio è stata valutata la risposta di cinque pazienti con Parkinson idiopatico a seguito del trapianto dei trasportatori di dopamina (DAT). I risultati sono stati riscontrati al livello del putamen e nel nucleo caudato e i neuroni dopaminergici si sono mantenuti per almeno 14 anni dopo il trapianto, questi neuroni hanno mostrato una morfologia sana e non atrofizzata. Concretamente questi cambiamenti nel cervello si traducono in una riduzione dei sintomi motori e discinesia causata dall'utilizzo della levodopa andando a ridurre drasticamente il quantitativo di farmaci dopaminergici da assumere. È bene però suggerire come possono volerci mesi o anni affinché i neuroni dopaminergici impiantati diventino efficienti e dunque maturino e si integrino nel cervello ospitante, sebbene sia stato dimostrato come il miglioramento dei sintomi si abbia circa un anno dopo l'intervento e funzionare per anni come nel caso dello studio esaminato. In genere i limiti di questi studi seppure soddisfacenti in termini di riuscita, riguardano lo scarso numero di pazienti sperimentali, per cui sono necessarie ancora molte evidenze prima di implementare nella pratica clinica l'utilizzo delle cellule staminali prestando attenzione a tutti i possibili svantaggi sintetizzati in precedenza che possono accadere.

⁹ Le cellule staminali embrionali nello studio sono state trattate con l'agente alchilante del DNA mitomicina C (MMC) prima del trapianto. Questa sostanza blocca la divisione cellulare in maniera permanente e irreversibile.

Conclusioni

Nonostante in un periodo iniziale la comunità scientifica ritenesse che il numero di neuroni e connessioni neurali fosse limitato, è stato successivamente dimostrato che nel corso della vita la quantità dei neuroni e le relative connessioni si modificano e, sebbene alcune vengano perdute, molte altre vengono create. Anche a seguito di un danno cerebrale è possibile stabilire un ordine adattivo per l'individuo. Il presente elaborato suggerisce come anche nel caso di malattie neurodegenerative il cui stadio ultimo è quello di portare l'individuo a un'atrofia generale del corpo e del cervello, sia possibile indurre neurogenesi rinforzando connessioni preesistenti. I presupposti per la plasticità cerebrale nel caso di malattie come Alzheimer e Parkinson è possibile qualora vi siano interventi studiati ad hoc sul singolo paziente, sui sintomi e sulle possibilità di recupero nonché su una diagnosi precoce della malattia. Considerando che l'età media tende ad alzarsi sempre di più grazie al progresso scientifico e alle migliorate condizioni sanitarie del mondo moderno, l'obiettivo di questi interventi è quello di aumentare il più possibile l'autonomia del paziente ritardando l'ingresso permanente in centri ospedalieri riducendo in ultima analisi il carico sul sistema sanitario nazionale che, per l'appunto, nel corso del tempo si troverà a gestire sempre più malattie di questo tipo. Conoscere le malattie neurodegenerative assieme alle loro cause e manifestazioni permetterà nel corso degli anni di studiare interventi sempre più mirati ed efficienti in grado di conservare per quanto possibile l'individuo in uno stato di salute e autonomia.

Bibliografia

- Acquarone, M., De Melo, T., Meireles, F., Brito-Moreira, J., Oliveira, G., Ferreira, S., Castro, N., Tovar-Moll, F., Houzel, C. (2015). Mitomycin – treated undifferentiated embryonic stem cells as a safe and effective therapeutic strategy in a mouse model of Parkinson's disease. *Frontiers in cellular neuroscience*, 9-97.
- Almeida, R., Schultz, A., Austin, B.P., Boots, E., Dowling, N., Gleason, C., Bendlin, B. B., Sager, M., Hermann, B., Zetterberg, H., Carlsson, C., Johnson, S.C., Asthana, S., Okonkwo, O. (2015). Effect of Cognitive reserve on age-related changes in cerebrospinal fluid biomarkers of Alzheimer disease. *Jama Neurology*, 72, 699-706.
- Amieva, H., Mokri, H., Le Goff, M., Meillon, C., Jacqmin-Gadda, H., Foubert-Samier, A., Orgogozo, J., Stern, Y., Dartigues, J. (2014) Compensatory Mechanisms in higher.educated subjects with Alzheimer's disease: a study of 20 years of cognitive decline. *Brain*, 137, 1167-1175.
- Angelini, S., (2013). *Alzheimer: curarlo e gestirlo in RSA*. Vega.
- Andreoli, V. (1991). *Un secolo di follia. Da Freud alla psichiatria degli anni duemila*. Rizzoli.
- Ansermet, F. & Magistretti, P. (2008). *A ciascuno il suo cervello. Plasticità neurale e inconscio*. Bollati Boringhieri.
- Anderson, B. & Rutledge, V., (1996). Age and hemisphere effects on dendritic structure. *Brain*, 119(6), 1983-1990.
- Appollonio, I., Trabucchi, M. (2012). *Il Parkinson. Quando si perde l'autonomia dei movimenti*. Il Mulino.
- Aurelie, E., Alkass, K., Bernard, S., Salehpour, M., Perl, S., Tisdale, Possnert, G., Druid, H., and Frisen J. (2014). Neurogenesis in the striatum of the adult human brain. *Cell*. 156, 1072- 1083.
- Barnes, A. (2011). Secrets of aging: What does a normally aging brain look like?. *Biology reports*, 3-22.

- Bartorelli, L. (2015). *Le buone pratiche per l'Alzheimer. Strategie assistenziali per operatori coraggiosi*. Carocci Faber.
- Beitz, J.M. (2014). Parkinson's disease: a Review. *Frontiers in bioscience*, 6, 65-74.
- Belvisi, D., Pellicciari, R., Fabbrini, G., Tinazzi, G., Berardelli, A., Defazio, G (2020). Modifiable risk and protective factors in disease development, progression and clinical subtypes of Parkinson's disease: what do prospective studies suggest?. *Neurobiology of disease*, 134.
- Benini, A. (2018). *La mente fragile. L'enigma dell'Alzheimer*. Raffaello cortina Editore.
- Bentwich, J., Dobronevsky, E., Aichenbaum, S., Shorer, R., Peretz, R., Khagrekht, M., Marton, E.G., Rabey, J, M. (2011). Beneficial effect of repetitive transcranial magnetic stimulation combined with cognitive training for the treatment of Alzheimer's disease: a proof of concept study. *Journal of neural Transmission* , 118, 463-471.
- Berardi, N., Sale, A., Maffei, L., (2015). Brain structural and functional development: genetics and experience. *Development medicine and child neurology*, 57, 4-9.
- Beudel, M., Brown, P. (2016). Adaptive deep brain stimulation in Parkinson's disease. *Parkinsonism and related disorders*, 22, s123-s126.
- Bianchetti, A., Trabucchi, M. (2010). *Alzheimer. Malato e familiari di fronte alla perdita del passato*. Il Mulino.
- Borri, M. (2012). *Storia della malattia di Alzheimer*. Mulino.
- Braun, S., & Jessberger, S., (2014). Adult neurogenesis: mechanism and functional significance. *Development*, 141, 1983-1986.
- Brown, B., Peiffer, J., Taddei, K., Lui, J.K., Laws, S., Gupta, B., Taddei, T., Ward, V.K., Rodrigues, M., Burnham, S., Rainey-Smith, S., Villemagne, V.L., Bush, A., Ellis, K., Masters, C., Ames, D., Macaulay, S.L., Szoeki, C., Rowe, C., Martins, R.N. (2012). Physical activity and amyloid-B plasma and brain levels: results from the Australian Imaging, Biomarkers and Lifestyle study of

ageing. *Molecular psychiatry* 18, 875-881.

- Buckner, T. , Corbetta, M., Schatzi, J., Raichle, M., Petersen, S. (1996). Preserved speech abilities and compensation following prefrontal damage. *Proceedings of the National Academy of Sciences of The United States of America*, 93(3), 1249-1253.
- Burke, S., Barnes A., (2006). Neural plasticity in aging brain. *Nat review Neuroscience*, 7, 30-40.
- Butler, A. & Page, S.J. (2006). Mental practice with motor imagery: evidence for motor recovery and cortical reorganization after stroke. *Archives of physical medicine and rehabilitation*, 87 (12), 2-11.
- Byrd, A, Manuck, S. (2014). MAOA, childhood maltreatment and antisocial behavior: meta-analysis of a gene-environment interaction. *Biological psychiatry*. 75, 9-17
- Caligore, D., Mustile, M., Spalletta, G., Baldassarre, G. (2017). Action observation and motor imagery for rehabilitation in Parkinson's disease: a systematic review and an integrative hypothesis. *Neuroscience biobehavioral review*, 72, 210-222.
- Camargo, C. H., Justus, F., Retzlaff, G. (2015). The effectiveness of reality orientation in the treatment of Alzheimer's disease. *American journal of Alzheimer's disease & other Dementias*. 30, 527-532.
- Caraci, F., Santagati, M., Caruso, G., Cannavò, D., Leggio, G., Salomone, S., Drago, F. (2020). New antipsychotic drugs for the treatment of agitation and psychosis in Alzheimer's disease: focus on brexpiprazone and pimavaserin. *F1000 Research*
- Cass, S. (2017). Alzheimer's disease and exercise: a literature review. *Current sports medicine*, 16, 19-22.
- Chang, C.H., Lane, Y.H., Lin, C. H., (2018). Brain stimulation in Alzheimer's disease. *Frontiers in psychiatry*.

- Cheng, S. (2016). Cognitive reserve and the prevention of dementia : the role of physical and cognitive activities. *Current Psychiatry 18(9)*, 85.
- Csoti, I., Jost, H.W., Reichmann, H. (2016). Parkinson's disease between internal medicine and neurology. *Journal of neural transmission. 123 (1)*, 3-17.
- Coughlan, G., Zhukovsky, P., Voineskos, A., Grady, C. (2021). A profile of brain reserve in adults at genetic risk of Alzheimer's disease. *Alzheimer's association, 13*.
- Crous, M., Minguillon, C., Gramunt N., Molinuevo, J. (2017). Prevention of Alzheimer disease: from risk factors to primary intervention. BMC, consultato online il 20/04/2021 al link [Alzheimer's disease prevention: from risk factors to early intervention | Alzheimer's Research & Therapy | Full Text \(biomedcentral.com\)](#)
- Cruise, K.E., Bucks, R.S., Loftus, A.M., Newton, R.U., Pegoraro, R., Thomas, M.G. (2011). Exercise and Parkinson's: Benefits for cognition and quality of life. *Acta Neurologica Scandinavica , 123*, 13–19.
- David, F. J., Munoz, M., Coros, D. (2020). The effect of STN DBS on modulating brain oscillations: consequences for motor and cognitive behavior. *Experimental Brain Research .238(7-8)*, 1659-1676.
- Davis, R, Ohman , J (2017). Salient cues and wayfinding in Alzheimer's disease within a virtual senior residence. *Innovaion in Aging, 1*, 968- 969.
- Dayal, V., Limousin, P., Foltynie, T. (2017). Subthalamic nucleus deep brain stimulation in Parkinson's disease: the effect of varying stimulation parameters. *Journal of Parkinson's disease 7(2)*, 235-245.
- Derost, P., Ouchchane, L., Morand, D., Ulla, M., Llorca, P.M., Barget, M., Debilly, B., Lemaire, J., Durif, F. (2007). Is DBS-STN appropriate to treat severe Parkinson disease in an elderly population?. *Neurology, 68(17)*, 1345-55.

- Di Giulio, C., Esposito, E., Florio T.M., Fogassi, L., Olivieri, M., Perciavalle, V., Zoccoli, G. (2008). *Fondamento anatomofisiologici della psiche*. Poletto editore.
- Doidge, N. (2015). *Le guarigioni del cervello. Le nuove strade della neuroplasticità: terapie rivoluzionarie che curano il nostro cervello*. Adriano Salani Editore.
- Dong, J., Cui, Y., Li, S.; Le, W. (2016). Current pharmaceutical treatments and alternative therapies of Parkinson's Disease. *Current Neuropharmacology*, 14(4), 339-355.
- Duncan, T., Valenzuale, M. (2017). Alzheimer's disease, dementia, and stem cell therapy. *BMC*, 8 (1).
- Dunn, A.R., O'Connell, K.M., Kaczorowski, C, C. (2019). Gene-by-Environment interactions in Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 103, 73-80.
- Durazzo, T., Mattsson, N., Weiner, M. (2014). Smoking and increased Alzheimer's disease risk: a review of potential mechanisms. *Alzheimer's association* 10, 122-145.
- Duzel, E., Van Praag, H., Sendtner, M. (2016). Can physical exercise in old age improve memory and hippocampal function? *Brain*, 139, 662-673.
- Elbert, T., Sterr, A., Rockstroh, B., Pantev, C., Muller, M., Taub, E., (2002). Expansion of tonotopic area in the auditory cortex of the blind. *Journal of Neuroscience*, 22, 9941-9944.
- Erikson, P.S., Prerfilieva, Ek., Bjork, T., Alborn, A.; Nordborg, C., Peterson D.A., Gage F.H., (1998). Neurogenesis in the adult human hippocampus. *Nature Medicine*, 4, 1313-1317.
- Feng, H., Li, C., Liu, J., Wang, L., Ma, J., Li, G., Gan, L., Shang, X., Wu, Z. (2019). Virtual reality conventional physical therapy for improving balance and gait in Parkinson's disease Patients: a randomized controlled trial. *Medical Science Monitor*. 25, 4186-4192.
- Fish, E., Shahrokh, D., Bagot, R., Caldji, C., Bredy, T., Szyf, M., Meaney M., (2004). Epigenetic programming of stress through variation inn maternal care. *Annals of the New York Academy of*

Sciences, 1036, 167-180.

- Finch, E. (2010). Evolution of the human lifespan and diseases of aging: Roles of infection, inflammation, and nutrition. *PNAS 107*, 1718-172.
- Foki, T., Hitzl, D., Pirker, W., Novak, K., Pusswald, G., Lehrner, J. (2018). Individual cognitive change after DBS surgery in Parkinson's disease patients using reliable change index methodology. *Neuropsychiatrie. 32(3)*, 149-158.
- Gallego, M., Garcia, G (2017). Music therapy and Alzheimer's disease: cognitive, psychological and behavioural effects. *Neurology, 32*, 300-308.
- Gatz, M., Reynolds, C., Fratiglioni L., Johansson, B., Mortimer, J., Berg, S., Fiske., Pedersen, N., (2006). The role of genes and environments for explaining Alzheimer disease. *Archives of general psychiatry 63*, 168-174.
- Giordo, P. (2017). *Attacco alle malattie del cervello*. Macro.
- Goldman, S.A, & Nottebohm, F. (1983). Neuronal production, migration, and differentiation in a vocal control nucleus of the adult female canary brain. *Proceedings of national academy of Sciences, USA, 80*, 2390-2394.
- Golli, D., Ferrari, A, Peruzzi, A (2007). *Una palestra per la mente. Stimolazione cognitiva per l'invecchiamento cerebrale e le demenze*. Edizioni Erickson.
- Gonzalez-Latapi, P., Bayram, E., Litvan, I., Marras, C. (2021). Cognitive impairment in Parkinson's disease: Epidemiology, clinical profile, protective and risk factors. *Behavioral sciences, 11(5)*, 74.
- Hakansson, K., Rovio, S., Helkaka, E., Viska, A., Winbald, B., Soinen, H., Nissinen, A., Mohammed, A., Kivipelto, M., (2009). Association between mid-life marital status and cognitive function in later life: population based cohort study. *The bmj, 339*.
- Hallett, P., Cooper, O., Sadi, D., Robertson, H., Mendez I., Isacson, O. (2014). Long term dopamine

transporter expression and normal cellular distribution of mitochondria in dopaminergic neuron transplants in Parkinson's disease patients. *Cell Reports* 7(6), 1755-1761.

Harrington, T., Cheng, J., Eskandar, E.N. (2016). Mechanisms of deep brain stimulation. *Journal of neurophysiology*. *Journal of neurophysiology* 115(1), 19-38.

Hayes, M.T. (2019). Parkinson's disease and Parkinsonism. *The american journal of medicine*, 132, 802-807.

Heat, A., Taylor, J., McNerney, M., (2018). rTms for the treatment of Alzheimer's disease: where should we be stimulating? *Expert Review of Neurotherapeutics*, 18, 903-905.

Heremans, E., Feys, P., Nieuwboer, A., Vercruyssen, S., Vandenberghe, W., Sharma, N., Helsen, W. (2011). Motor imagery in patients with early- and mid- stage Parkinson disease. *Neurorehabilitation and neural repair*. 25(2), 168-77.

Hirsch, M.A., & Farkey, B.G. (2009). Exercise and neuroplasticity in persons living with Parkinson's disease. *European journal of physical and rehabilitation medicine*, 45, 215-29. Consultato online il 13/08/2021 al link [Exercise and neuroplasticity in persons living with Parkinson's disease - PubMed \(nih.gov\)](#)

Hu, N., Yu., Tan, L., Wang, Y., Sun, L., Tan, L., (2013). Nutrition and the risk of Alzheimer's disease. *BioMed research International*.

Ho, Y., Yang, X., Yeung, S., Chiu, K., Lau, C., Wing, A., Mak, J., Chang, R. (2012) Cigarette accelerated brain aging and induced pre-alzheimer like neuropathology in rats. *Plos One*, 7(5) e36752.

Hsiao, H., Chang, C., Gean, P. (2018). Impact of social relationships on Alzheimer's memory impairment: mechanistic studies. *Journal of biomedical science*, 25(1), 3impairment: mechanistic studies. *Journal of biomedical science*, 25(1), 3.

- Imtiaz, D., Khan, A., Seelye, A (2018). A mobile multimedia reminiscence therapy application to reduce behavioral and psychological symptoms in persons with Alzheimer's. *Journal of Healthcare engineering*.
- Jankovic, J. (2008). Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. *Journal of neurology, neurosurgery & psychiatry* 79 (4), 368-76.
- Kaczmarczyk, R., Tejera, D., Simon, B., Heneka, M., (2017). Microglia modulation through external vagus nerve stimulation in a murine model of Alzheimer's disease. *Journal of Neurochemistry*.
- Kandel, E.(2006). *Alla ricerca della memoria. La storia di una nuova scienza della mente*. Codice Edizioni.
- Kim, H., Seo, S., Chang, J., Lee, J., Kim, C., Chin, J., Choi, S., Kwon, H., Yun, H., Lee, J., Kim, S., Choe, Y., Lee, K.H., Na, D.L.(2015). Stereotactic injection of human umbilical cord blood mesenchymal stem cells in patients with Alzheimer's disease dementia: a phase 1 clinical trial. *Alzheimer's association* 26, 95-102.
- Kim, K., Kim, H.S., Park, J., Kim, H., Lee, H., Lim, D., Chopp, M., Moon, J. (2013). Long term immunomodulatory effect of amniotic stem cells in Alzheimer's disease model. *Science Direct* 34, 2408-2420.
- Klunk, W., Engler, H., Nordberg, A., Wang, Y., Holt, D., Bergstrom, M., Savitcheva, I., Estrada, S., Ausen, B., Debnath, M., Barletta J., Price, J., Sandell, J., Lopresti B., Wall, A., Koivisto P., Antoni, G., Mathis, C., Langstrom B., (2004). Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh compound. *Annals of Neurology*.
- Koluchova., J. (1972). Severe deprivation of twins after severe and prolonged deprivation: a case study. *Journal of child psychology and psychiatry*, 13, 107-14.
- Kornack, D. R., & Rakic, P. (1999). Continuation of neurogenesis in the hippocampus of the adult macaque monkey. *Proceedings of the national academy of sciences, USA*, 96, 5768-5773.

Kempermann, G., & Gage, F. H., (1999). New nerve cells for the adult brain. *Scientific American*, 282, 48-53.

Kempermann, G., Fabel, K., Ehninger, D., Babu, H., Leal-Galicia, P., Garthe, A., Wolf, A.,(2010) Why and how physical activity promotes experience-induced brain plasticity. *Frontiers Neuroscience* 4,189.

Kuzma, E., Llewellyn, D., Langa, K., Wallace, R., Lang, I.,(2014). History of alcohol use disorders and risk of severe cognitive impairment: a 19 year prospective cohort study. *American journal of geriatric psychiatry* , 22, 1047- 1054.

Laicardi, C., Pezzuti, L. (2000). *Psicologia dell'invecchiamento e della longevità*. Mulino Editore.

Langer, A., Gassner, L., Flotz, A., Hasenauer, S., Gruber, J., Wizan, L., Pokan, R., Maetzler, W., Zach, H. (2021). How Covid-19 will boost remote exercise-based treatment in Parkinson's disease: a narrative review. *Npj Parkinson's disease*. 7(1), 25.

Lee, J., Choi, B.H., Oh, E., Sohn, E. H., Lee, Y.A (2015). Treatment of Alzheimer's Disease with repetitive transcranial magnetic stimulation combined with cognitive training: a perspective, randomized, double blind placebo. Controlled study. *Journal of clinical neurology*. 12, 57-64.

Li, M., Lyu, J., Zhang, Y., Gao, M., Li, W., Ma, X. (2017). The clinical efficacy of reminiscence therapy in patients with mild to moderate Alzheimer disease: study protocol for a randomized parallel design controlled trial. *Medicine*, 96, 9381.

Lieberman, A. (2011). *100 risposte sul Parkinson*. Sperling & Kupfer.

Loiacono, E.A. (2017, Gennaio 26). *Scala di Hoehn e Yahr e aspettativa di vita nel morbo di Parkinson*. Medicina online [Scala di Hoehn e Yahr e aspettativa di vita nel morbo di Parkinson | MEDICINA ONLINE](#)

Maffei, L. (2011). *La libertà di essere diversi. Natura e cultura alla prova delle neuroscienze*. Il Mulino.

Maguire, A. E., Gadian, D.G., Johnsrude, S.S., Good, C.D., Ashburber, J., Frackowiak, R.S., Frith, C.D. (2000). Navigation-related structural change in the hippocampi of taxi drivers. *PNAS*. 97, 4398-4403.

Mantovani, E., Zucchella, C., Bottiroli, S., Federico, A., Giugno, R., Sandrimi, G., Chiamulera, C., Tamburin, S. (2020). Telemedicine and virtual reality for cognitive rehabilitation: a roadmap for covid-19 pandemic. *Frontiers in neurology* , 11, 926.

Matchynski, J., Pappas, C., Rossignol, J., Reinke, T., Fink, Crane, A., Twite, A., Lowrance, S., Song, C., Dunbar, G. (2016). Mesenchymal stem cells as treatment for behavioral deficits and neuropathology in the 5xFAD mouse model of Alzheimer's disease. *Sage journals*,.25, 687-703.

Maurer, D., Lewis, H., Brent, H., Levin, A.V. (1999).Rapid improvement in the acuity of infants after visual input. *Science*. 286, 108-110.

Medaglia, J.D., Pasqualetti, F., Hamilton, R., Thompson-Schill, S., Bassett, D., S. (2017). Brain and cognitive reserve: translation via network control theory. *Neuroscience & behavioral Reviews*, 75, 53-64.

Moreno, A., Wall, K.J., Thangavelu, K., Craven, L., Ward, E., Dissanayaka, N.N (2019). A systematic review of the use of virtual reality and its effects on cognition in individuals with neurocognitive disorders. *Alzheimer's association*. 5, 834-850.

Moyle, W., Jones, C., Dwan, T., Petrovich, T. (2018). Effectiveness of a virtual reality forest on people with dementia: a mixed methods pilot study. *The Gerontologist*, 58, 478-487.

- Miendlarzewska E., Trost W.,J. (2014). How musical training affects cognitive development: rhythm, reward, and other modulating variables. *Fundamental Neurosciences. Frontiers in neuroscience, 7*.
- Middleton,L., Yaffe, K. (2009). Promising strategies for the prevention of dementia. *Journal of american Medical association 66(10)*, 1210-1215.
- Millan-Calenti, J.C., Lorenzo-Lopez, L., Alonso, Bua, B., de Labra, C., Gonzales- Abrales, I., Maseda, A (2015). Optimal non pharmacological management of agitation in Alzheimer's disease: challenges and solutions. *Dove Press 11*, 175- 184.
- Moghadam, F., Alaie, H:, Karbalaie, K., Thanhaei, S:, Esfahani, M., Baharvand, H. (2009). Transplantation of primed or unprimed mouse embryonic stem cell- derived neural precursor cells improves cognitive function in Alzheimerian rats. *Science Direct. 78*, 59-68.
- Mogilner, A., Grossman, J., Ribary, U., Joliot, M., Volkman, J., Rapaport, D., Beasley, R., Llinas, R.(1993). Somatosensory Cortical Plasticity in adult humans revealed by magnetoencephalography, *Proceeding of the National academy of sciences USA, 90*, 3593-3597.
- Nagamatsu, L.S., Handy, T.C., Voss, M., Liu-Ambrose, T. (2013). Resistance training promotes cognitive and functional brain plasticity in seniors with probable mild cognitive impairment: a 6-month randomized controlled trial. *Archives of International Medicine 172*, 166-168.
- Nandipati, S., Litvan, I (2016). Environmental exposures and parkinson's disease. *International journal of environmental research and public health. 13(9)*, 881.
- Natbony, L., Zimmer, A:, Ivanco, L., Studenski, S.A., Jain, S. (2013). Perceptions of a videogame-based dance exercise program among individuals with Parkinson's disease. *Games for health journal. 2(4)*, 235- 239.

- Ngoga, D., Mitchell, R., Kausar, J., Hodson, J., Harries, A., Pall, H. (2014). Deep brain stimulation improves survival in severe Parkinson's disease. *Journal of neurology, neurosurgery, & Psychiatry*. 85(1), 17-22.
- Oh., S.H., Kim, H.N., Park H.J. (2015) Mesenchymal stem cells increase hippocampal neurogenesis and neuronal differentiation by enhancing the wnt signaling pathway in Alzheimer's disease model. Sage journals.
- Onder, G., Zanetti, O., Giacobini, E., Frisoni, G., Bartorelli, L., Carbone, G., Lambertucci, P., Silveri, M.C., Bernabei, R. (2018). Reality orientation therapy combined with cholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease: randomised controlled trial. *British Journal of Psychiatry*, 187(5), 450-455.
- Orgeta, V., Tabet, N., Nilforooshan, R., Howard, R., (2017). Efficacy of antidepressants for depression in Alzheimer's disease: systematic review and meta analysis. *IOS press content library* 58, 725-733.
- Orrell, M., Yates, L., Leung, P., Kang, S., Hoare, Z., Whitaker, C., Burns, A., Knapp, M., Leroi, I., Cook, E., Pearson, S., Simpson, S., Spector, A., Roberts, S., Russell, I., De Waal, H., Woods, R., Orgeta, V (2017). The impact of individual cognitive stimulation therapy (iCST) on cognition, quality of life, caregiver health, and family relationships in dementia: a randomised controlled trial. *Plos global public health* 14(3).
- Paknahad, Z., Sheklabadi, E., Derakhshan, Y., Bagherniya, M., Chitsaz, A.(2020). The effect of the Mediterranean diet on cognitive function in patients with Parkinson's disease: A randomized clinical controlled trial. *Complementary Therapies in Medicine* , 50.
- Pagano, G., Niccolini, F., Politis, M (2016). Imaging in Parkinson's disease. *Clinical medicine journal*, 16(4), 371-375.

- Pang, T.Y.C., Stam, N.C., Nithianantharajah, J., Howard, M.L., Hannan, A.J. (2006). Differential effects of voluntary physical exercise on behavioral and brain-derived neurotrophic factor expression deficits in Huntington's disease transgenic mice. *Neuroscience*, 141(2): 569-584.
- Park, D., Reuter- lorenz P., (2009). The adaptive brain : aging and neurocognitive scaffolding. *Annual Review Psychology*, 60, 173-196. Paul, K.,Chuang, Y.H., Shih, I., Keener, A., Bronstein, J., Ritz, B. (2019). The association between lifestyle factors and Parkinson's disease progression and mortality. *Movement disorders*, 34, 58-66.
- Pelosin, E., Barella, R., Bet,C., Magioncalda, E., Putzolu, M., Di Biasion F., Cerulli, C., Casaleggio, M., Abruzzese, G., Avanzino, L. (2018). Effect of group-based rehabilitation combining action observation with physiotherapy on freezing of gait in Parkinson's disease. *Neural plasticity*, 27.
- Pelosin, E., Bove, M., Ruggeri, P., Avanzino, L., Abruzzese, G. (2013). Reduction of bradykinesia of finger movements by a single session of action observation in Parkinson disease. *Neurorehabilitation and neural repair* 27(6), 552-560.
- Pinel, J., Barnes S., (2018). *Psicobiologia*. Edra.
- Pugazhenthii, S., Qin, L., Reddy P., (2017). Common neurodegenerative pathways in obesity, diabetes and Alzheimer's disease. *Biochimica et biophysica acta*. 1863, 1037-1045.
- Ramachandran, V.S. (2012). *L'uomo che credeva di essere morto e altri casi clinici sul mistero della natura umana*. Mondadori.
- Ramachandran, V.S (2004). *Che cosa sappiamo della mente. Gli ultimi progressi delle neuroscienze raccontati dal massimo esperto mondiale*. Oscar Mondadori.
- Ray, B., Gaskins, D., Sajdyg, T., Spence, J., Fitz, S., Shekhar, A., Lahiri, D. (2011). Restraint stress and repeated corticotrophin-releasing factor receptor activation increase amyloid- B precursor protein and amyloid- B peptide but have divergent effects on brain derived neurotrophic factor and pre-synaptic proteins in the prefrontal cortex of rats. *Neuroscience*. 184, 139-150.

- Raz, N., Ghisletta, P., Rodrigue, K., Kennedy., Lindenbergen, U., (2010). Trajectories of brain aging in middle-aged and older adults: regional and individual differences. *Neuroimage*, 51, 501-511.
- Raz, N., Knoefel, J., Bhaskar, K., (2015). The neuropathology and cerebrovascular mechanism of dementia. *Sage journals*. 36, 172-186.
- Rebok, G.W., Ball, K., Guey, L., Jones, R.N., Kim, H. Y., King, J.W., Morris, J.N., Tennstedt, S., Unverzagt, F., Willis, S.L. (2014). Ten-year effects of the advanced cognitive training for independent and vital elderly cognitive training trial on cognition and everyday functioning in older adults. *Journal of the American Geriatric Society*, 62, 16-24.
- Reisberg, B., Ferris, I., De Leon , M.J., Crook, T. (1982). The global deterioration scale for assessment of primary degenerative dementia. *American Journal of Psychiatry* , 139, 1136-1139.
- Ricketts, T., Schlotawa, L., Vicinanza, M., Won, H., Zhu, Y., Skidmore, J., Rubinsztein, D. (2017). Autophagy and neurodegeneration: pathogenic mechanisms and therapeutic opportunities. *Neuron*, 93, 1012-1034.
- Robertson, I. H. (1999). *Il cervello plastico. Come l'esperienza modella la nostra mente*. Rizzolati
- Roheger, M., Kalbe, E., Liepelt- Scarfone, I. (2018). Progression of cognitive decline in Parkinson's disease. *Ios Press*. 8 (2), 183-193.
- Rossi, S. (2020). *Il cervello elettrico. Le sfide della neuromodulazione*. Raffaello Cortina Editore.
- Rossi, S, Rossini P., (2004). Tms in cognitive plasticity and the potential of rehabilitation. *Trends in cognitive science*, 8, 273-279.
- Sacks, O. (1986). *L'uomo che scambiò sua moglie per un cappello*. Gli Adelphi.
- Sadato, N., Pascual-Leone, A., Grafman, J., Ibanez, V., Deiber, M., Dold, G., Hallett, M., (1996). Activation of the primary visual cortex by Braille reading in blind subjects. *Nature*, 380, 526-28.
- Sale, A., Berarsi, N., Maffei, L. (2014). Environment and brain plasticity : towards an endogenous

pharmacotherapy. *Physiol Review*. 94, 189-234. doi:10.1152/physrev.00036.2012

Samii, A., Nutt, G.J., Ransom, B.R. (2004). Parkinson's disease. *Lancet*, 363, 1783-93.

Sanchez, A., Millan-Calenti, J., Lorenzo-Lopez, L. , Maseda, A (2013). Multisensory stimulation for people with dementia: a review of literature. *American journal of Alzheimer's disease & other dementias*, 28, 7-14.

Santrock, J.W & Rollo, D. (a cura di) (2013). *Psicologia dello sviluppo*. A cura di Rollo, D. McGraw-Hill.

Schiehser, D.M., Filoteo, J.V., Litvan, I., Pirogovsky-Turk, E., Lessig, S.L., Song, D.S. (2016). Cognitive functioning in individuals with Parkinson's disease and traumatic brain injury: A longitudinal study. *Parkinsonism Related Disorders*, 30, 58–61.

Sironi, V., Porta, M. (2011). *Il controllo della mente. Scienza ed etica della neuromodulazione cerebrale*. Editori Laterza.

Shih, M., Wang, R., Cheng, S., Yang, S. (2016). Effects of a balance-based exergaming intervention using the Kinect sensor on posture stability in individuals with Parkinson's disease: a single-blinded randomized controlled trial. *Journal of neuroengineering and rehabilitation*. 13(1), 78.

Shulz, R., Sherwood, P (2008). Physical and mental health effects of family caregiving. *American journal of nursing* (108), 23-27 doi: 10.1097/01.NAJ.0000336406.45248.4c

Snowdon, D., Kemper, S., Mortimer, J., Greiner, L., Wekstein, D., Markesbery, W. (1996). Linguistic ability in early life and cognitive function and Alzheimer's disease in late life. *Journal of the american medical association*, 275, 528-532.

Sjogren, M., Hellstrom, P., Jonsson, M., Runnerstam, M., Silander, H., Menachem, E. (2002). Cognition enhancing effect of vagal stimulation in Alzheimer's disease: a pilot study. *The*

journal of clinical psychiatry 63(11), 972-980.

Sobol, N, A., Dall, C., Hogh, P., Hoffmann, K., Federiksen, K., S., Vogel, A., Siersma, V., Waldemar, G., Hasselbalch, S.G., Beyer, N. (2018). Change in Fitness and the relation to Change in Cognition and Neuropsychiatric symptoms after aerobic exercise in patients with mild Alzheimer's disease. *IOS press content library* 65(1), 137-145.

Spector, A., Davies, S., Woods, B., Orrel, M. (2000). *Reality orientation for Dementia: a systematic Review of the evidence of effectiveness from randomized controlled trials. The gerontologist*, 40, 206-212.

Spector, A., Thorgrimsen, L., Woods, B., Royan, L., Davies, S., Butterworth, M., Orrell, M. (2018). Efficacy of an evidence based cognitive stimulation therapy programme for people with dementia: a randomised controlled trial. *The British Journal of Psychiatry*, 183, 248-254.

Spiels-Engemann, A., Steece-Collier, K., Behbehani, M., Collier, T., Wohlgenant, S., Kemp, C., Cole-Strauss, A., Levine, N., Gombash, S., Thompson, V., Lipton, J., Sortwell, C.E. (2011). Subthalamic nucleus stimulation increases brain derived neurotrophic in the nigrostriatal system and primary motor cortex. *Journal of Parkinson Disease*, 1(1), 123-136.

Stasolla, F., Matamala-Gomez, M., Bernini, S., O Caffò, A., Bottiroli, S. (2021). Virtual reality as a Technological-Aided Solution to support communication in persons with neurodegenerative disease and acquired brain injury during Covid-19 Pandemic. *Frontiers in Public Health*, 8.

Tamir, R., Dickstein, R., Huberman, M. (2007). Integration of motor imagery and physical practice in group treatment applied to subjects with Parkinson's disease. *Neurorehabilitation and neural repair*.

Tillerson, J.L., Cohen, A.D., Philhower, J., Miller, G.W., Zigmond, M.J., Shallert, T. (2001). Forced

limb-use effects on the behavioral and neurochemical effects of 6-hydroxydopamine. *The journal of neuroscience*, 21(12), 4427-35.

Tysnes, O., Storstein, A. (2017). Epidemiology of Parkinson's disease. *Neurology and Preclinical neurological studies*, 124, 901-905. Van Praag, H., Christie, B., Sejnowski, Gage, F.,H. (1999). Running enhances neurogenesis, learning, and long-term potentiation in mice. *PNAS*, 23, 13427-13431.

Varghs-Khadem, F., Carr, L., Isaacs, E. , Brett, E., Adams C., Mishkin, M. (1997). *Onset of speech after left hemispherectomy in a nine-year-old boy*, *Brain*, 120(1), 159-182.

Vasic, V., Barth, K., Schmidt, M. (2019). Neurodegeneration and neuro-rigeneration-Alzheimer's disease and stem cell therapy. *International journal of Molecular Science*, 20(17), 4272.

Venkataraman, A., Kalk, N., Sewell., Ritchie; C., Lingford-Huges, A. (2017). Alcohol and Alzheimer's disease- does alcohol dependence contribute to beta- amyloid deposition, neuroinflammation and neurodegeneration in Alzheimer's disease?. *Oxford Academic*, 52, 151-158.

Wallace, B., Ashkan, K., Heise, C.E., Foote, K., Torres, N., Mitrofanis, J., Benabid, A. (2007). Survival of midbrain dopaminergic cells after lesion or deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in MPTP-treated monkeys. *Brain*, 130, 129-45.

Weiller, C., Inensee, C., Rijntjes, M., Huber, H., Muller, S., Dutschka, K., Woods, R.P., Noth, J., Diener, H.C. (1995). Recovery from Aphasia: A Positron Emission Tomographic Study. *Annals of Neurology*, 37(6):723-32.

Wiesel, T., Hubel, DH. Single-cell responses in striate cortex of kittens deprived of vision in one eye. *Journal of Neurophysiology*, 26, 1003–1017.

- Wingfield, A., and Grossman, M., (2006). Language and the aging brain: patterns of neural compensation revealed by functional brain imaging. *Journal of Neurophysiology* 96, 2830 – 2839.
- Woods, B., Spector, A., Jones, C., Orrell, M., Davies, S. (2005). Reminiscence therapy for dementia. *Cochrane Library*.
- Zhao, J., Li, Z., Cong, Y., Zhang, J., Tan, M., Zhang, H., Geng, N., Yu, W., Shan, P. (2017). Repetitive transcranial magnetic stimulation improves cognitive function of Alzheimer's disease patients. *Oncotarget*, 8 (20). 33864-33871.
- Zigmond, M.J., Cameron, J.L., Leak, R.K., Mirnics, K., Russell, V.A., Smeyne, R.J., Smith, A.D. (2009). Triggering endogenous neuroprotective processes through exercise in models of dopamine deficiency. *Parkinsonism Relative Disorders*, 3, 42-5.