



# UNIVERSITÀ DI PARMA

**DIPARTIMENTO DI MEDICINA E CHIRURGIA**

**CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN PSICOBIOLOGIA E NEUROSCIENZE  
COGNITIVE**

**MORBO DI ALZHEIMER E DEMENZE: REVIEW E  
NUOVE FRONTIERE IN AMBITO DIAGNOSTICO,  
EZIOPATOGENETICO E PREVENTIVO-TERAPEUTICO**

**Relatore:**

*Chiar.mo Prof. LEONARDO FOGASSI*

**Correlatore:**

*Chiar.ma Prof.ssa MICAELA MITOLO*

**Laureando:**

*GABRIELE MARINO*

**ANNO ACCADEMICO 2022-2023**

## ABSTRACT

La Malattia di Alzheimer (MA) è la demenza più diffusa a livello mondiale; è considerata, insieme alle altre patologie dementigene, la 7° causa di morte al mondo e conta circa 55 milioni di persone affette, che si stima arriveranno a circa 130 milioni entro il 2050, rendendola una priorità mondiale per la salute pubblica. Vista l'attuale importanza dell'argomento, è risultato utile poter fare una review, accompagnata da diversi articoli scientifici, su ciò che riguarda le conoscenze assodate e le nuove frontiere di ricerca relative ad essa, con un excursus che parte da uno sguardo generale sulle demenze e sulla MA stessa, per poi restringere sempre di più il campo visivo sul versante clinico e neuropsicologico, neurofisiopatologico ed eziopatogenetico e sulle prospettive terapeutico-preventive della patologia.

Alzheimer's disease (AD) is the most widespread dementia worldwide; it is considered, together with other dementia-related diseases, the 7th cause of death in the world and has around 55 million people affected, which is estimated to reach around 130 million by 2050, making it a global priority for public health. Given the current importance of the topic, it was useful to be able to do a review, accompanied by various scientific articles, on what concerns the established knowledge and the new research frontiers relating to it, with an excursus that starts from a general look at the dementias and on AD itself, to then increasingly narrow the field of vision on the clinical and neuropsychological, neurophysiopathological and etiopathogenetic aspects and on the therapeutic-preventive perspectives of the pathology.

# INDICE

<u>INTRODUZIONE</u> .....	pag. I
<u>CAPITOLO 1</u> <b>DEMENZA E MORBO DI ALZHEIMER: UN QUADRO GENERALE</b> ...	pag. 1
1.1 LA DEMENZA: I DNC .....	pag. 1
1.2 CLASSIFICAZIONE .....	pag. 3
1.3 LA MALATTIA DI ALZHEIMER .....	pag. 8
1.4 FATTORI DI RISCHIO E PROTEZIONE .....	pag. 13
1.4.1 FATTORI COSTITUZIONALI .....	pag. 14
1.4.2 CONNESSIONE CUORE-TESTA .....	pag. 15
1.4.3 LA RISERVA COGNITIVA .....	pag. 18
1.4.4 TRAUMA CRANICO .....	pag. 19
1.4.5 ALIMENTAZIONE .....	pag. 20
1.4.6 PATOGENI AMBIENTALI .....	pag. 21
<u>CAPITOLO 2</u> <b>DIAGNOSI E CLINICA DEL MORBO DI ALZHEIMER</b> .....	pag. 24
2.1 LA DIAGNOSI DI MA .....	pag. 24
2.1.1 FORME CLINCHE ATIPICHE DI MA .....	pag. 30
2.2 DEFICIT COGNITIVI E TEST NEUROPSICOLOGICI .....	pag. 33
2.2.1 MEMORIA EPISODICA .....	pag. 34
2.2.2 MEMORIA SEMANTICA E LINGUAGGIO .....	pag. 37
2.2.3 FUNZIONI ESECUTIVE .....	pag. 39
2.2.4 FUNZIONI VISUO-SPAZIALI .....	pag. 41
2.3 I BIOMARCATORI .....	pag. 43

<u>CAPITOLO 3</u> EZIOPATOGENESI E NEUROFISIOPATOLOGIA DELLA MA .....	pag. 49
3.1 NEUROFISIOPATOLOGIA GENERALE .....	pag. 49
3.2 IPOTESI AMILOIDE .....	pag. 56
3.3 IPOTESI PROTEINA TAU .....	pag. 62
<u>CAPITOLO 4</u> TERAPIE PSICOSOCIALI E FARMACOLOGICHE PER LA MA .....	pag. 67
4.1 TERAPIE PSICOSOCIALI .....	pag. 67
4.2 TERAPIE FARMACOLOGICHE .....	pag.73
<u>CONCLUSIONI</u> .....	pag. 77
<u>BIBLIOGRAFIA</u> .....	pag.80
<u>FONTE IMMAGINI</u> .....	pag.82

# INTRODUZIONE

Nel '900 l'aspettativa media di vita di un essere umano si attestava intorno ai 50 anni; oggi giorno risulta aumentata di circa 30 anni, stabilizzandosi attorno agli 80 anni. Questa netta crescita è stata chiaramente determinata dall'avanzare del progresso scientifico e della medicina, portando a traguardi come la riduzione della mortalità infantile, la nascita di importanti vaccini risolutivi contro malattie un tempo mortali, un miglioramento degli stili di vita e progressi generali nella prevenzione e cura di diverse patologie. Se da un lato lo sviluppo ha portato ad un aumento vertiginoso del numero di nascite, l'altra faccia della medaglia ci presenta una popolazione che si trova a dover fronteggiare problematiche, come le alterazioni cognitive, legate all'età e mai conosciute prima; alcune di esse rientrano in normali e fisiologici compromessi legati alla senilità, mentre altre, come le demenze e il Morbo di Alzheimer, sottraggono all'anziano le facoltà cognitive e gli impediscono di vivere con dignità una delle fasi più delicate della propria vita.

Man mano che invecchiamo, fisiologicamente il nostro corpo e la nostra mente cambiano inevitabilmente a causa di processi che interessano il sistema nervoso centrale e periferico e questo si può osservare in svariati domini e con alta variabilità da soggetto a soggetto; abilità mnemoniche, visuo-spaziali, linguaggio, motricità e comportamentali sono sicuramente qualitativamente diverse nell'anziano. Ad un'età molto avanzata, infatti, il cervello umano presenta una lieve perdita di volume e peso, oltre che un allargamento dei ventricoli, con alterazioni strutturali come la perdita graduale della mielina, riduzione della sostanza bianca, riduzione delle arborizzazioni dei neuroni, retrazione del neuropilo, diminuzione dei livelli enzimatici per dopamina-norepinefrina-acetilcolina, alterazione della struttura sinaptica; tutto questo determina alterazioni dei circuiti neurali ed il conseguente declino delle funzioni cognitive legato all'età.

E' stato studiato negli ultimi decenni come il processo di invecchiamento è gestito e regolato da un preciso controllo genetico; questi geni forniscono alle cellule una protezione verso i danni ossidativi letali e l'ipotesi avanzata è che siano stati selezionati dall'evoluzione per dare un effetto benefico nel periodo riproduttivo degli esseri viventi, ma di per contro tale effetto si trasforma in deleterio una volta superata la fase feconda portando, come fosse un compromesso evolutivo, alla senilità e le relative problematiche.

E' di estrema importanza sottolineare come le alterazioni cognitive legate all'età non compromettono solitamente in modo grave la qualità della vita del soggetto, ma la stessa senilità diventa un fattore di rischio per alterazioni patologiche ben peggiori, che non devono considerarsi come normali evoluzioni dell'invecchiamento, bensì un estremo patologico a cui l'anzianità predisporrebbe. Alla base di un ipotetico schema piramidale di tali estremi, si collocano le alterazioni cognitive lievi (DNC), caratterizzate da deficit, come quelli mnemonici, circoscritti e non estesi ad altre facoltà cognitive, che risultano non eccessivamente gravosi per la vita del soggetto; più si sale in cima e più si entra invece nel campo delle demenze senili, tra le quali la più comune è la *Malattia di Alzheimer* (MA), ben più gravi e che coinvolgono progressivamente svariate abilità cognitive.

Questa tesi è stata basata proprio sulla trattazione dettagliata della MA, di tutto ciò che oggi è conosciuto in letteratura riguardo ad essa sotto diversi aspetti e sulla presentazione di diversi articoli scientifici che forniscono una visione più completa e diversi spunti di approfondimento sui alcuni aspetti della patologia sui quali la ricerca pone l'attenzione per sviluppi futuri promettenti. Nel dettaglio nel Capitolo 1 è stata trattata la storia e la classificazione anzitutto delle demenze in senso lato, per poi convergere sulle informazioni generali della MA, volgendo lo sguardo anche ai fattori di rischio e protezione nei confronti della patologia; nel Capitolo 2 è stato lasciato spazio alla clinica, con particolare attenzione sulla diagnosi di MA, i deficit cognitivi ed i relativi test neuropsicologici, nonché sui moderni

studi sui biomarcatori diagnostici della malattia; il Capitolo 3 tratta la neurofisiopatologia sottostante la MA e le varie ipotesi eziopatogenetiche, su tutte quelle relative all'amiloide ed alla proteina tau; infine il Capitolo 4 è stato dedicato all'analisi delle tecniche terapeutiche utilizzate per il trattamento della MA, ponendo la luce sugli approcci biopsicosociali e le odierne novità farmacologiche in merito.

# 1

## *DEMENZA E MORBO DI ALZHEIMER: UN QUADRO GENERALE*

### **1.1 La Demenza: i DNC**

A livello esplicativo la *demenza* è una condizione neurologica, per la quale dal 2013 il DSM-5 preferisce utilizzare la dicitura di raggruppamento ‘DNC’ (*Disturbo Neurocognitivo*), suddiviso in ‘*Major Neurocognitive Disorder*’ (Disturbo Neurocognitivo Maggiore) e ‘*Mild Neurocognitive Disorder*’ (Disturbo Neurocognitivo Lieve). Essa non è da identificare in una singola malattia specifica, bensì ciò che viene utilizzato per definirla è un termine ‘ombrello’ sotto al quale sono raggruppati una serie di sintomi, disturbi e condizioni mediche specifiche causati da varie alterazioni e patologie cerebrali, le quali concorrono al fenomeno della morte di una massiccia quantità di cellule neuronali; questo si esprime clinicamente in un declino ed un deterioramento cronico e spesso irreversibile delle capacità cognitive, tale da compromettere in maniera grave la qualità della vita, l’autonomia personale/sociale ed il normale svolgimento delle relative attività quotidiane da parte dell’individuo. La dicitura sopra riportata può essere indagata nelle sue due componenti.

Il Disturbo Neurocognitivo Lieve è considerato una sorta di transizione tra il normale invecchiamento ed un inizio di demenza lieve, pertanto i relativi deficit cognitivi che lo caratterizzano sono generalmente isolati e di gravità minore rispetto alla piena demenza (il DSM-5 indica un grado *modesto* di declino cognitivo all’interno dei criteri diagnostici). Ciò che risulta presente a livello clinico è principalmente un deficit della memoria a breve ed a lungo termine, peggiore rispetto alla corrispettiva compromissione legata al fisiologico avanzamento dell’età; questo può essere accompagnato da una minore efficienza rispetto alla norma in uno o più domini cognitivi, identificati nei criteri diagnostici del DSM-5 in:



attenzione complessa, funzioni esecutive (pianificazione azioni, critica, giudizio, pensiero astratto), apprendimento, linguaggio, abilità percettivo-motorie (funzioni prassiche, capacità di riconoscimento), cognizione sociale. Poiché è indicato come un disturbo lieve, nella sua globalità tutto ciò non intacca in maniera gravosa il funzionamento quotidiano del soggetto, pur richiedendo maggiori sforzi o strategie compensative.

Il Disturbo Neurocognitivo Maggiore viene invece identificato con la demenza vera e propria, di conseguenza i deficit cognitivi che lo riguardano possono essere presenti in modo molteplice e contemporaneo, in ogni caso ad un livello alto di gravità (il DSM-5 indica un grado *significativo* di declino cognitivo all'interno dei criteri diagnostici) e riguardanti uno o più degli stessi domini cognitivi già riportati per il Disturbo Neurocognitivo Lieve; questo comporta di conseguenza necessariamente un'assistenza nei confronti dell'individuo, poiché tali deficit interferiscono sempre in maniera importante col suo funzionamento quotidiano di base e con le relative attività strumentali.

Spesso nei pazienti affetti da demenza sono presenti anche disturbi comportamentali e modificazioni patologiche della personalità; nel dettaglio alcune caratteristiche psicotiche come paranoia, deliri e allucinazioni visive sono comuni in alcune tipologie di demenza nelle fasi iniziali lievi-moderate, senza però la presenza di linguaggio e comportamento disorganizzato, tipici dei disturbi psicotici puri. Nelle prime fasi della malattia sembra essere significativa la presenza anche di diversi disturbi dell'umore quali depressione, ansia o euforia; al polo opposto nelle fasi avanzate di livello moderato-grave della malattia sembra comune la presenza di agitazione psicomotoria, con forte avversione e comportamento combattivo dirompente di tipo motorio e vocale, soprattutto in contesti nei quali l'individuo sperimenta frustrazione e confusione. Sembrano invece piuttosto comuni a tutti i livelli lieve-moderato-grave i disturbi del sonno (insonnia, ipersonnia e disturbi del ritmo circadiano sonno-veglia) e l'apatia (identificata in questo caso come una marcata diminuzione della

responsività emotiva, della motivazione e dell'effettivo comportamento finalizzato) e di vari episodi di disinibizione comportamentale, ipofagia ed iperfagia, vagabondaggio.

E' importante riportare come a livello epidemiologico si stima che circa 55 milioni di persone siano affette da un qualche tipo di demenza e che questo dato, secondo il "Global Action Plan 2017-2025" dell'OMS, subirà un incremento di circa 10 milioni di casi ogni anno, prevedendone circa 75 milioni entro il 2030 e ben 130 milioni entro il 2050; in Italia il numero di individui affetti si aggira intorno ad 1 milione, dei quali circa 600.000 rappresenta la fetta relativa alla Malattia di Alzheimer. Questi dati hanno naturalmente portato l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) e l'Alzheimer Disease International (ADI) a ritenere le demenze come la 7° causa di morte nel mondo ed a ritenerle una priorità mondiale di salute pubblica, dato il repentino aumento riportato dalle previsioni ufficiali.

## **1.2 Classificazione**

Dal punto di vista storico la demenza ha subito un'evoluzione classificativa che è possibile constatare andando a consultare le varie edizioni del *Manuale diagnostico e statistico dei disturbi mentali* (DSM).

La 1° edizione del 1959, per riferirsi ad essa, utilizza la dicitura "OBS" (*Organic Brain Syndrome* - Sindrome Cerebrale Organica), comprendete ogni tipo di condizione riguardante il declino cognitivo in soggetti anziani.

La 2° edizione del 1968, pur includendola ancora nella categoria OBS, utilizza il termine 'demenze' declinandolo nella distinzione tra *senili* e *presenili*, basato sull'età d'esordio; tale categorizzazione risale al 1910 ad opera dello psichiatra e psicologo tedesco Emil Kraepelin nell'8° edizione del suo *Compendio di psichiatria*.

La 3° e 4° edizione del 1980 e 1994 rappresentano un punto di svolta poiché la demenza acquisisce una sua autonomia diagnostica, fuoriuscendo dalla precedente categoria delle

sindromi cerebrali; viene specificato come sia caratterizzata da peculiari deficit della memoria associati più in generale a quelli relativi alle capacità intellettive, con conseguenti difficoltà esecutive e socio-occupazionali.

La 5° edizione del 2013, come anticipato nel paragrafo precedente, ha introdotto l'espressione '*disturbo neurocognitivo*', suggerendo come il termine '*demenza*' possa ancora essere utilizzato per continuità ed abitudine, ma probabilmente risulti più adatto per identificare le varie patologie degenerative dell'anziano; la categoria più ampia dei DNC risulta invece utile per accorpate tutte quelle condizioni di deficit cognitivo, anche singolo, presenti in soggetti più giovani, le cui cause sono riconducibili ad infezioni o compromissioni secondarie del sistema nervoso.

Una classificazione della demenza ancor più specifica è presente dal punto di vista clinico, secondo il quale inizialmente venne utilizzato un criterio di distinzione topodiagnostico, che ripartì le casistiche in demenze *corticali* e *sottocorticali*; se le prime erano caratterizzate da estesa atrofia corticale associata primariamente a deficit della memoria e secondariamente ad un diffuso declino cognitivo (afasia, agnosia, aprassia), le seconde presentavano in primis un deficit psicomotorio in concomitanza con alterazioni della personalità, con un minor interessamento della funzione mnemonica e dei disturbi corticali. Le odierne conoscenze in ambito neuropsicofisiologico ci permettono di ritenere obsoleta tale classificazione clinica, il che ha portato all'utilizzo di un criterio di distinzione eziopatogenetico delle demenze; questo ha permesso di suddividerle in *reversibili*, *vascolari* e *degenerative*, cercando in fase diagnostica di escludere sempre le prime due casistiche prima di passare alla terza.

Le demenze reversibili sono identificate come tutte quelle condizioni neurologiche dementigene ritenute secondarie e causate da una patologia primaria, con conseguente prognosi positiva e reversibile se viene trattata con successo la causa primaria; essa solitamente viene identificata in patologie cerebrali (infezioni da HIV, infiammazioni, tumori)

o cause metaboliche (ipo ed ipertiroidismo, patologie epatiche e renali, grave carenza di particolari vitamine).

Le demenze vascolari rappresentano tutte quelle sindromi irreversibili causate da un ictus ischemico o emorragico di elevata gravità, o in alternativa da una serie diffusa di ictus minori, con conseguente mancanza di corretto afflusso sanguigno al cervello; tale quadro clinico, a differenza di altri tipi di demenza, porta questa tipologia ad essere una causa diretta di morte del paziente e, a livello epidemiologico, risulta in percentuale la seconda forma più diffusa dopo la Malattia di Alzheimer, soprattutto a causa delle diffuse ragioni che possono altamente predisporre un individuo all'insorgenza di un ictus (malattie cardiovascolari, tabagismo, ipertensione, diabete).

Le demenze degenerative rappresentano la classe più riconosciuta nella società poiché contengono al loro interno le forme dementigene più note e diffuse nell'immaginario popolare mondiale; risultano essere tutte quelle condizioni neurologiche non reversibili e non di origine vascolare che rispettano i criteri diagnostici e le caratteristiche del Disturbo Neurocognitivo Maggiore, con un decorso cronico e progressivo, un livello di gravità crescente e, di conseguenza, una prognosi negativa per il paziente affetto. Le cause a monte della neurodegenerazione risiedono in linea generale in un danno alle cellule cerebrali ed ogni tipologia di demenza degenerativa è associata ad una particolare e peculiare tipologia di danno a livello eziologico, in regioni cerebrali specifiche a seconda del caso. Risulta utile ai fini classificativi richiamare la distinzione creata da Kraepelin basata sull'età d'esordio per suddividere tali forme di demenza in: *senili* e *presenili*.

Le demenze senili rappresentano le più classiche forme di demenza degenerativa; con un'età d'esordio collocata tra i 70 e i 75 anni, inglobano per più della metà della loro percentuale la Malattia di Alzheimer a esordio tardivo e diverse forme miste. E' molto importante ricordare come la comunità scientifica sia ampiamente d'accordo sul fatto che esse non siano un

risultato fisiologico dell'invecchiamento, ma che esso possa rappresentare solo un fattore di rischio tra i tanti conosciuti per la loro comparsa. A livello clinico sono caratterizzate da una diffusa atrofia corticale associata alla presenza di placche senili, con conseguente degenerazione neurofibrillare solitamente dapprima nella regione dell'ippocampo e della corteccia temporale, ed in seguito con il coinvolgimento della corteccia associativa; tutto ciò comporta a livello fenomenologico e comportamentale la presenza di diffusi deficit cognitivi a livello globale, anticipati da progressivi disturbi della memoria ed affiancati da episodi di confusione, negligenza verso se stessi e non curanza del pericolo, disturbi dell'umore, disorientamento spazio-temporale e alterazioni dell'affettività. La terapia indicata solitamente è sintomatica ed assistenziale e l'aspettativa di vita del paziente in media si aggira intorno ai 4-5 anni dall'esordio.

Le demenze presenili mantengono clinicamente e fenomenologicamente le stesse caratteristiche delle precedenti, ma si differenziano dalle stesse principalmente per l'età d'esordio, che in media si aggira tra i 50 e i 60 anni (con estremi nei singoli casi per alcune tipologie che toccano i 30-40 anni con esordio già gravoso o sottoforma di Disturbo Neurocognitivo Lieve), e per le cause scatenanti. Proprio la diversità eziologica alla base di tali disturbi ha permesso di classificare le demenze presenili catalogandone le diverse forme e tipologie; di seguito elencate le più rilevanti:

- *Malattia di Alzheimer* (vedasi paragrafo 1.3)
- *Demenza fronto-temporale* (o *Malattia di Pick*): degenerazione e atrofia delle aree fronto-temporali, con esordio medio tra i 50 e i 60 anni e prognosi negativa di circa 7-8 anni. Sintomi peculiari sono rappresentati inizialmente da disturbi della personalità e motorio-comportamentali (apatia, indifferenza, impulsività), per poi proseguire con afasia progressiva primaria. Le cause sono riconducibili a mutazioni genetiche, la maggior parte relative al cromosoma 17q21-22, responsabili di anomalie della proteina tau e della

presenza di corpi di Pick (inclusioni intracellulari filamentose), con conseguente morte neuronale e atrofizzazione delle aree interessate.

- *Demenza a corpi di Lewy*: forma dementigena legata alla presenza di corpi di Lewy nella neocorteccia (aggregati proteici anormali di alfa-sinucleina e ubiquitina sviluppatasi all'interno dei neuroni), con esordio dai 60 anni in poi e prognosi negativa di circa 8 anni. Sintomi tipici sono la fluttuazione dei classici deficit cognitivi delle demenze, non stabili e progressivi nelle prime fasi; allucinazioni visive a contenuto pauroso; sintomi extrapiramidali simil-parkinsoniani (tremori, rigidità assiale, disartria) che fanno la loro comparsa solo in un periodo successivo della malattia; disfunzioni del sistema autonomo e disturbi del sonno.
- *Malattia di Parkinson*: malattia neurodegenerativa legata alla morte di cellule nervose e alla presenza di corpi di Lewy nel tronco dell'encefalo, specificatamente nei nuclei pigmentati della *substantia nigra* e del *locus coeruleus*, con conseguente insufficiente produzione di dopamina da parte di tali centri; l'esordio è approssimato intorno ai 60 anni (con forme ad esordio precoce che possono spaziare dai 20 ai 50 anni di età) e la prognosi negativa può protrarsi anche oltre i 15 anni, grazie alle conoscenze mediche odierne sui trattamenti. I sintomi tipici riguardano in modo precoce le alterazioni del movimento (tremori a riposo, rigidità, bradicinesia e camptocormia), accompagnati dai classici deficit cognitivi delle demenze ed a corollario da disturbi dell'umore (marcata depressione), psichiatrici (allucinazioni a contenuto benigno), del sonno e del sistema nervoso autonomo. Negli ultimi anni la ricerca scientifica sta ponendo l'attenzione su un'eventuale relazione tra tale condizione e la demenza a corpi di Lewy, dati i reciproci aspetti anatomopatologici in comune.
- *Malattia (o Corea) di Huntington*: condizione genetica neurodegenerativa piuttosto rara legata alla mutazione autosomica dominante di uno dei due alleli del gene che codifica la

proteina *huntingtina*; con esordio precoce intorno ai 40-50 anni, la prognosi negativa presenta tempistiche di oltre 20 anni. I sintomi tipici includono iniziali anomalie fisicomotorie (movimenti a scatti, casuali ed incontrollabili), seguiti da sintomi cognitivi (funzioni esecutive e mnemoniche) e psichiatrici progressivi (ansia, depressione, aggressività, appiattimento affettivo), tali da identificare un quadro dementigeno, unito a varie complicanze organiche extra-neurologiche.

- *Malattie da prioni*: rientrano in questa classe tutte quelle condizioni rare, come la *Malattia di Creutzfeldt-Jakob*, causate dalla presenza di prioni nel sistema nervoso (molecole proteiche alterate capaci di modificare a catena le molecole sane e replicarsi), determinando una demenza progressiva fatale. Essendo il prione considerato la forma alterata di una proteina tipica dei mammiferi, la trasmissione può avvenire per via verticale (ereditaria) o orizzontale (contagio) tramite consumazione di carni infette e cannibalismo, superando la barriera tra specie.

### **1.3 La Malattia di Alzheimer**

La Malattia (o Morbo) di Alzheimer è un disturbo neurocognitivo e rappresenta la più comune e diffusa tipologia di demenza degenerativa al mondo, tant'è che si stima che rappresenti il 60-80% delle demenze che colpiscono i soggetti anziani. Con un esordio medio intorno ai 65 anni, che vede un progressivo aumento d'insorgenza in percentuale con l'avanzare dell'età, può presentare anche casi estremamente precoci di manifestazione attorno ai 40-50 anni; difatti è considerata in base a ciò una tipologia di demenza sia senile che presenile, con una manifestazione di tipo sporadico ma, soprattutto per le forme precoci, di tipo familiare legata a precise mutazioni genetiche. La prognosi è negativa, con un'aspettativa media di vita che va dai 4 ai 7 anni dall'insorgenza, più sfavorevole se si tratta di soggetti giovani o di sesso

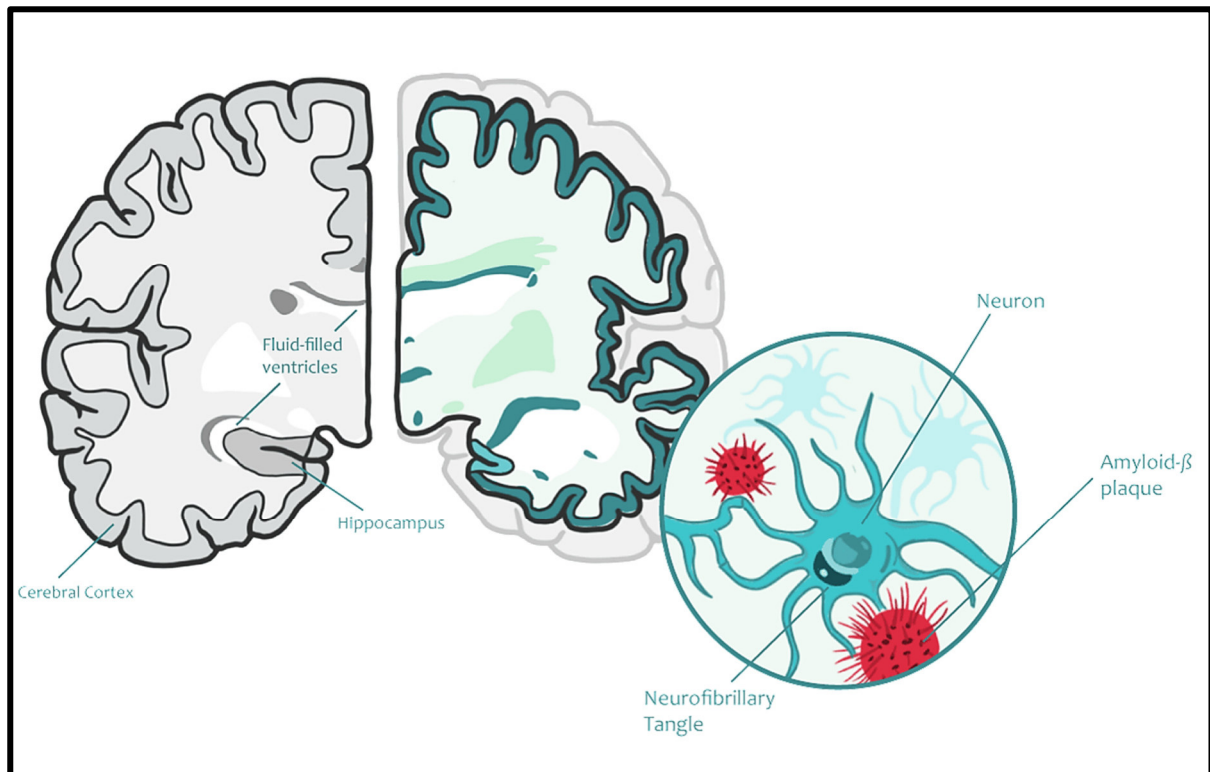
maschile e con delle ristrette percentuali che portano all'esistenza di individui che superano anche i 10-15 anni di sopravvivenza; la maggior parte dei decessi inoltre è legata direttamente alla malattia stessa, causa la grave progressione dei deficit cognitivi, funzionali e neurologici, mentre una diversa porzione di casi risulta correlata alla comparsa di problematiche secondarie di tipo cardiaco, metabolico, respiratorio o dall'insorgenza di patologie comportamentali.

A livello storico il primo caso documentato della malattia risale al 1901, quando lo psichiatra tedesco Alois Alzheimer ebbe in cura una paziente di 51 anni, la signora Auguste Deter, che mostrava chiari sintomi di progressivo decadimento mnemonico e cognitivo. La donna non era in grado di ricordare gli oggetti che le venivano presentati di volta in volta dal medico e nel tempo non riuscì più ad orientarsi dentro casa propria, inoltre presentava un comportamento paranoide nei confronti del marito e delle persone estranee in generale; morì in un ospedale psichiatrico nel 1906, nemmeno 5 anni dopo l'insorgenza della malattia, e l'autopsia effettuata dallo stesso Alzheimer permise di documentare le peculiari alterazioni neurofisiologiche e strutturali della corteccia cerebrale della paziente. Negli anni a venire lo stesso medico tedesco incaricò il neurologo italiano Gaetano Perusini di ricercare dati e informazioni clinico-patologiche su casi simili, ed i risultati di tale lavoro vennero pubblicati da Alzheimer nel 1910, anno chiave per l'identificazione ufficiale della patologia poiché lo psichiatra tedesco Emil Kraepelin la inserì per la prima volta nel suo *Manuale di Psichiatria* con il nome di '*Malattia di Alzheimer*', definizione che fino alla fine degli anni '70 riguardò solamente le forme *early-onset* della malattia (precoci, con esordio al di sotto dei 65 anni) e successivamente venne estesa anche alle forme senili e ad esordio tardivo (65-75 anni e >80-85 anni).

Dal punto di vista neurofisiopatologico, tramite i risultati disponibili in letteratura delle analisi anatomiche post-mortem dei cervelli dei pazienti affetti, la malattia appare caratterizzata a



livello macroscopico da un'estesa atrofia cerebrale e da molteplici lesioni del tessuto che coinvolgono sia la corteccia che le regioni sottocorticali, determinando una restrizione ed una dilatazione rispettivamente dei giri e dei solchi corticali, una riduzione del peso cerebrale ed un'espansione dei ventricoli. A livello microscopico, di estrema rilevanza risulta essere la presenza di due tipologie di materiale biologico, dallo studio delle quali la comunità scientifica ha proposto negli anni le due principali ipotesi eziopatogenetiche del morbo: le *placche amiloidi* e le *matasse neurofibrillari*. Le prime sono delle formazioni extracellulari costituite perifericamente da frammenti assonali e dendritici, mentre centralmente presentano un materiale denso, l'*amiloide*, ovvero il risultato dell'aggregazione dei polipeptidi *beta-amiloidi* con configurazione a foglietto; le seconde sono anomalie del citoscheletro neuronale, in questo caso inclusioni fibrillari formate da coppie di filamenti elicoidali e lineari con configurazione a groviglio, ovvero forme iperfosforilate della *proteina Tau*, legata ai microtubuli; se le matasse sono più osservabili nel corpo cellulare del neurone e nei dendriti prossimali, altre forme di anormalità citoscheletriche possono essere individuate negli assoni, come i filamenti del neuropilo o i neuriti distrofici. Sia le placche che le matasse inoltre non risultano diffuse uniformemente nel cervello dei pazienti affetti, bensì le zone coinvolte, soprattutto al momento della loro comparsa, sembrano essere diverse aree della neocorteccia (soprattutto per le placche) ed il tritico 'corteccia entorinale-ippocampo-nuclei della base' (fortemente legati alle matasse).

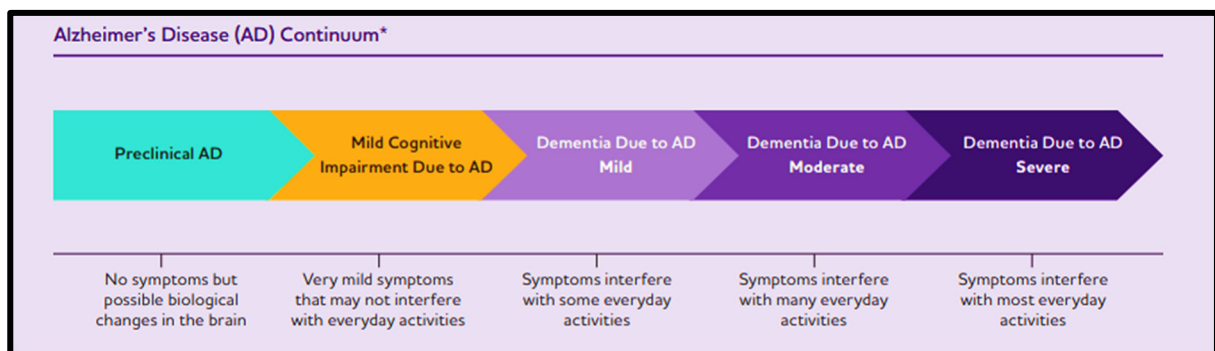


*Figura 1 – Ricostruzione sezione verticale encefalo con differenze anatomiche macroscopiche tra cervello normale e affetto da MA (sinistra); ricostruzione cellula neuronale con placche amiloidi e matasse neurofibrillari (destra).*

Risulta evidente come le anomalie appena descritte possano essere il substrato ottimale per spiegare ed inquadrare in modo efficace i sintomi clinici della patologia, partendo dalla considerazione che la sintomatologia del Morbo di Alzheimer è da intendersi come un continuum di fasi a gravità progressiva. Ancor prima che si manifestino le prime avvisaglie, è possibile che l'individuo attraversi inizialmente una fase asintomatica pre-clinica con la presenza delle alterazioni biologiche sopra descritte, come l'accumulo di amiloide o le prime formazioni a matassa, ma senza esprimere alcun sintomo cognitivo, per periodi di incubazione silente che possono raggiungere anche i 20 anni. Successivamente, i primi segnali che appaiono a livello soprattutto mnemonico possono essere facilmente scambiati con i fisiologici effetti che si manifestano a causa dell'età che avanza o dello stress, ma più il soggetto è giovane e minore dovrebbe essere la superficialità relativamente a tali sintomi da parte delle persone che ruotano attorno alla sua sfera sociale, soprattutto se prolungati nel

tempo; è possibile infatti che si stia sviluppando un Disturbo Neurocognitivo Lieve che, nonostante non impedisca al momento alla persona di svolgere tranquillamente le proprie attività quotidiane, potrebbe evolvere in demenza vera e propria nel tempo. A questo punto, se il morbo si sviluppa concretamente comportando un Disturbo Neurocognitivo Maggiore, è consuetudine che progredisca attraverso un'evoluzione stadiale dei sintomi, iniziando il suo percorso sottoforma di demenza lieve, proseguendo come demenza moderata, per poi divenire in ultima istanza una demenza grave. Nella prima delle tre fasi, pur mantenendo ancora buone capacità di iniziativa e operosità, il sintomo più comune risulta essere un deficit della memoria a breve termine e dell'apprendimento, il quale porta l'individuo ad avere difficoltà nell'immagazzinare nuovi ricordi ed a ricordare oggetti, eventi, appuntamenti con i quali ha avuto a che fare recentemente, portandolo a comportamenti come la ripetizione di azioni già fatte in precedenza, il porre più volte le stesse domande o episodi di smarrimento/dimenticanza di oggetti/eventi; non sorprende a tal proposito come i primi substrati anatomici ad essere coinvolti nella patologia siano l'ippocampo e la corteccia entorinale, centri fondamentali della memoria e del consolidamento dei ricordi. La fase intermedia è solitamente quella dove compaiono in maniera preponderante tutti quei disturbi che influiranno in maniera significativa nella vita del soggetto, poiché oltre ad un'estensione del deficit già preesistente anche alla memoria a lungo termine, fanno la loro comparsa i disturbi delle funzioni esecutive (gestione di attività complesse e la loro pianificazione, capacità decisionali e di giudizio), sensori-motorie, visuo-spaziali e linguistico-verbali (afasia e parafasie, agnosia, agrafia, logoclonia, azioni ripetute in loop), disturbi del comportamento e dell'umore (disorientamento e confusione, irritabilità e aggressività, sbalzi umorali, depressione, incuria personale), deficit mnemonici che adesso includono anche la memoria implicita, episodica e semantica, ma soprattutto scompare gradualmente la consapevolezza del disturbo (anosognosia), con conseguente dipendenza dal caregiver e susseguente isolamento

ed esclusione dagli abituali contesti sociali frequentati; l'estensione dei danni cerebrali in varie zone della neocorteccia come le aree frontali, temporali e parietali sembra alquanto significativa per l'avanzamento di questo quadro clinico. La terza ed ultima fase della malattia prevede un estremo peggioramento di tutte le condizioni appena elencate, tale da richiedere un'assistenza totale e continua all'individuo, che adesso appare totalmente dipendente dagli altri ed incapace di svolgere qualsiasi tipo di attività autonomamente; il deterioramento cognitivo seguente alla grave atrofia cerebrale diffusa fa in modo che spesso nelle fasi terminali il paziente perda totalmente le proprie funzioni prassiche e l'uso della parola, oltre ad una condizione di stanchezza, apatia e perdita del tono muscolare, accompagnati negli ultimi periodi di vita da estrema debolezza del sistema immunitario, con alto rischio di infezioni esterne (polmonite su tutte) e disturbi neurovegetativi (deglutizione, respirazione, pressione e frequenza cardiaca) che faranno sì che avvenga il decesso.



*Figura 2 – Rappresentazione schematica del continuum stadiale e progressivo del Morbo di Alzheimer*

## **1.4 Fattori di rischio e protezione**

Se da un lato sembrano abbastanza chiare e definite le manifestazioni neurofisiopatologiche e sintomatologiche della malattia, lo stesso non si può dire per tutti quei fattori che in un individuo possono aumentare o diminuire il rischio di sviluppare la Malattia di Alzheimer. La loro pluralità ed eterogeneità pone difatti la scienza nella posizione di approfondire il proprio

lavoro di studio e analisi affinché possano essere approfondite, da un lato, tutte quelle componenti già note da anni in letteratura e, dall'altro, ricercare e perseguire nuove strade che amplino sempre più la possibilità di capire cosa concorra all'insorgenza di questa tipologia di demenza e cosa mettere in atto concretamente per proteggersi, almeno in parte, da essa.

### **1.4.1 Fattori costituzionali**

Sicuramente l'età è considerata il fattore di rischio principale, anche se non la causa diretta poiché risulta sempre utile ricordare come la patologia non sia una normale conseguenza dell'invecchiamento; i dati riportati dall'*Alzheimer's Association* nel proprio rapporto annuale ("*Alzheimer's Disease Facts and Figures*", 2023) indicano come negli Stati Uniti il 5% della popolazione tra i 65 ed i 74 anni sia affetta, percentuale che aumenta al 13% per la fascia 75-84 anni e raggiunge il 33% per gli over 85, suggerendo un rischio che raddoppia ogni 5 anni.

La familiarità risulta anche un considerevole fattore da tenere in conto, poiché avere un parente di primo grado affetto da MA aumenta il rischio di circa 4-5 volte nei consanguinei, tramite la trasmissione diretta delle mutazioni genetiche legate alla patologia, con chiara tendenza ad aumentare se i casi in famiglia sono più di uno; tuttavia c'è da specificare che solamente l'1-2% dei casi è presente sottoforma ereditaria e familiare, rendendo suscettibili soprattutto i soggetti più giovani, mentre oltre il 90% risulta essere legato a forme sporadiche della malattia. La genetica, come prevedibile, ha un peso preponderante nelle forme ereditarie, ma è stato studiato come svolga un ruolo anche nelle forme sporadiche; annualmente vengono studiati e scoperti nuovi geni che influiscono (o si pensa possano farlo) sul rischio patologico, ed è soprattutto il gene *APOE* (responsabile della trascrizione dell'*apolipoproteina E*) il più esaminato. Collocato sul *cromosoma 19*, il gene in questione è presente nelle forme alleliche *e2-e3-e4*; ogni individuo eredita una coppia di geni *APOE* alla nascita e la presenza della forma *e4* sembra aumentare di 5 volte il rischio di sviluppare nel

tempo, soprattutto precocemente, forme sporadiche di MA; pericolo che sale di 8-12 volte se tale forma è presente in doppia copia. Altre mutazioni degne di nota riguardano: il gene responsabile della *proteina precursore dell'amiloide* (APP) sul *cromosoma 21*, che con oltre 40 mutazioni descritte determina un'alterazione nell'accumulo della proteina citata a causa dell'errata processazione da parte di enzimi come l'alfa-beta-gamma secretasi; mutazioni sul *cromosoma 14* del gene responsabile della trascrizione della *presenilina 1* (PS1), che determinano spesso l'esordio precoce della MA familiare; mutazioni sul *cromosoma 1* del gene responsabile della trascrizione della *presenilina 2* (PS2), che al contrario sembrano comportare l'insorgenza tardiva della patologia familiare.

Altri fattori di rischio costituzionali da tenere in considerazione risultano essere la presenza nell'individuo di patologie come la depressione, il diabete e l'ipertensione, oltre alla connessione che sembra esserci tra la componente dell'appartenenza al genere femminile e l'obesità, condizione nella quale sembra che fattori ormonali e metabolici possano congiuntamente predisporre in maggior misura alla neurodegenerazione; sembra infatti che tali processi siano accentuati dalla rapida diminuzione degli estrogeni dopo la menopausa, correlata alla riduzione del metabolismo energetico cerebrale e ad altri aspetti metabolici lipidici, glucidici, del colesterolo e dell'obesità, favorendo nel complesso una possibile esacerbazione dei processi neurodegenerativi.

#### **1.4.2 Connessione cuore-testa**

Sicuramente tra i fattori costituzionali acquisisce un'importanza fondamentale la connessione cuore-testa e le corrispettive problematiche cardiovascolari che possono alterarla; questo risulta evidente dal fatto che il cervello, essendo l'organo che consuma più energia e ossigeno ed essendo costituito da uno dei più estesi sistemi di vasi sanguigni del corpo umano, necessita di un corretto pompaggio di sangue da parte del cuore per funzionare

adeguatamente. E' stato osservato come spesso in individui anziani affetti da MA siano presenti in concomitanza anche patologie vascolari, su tutte l'aterosclerosi, la quale comporta un'alterazione della parete interna delle arterie principali che risulteranno ispessite, indurite e ristrette, con conseguente infiammazione delle stesse ed accumulo di sostanze come grassi, colesterolo, calcio e materiale fibrotico (placche aterosclerotiche). Tale patologia, oltre ad essere direttamente legata a conseguenze come ischemie ed ictus, può essere considerata essa stessa un fattore di rischio per l'insorgenza della MA poiché sembra interferire con l'accoppiamento neurovascolare (*NVC – Neurovascular Coupling*), un importantissimo meccanismo omeostatico implicato nel mantenimento di ottimali funzioni cognitive, che regola in maniera efficiente il flusso sanguigno cerebrale: quando un tessuto cerebrale specifico avrà bisogno di più ossigeno o sostanze nutritive verrà prodotta un'iperemia funzionale (aumento del flusso sanguigno) che garantirà il corretto funzionamento del tessuto e dei neuroni attivati in base al fabbisogno energetico situazionale richiesto. La rottura dell'*NVC* potrebbe quindi essere uno dei fattori che concorrono al fenomeno del deterioramento cognitivo precedente all'insorgenza piena della demenza, poiché i conseguenti episodi di ipossia del tessuto cerebrale, prolungati nel tempo, potrebbero interferire significativamente con altri fattori già preesistenti riguardanti l'insorgenza della demenza stessa in quel particolare soggetto. Un suggerimento su questa ipotesi è stato fornito da uno studio (*Shabir et al., 2022*) nel quale è stata indagata l'emodinamica, la funzione neurovascolare e, post-mortem, le eventuali particolarità cerebrali anatomiche nel modello murino prendendo in esame tre modelli sperimentali: con solo aterosclerosi indotta, con sola MA lieve e con una comorbidità mista che presentasse nello stesso animale sia MA che aterosclerosi, il tutto affiancato da una comparazione con un ceppo di controllo senza patologie. Al termine dello studio risulta essere di estremo interesse come, rispetto al modello con sola MA, nel modello misto di comorbidità sia stato rilevato un aumento delle placche

beta-amiloidi ippocampali del 300% (3 volte superiore), il che potrebbe suggerire come l'aterosclerosi possa fungere da fattore esacerbante relativamente alla patologia dementigena. In seconda battuta un altro risultato interessante pervenuto dallo studio sopra citato riguarda il fenomeno della depolarizzazione corticale propagata (*CSD – Cortical Spreading Depression*), ovvero brusche onde di depolarizzazione dei gradienti di ioni della membrana neuronale in seguito ad una lesione cerebrale acuta, che si propagano nella materia grigia provocando depressione diffusa dell'attività neuronale e cambiamenti emodinamici che comportano per un certo lasso di tempo perfusione ridotta ai tessuti interessati, sfociando potenzialmente in edemi ed ischemie; nello studio riportato la lesione acuta è stato ipotizzato fosse dovuta all'inserimento di un microelettrodo nel cervello dei topi sperimentali, anche se l'equipe ha dichiarato che ciò non è stato del tutto chiaro. Normalmente la CSD non si verifica nel tessuto cerebrale sano, piuttosto è presente in soggetti fortemente emicranici, epilettici ed ischemici. E' stato osservato come nei topi di controllo senza patologie, la CSD in seguito all'impiantamento dell'elettrodo abbia provocato effetti minimi e ci sia stato un recupero emodinamico con risanamento dell'accoppiamento neurovascolare dopo poco tempo; al contrario, nei topi con patologie sia singole che miste, la CSD ha causato effetti più severi, con un recupero emodinamico molto limitato e delle riduzioni importanti del volume sanguigno, di ossiemoglobina e deossiemoglobina, indici della presenza di ipossia ed ischemia; inoltre tali modificazioni ritornano al livello basale molto dopo rispetto ai topi di controllo, indicando un recupero molto più lento nei topi con patologie. Essendo la CSD un elemento importante per la neurodegenerazione post-lesione, questo studio potrebbe suggerire nuove frontiere di approfondimento relativamente al fatto che essa potrebbe essere il collegamento neuropatologico tra fenomeni lesivi acuti come l'emicrania o l'ictus, le malattie cardiovascolari e il Morbo di Alzheimer, ipotizzando come soggetti vulnerabili alle prime due manifestazioni possano essere maggiormente predisposti a tutte quelle conseguenze che



concorrerebbero, tra le altre cose, alla demenza, con la CSD come meccanismo comune sottostante.

### **1.4.3 La Riserva Cognitiva**

Strettamente legate a quelle costituzionali, è importante riportare anche tutte quelle variabili mutevoli e modificabili da parte del soggetto che possono comportare un rischio o, specularmente, fornire un'azione preventiva e protettiva relativamente all'insorgenza o al repentino progredire della malattia, quali fattori ambientali, abitudini alimentari e relative allo stile di vita dell'individuo. Sicuramente delle sane abitudini che escludono il fumo (fattore di rischio per l'Alzheimer) e promuovono pratiche come l'esercizio fisico, la socialità e il perseguimento di attività cognitive ed intellettuali risultano essere fortemente protettive nei confronti sia della comparsa che della progressione della patologia. L'attività fisica porta dei benefici diretti al tessuto cerebrale, garantendo il corretto afflusso di sangue ed ossigeno al cervello, così come le relazioni sociali sembrano mantenere attive e protette le connessioni neuronali; tutto ciò, se unito allo svolgimento di attività cognitivamente impegnative, come la lettura, la scrittura, la musica e l'uso di strumenti musicali, l'apprendimento di nuove lingue, le tecniche di meditazione e di riduzione dello stress, la risoluzione e lo svolgimento di giochi enigmistici e cooperativi, va a confluire nella teoria della riserva cognitiva (*CR – Cognitive Reserve*). Quest'ultima sembra essere incrementata da fattori come la scolarità, il tipo professione esercitata e lo stile di vita con tutte le varie attività svolte dall'individuo, ed è da considerare come un bagaglio di scorta in continuo riempimento che risulterà utile nel momento in cui il cervello dovesse far fronte ad un danno neuropatologico, determinando il livello di resilienza dello stesso tramite il reclutamento di strategie cognitive alternative e l'ottimizzazione efficiente delle risorse utilizzate in relazione alle zone danneggiate. Sembra

che soggetti con una maggior CR risultino più protetti relativamente allo sviluppo della MA, presentando, nel caso in cui insorga, un punto di flessione del declino cognitivo più tardivo rispetto ad individui con bassa CR, anche se quest'ultimi, nelle fasi più avanzate della malattia, mostrano una progressione meno rapida rispetto ai primi. Questo fenomeno curioso è stato analizzato da uno studio (*Serra et al., 2017*) di neuroimaging relativamente ai network funzionali implicati nella CR di soggetti con deterioramento cognitivo lieve e MA; è stato osservato come i soggetti MCI con una maggiore CR presentavano un incremento delle connessioni frontoparietali rispetto ai soggetti con MA, nei quali tale incremento non era presente, mostrando quindi come il livello di CR possa avere un impatto sulle fasi iniziali ed il rallentamento d'esordio della MA (alta CR → MCI / bassa CR → MA), ma lo stesso abbia un'influenza marginale nelle fasi più avanzate della demenza (alta CR → rapido declino anche se più tardivo / bassa CR → declino meno rapido anche se più precoce).

#### **1.4.4 Trauma Cranico**

Tra le altre abitudini sulle quali porre attenzione relative allo stile di vita di un individuo, risulta essere di particolare interesse la recente ipotesi di connessione tra il trauma cranico (o lesione cerebrale traumatica) e la demenza/MA. Solitamente esso è causato da eventi imprevedibili e/o accidentali, come una caduta, l'impatto con un oggetto o un incidente, che spesso risultano essere legati ad un trauma di gravità medio-alta, con sintomatologie seguenti che variano dai cambiamenti cognitivi duraturi, alla compromissione dell'apprendimento di nuove informazioni o di abilità cognitive quali l'attenzione, il giudizio, l'organizzazione e la pianificazione, che nel corso del tempo possono sfociare in una demenza, con un rischio d'insorgenza di 2-3 volte superiore per soggetti con una storia di trauma cranico moderato e di 4-5 volte maggiore per quelli con trauma cranico grave rispetto ad individui non-traumatici. Eppure la comunità scientifica sembra aver osservato che anche traumi cranici di lieve entità,

ma occorsi ciclicamente e regolarmente nel corso del tempo, potrebbero generare o esacerbare danni cerebrali a lungo termine; di conseguenza l'attenzione è stata posta su tutti quegli atleti che praticano sport di contatto, pugilato e calcio su tutti. Recentemente al riguardo uno studio (*Mackay et al., 2019*) ha fatto da apripista a lavori futuri che potranno sempre più puntare a salvaguardare la salute di queste categorie di atleti; il lavoro sopra citato ha comparato le differenze di mortalità per malattie neurodegenerative, compresa la MA, tra ex calciatori professionisti scozzesi e soggetti adulti di controllo appartenenti alla popolazione generale scozzese. I risultati, che necessitano sicuramente ancora di ulteriori studi prospettici, hanno suggerito che fino ai 70 anni la mortalità per tutte le cause era inferiore tra gli ex calciatori rispetto ai controlli, ma successivamente a quell'età la mortalità per malattie neurodegenerative risultava più alta nel gruppo di ex atleti piuttosto che nei controlli, specificando anche un numero superiore di farmaci legati alla demenza prescritti agli ex calciatori rispetto ai controlli. Questo studio, essendo stato finanziato dalla Federazione Calcistica Inglese (*FA – Football Association*) e dalla *Professional Footballers Association (PFA)*, ha contribuito a dettare dalla stagione 2021-2022 delle linee guida ufficiali, valide per tutti i calciatori professionisti affiliati alla Federazione, che non permettono più di 10 colpi di testa al pallone durante gli allenamenti settimanali di squadra, in attesa di ulteriori sviluppi scientifici sull'argomento e in un continuum di lavoro preventivo sull'insorgenza delle demenze tra gli sportivi.

#### **1.4.5 Alimentazione**

Tra le variabili inerenti alle abitudini degli individui, un ruolo di prim'ordine non può che essere ricoperto dal cibo che viene consumato giornalmente e dalla sua qualità, tenendo in considerazione le sostanze nutritive sottostanti che vengono assorbite dal corpo umano. La comunità scientifica è ampiamente d'accordo sui grandi benefici protettivi contro la MA e le

demenze derivati dal perseguimento della dieta mediterranea o della dieta DASH (*Dietary Approaches to Stop Hypertension*), che permettono di puntare sul consumo di alimenti come frutta, verdura, latte, cereali, pesce, frutta secca, oli vegetali e carni bianche, e di conseguenza alla riduzione del consumo di carni rosse, grassi, zuccheri e dolci. E' stato studiato infatti come l'eccesso di carboidrati (così come cibi ad alto indice glicemico ed il diabete di tipo II) e lipidi nella dieta possa essere un fattore predisponente allo sviluppo della MA. Sul primo fattore sono stati di fondamentale importanza i lavori di Siegfried Hoyer tra la metà degli anni '80 e l'inizio degli anni 2000; a lui si deve infatti il concetto di insulino-resistenza nella MA e dell'ipotesi di sviluppo della patologia in modo sporadico legata alla condizione di deficienza cerebrometabolica, dalla quale derivano deficit nel metabolismo ossidativo del glucosio, con conseguente effetto amplificato dei glucocorticoidi nel cervello. Il deficit insulinico e lo stress glucidico, di conseguenza, sarebbero implicati nello stress ossidativo di base, con conseguenti alterazioni della connettività e della sinaptogenesi, una ridotta plasticità cerebrale e favorendo la base per l'insorgenza della MA sporadica. Secondariamente, sull'eccesso lipidico invece sono stati chiamati in causa gli alti livelli di colesterolo nel sangue che permetterebbero l'incremento quantitativo di beta-amiloide, soprattutto in soggetti predisposti geneticamente portatori dell'allele *e4* dell'apolipoproteina E, e impedirebbero la sua rimozione con conseguente aggregazione in placche sulle membrane cellulari, favorendo la creazione di pori in grado di perturbare l'omeostasi del calcio, con conseguenti danni potenzialmente in grado di dar avvio alla cascata neurotossica tipica della MA.

#### **1.4.6 Patogeni ambientali**

In ultimo esame, lungo il percorso di questo sottocapitolo dedicato a tutti quei fattori di rischio e prevenzione sia associati che in cerca di ulteriori conferme e approfondimenti, risulta di attuale importanza prendere in esame l'eventuale impatto che agenti patogeni infettivi

(come batteri e virus) possano avere sull'insorgenza della MA, consci che l'ipotesi eziologica infettiva della patologia dementigena trattata è ancora profondamente sotto esame da parte della comunità scientifica. Un interessante spunto di approfondimento al riguardo è stato fornito da un recente studio (*Chacko et al., 2022*) effettuato sul modello murino circa la possibilità che il patogeno del tratto respiratorio '*Chlamydia pneumoniae*' potesse infettare il sistema nervoso centrale e contribuire all'insorgenza della MA. E' stato documentato come il batterio inoculato nel topo per via intranasale sia riuscito ad infettare i nervi olfattivi e trigeminali ed attraverso essi, nel tempo record di 24-72 ore, sia stato in grado di entrare all'interno del SNC; dai 7 ai 28 giorni successivi è stato anche riscontrato un aumento significativo di depositi di beta-amiloide adiacenti alle zone interne di inoculazione del patogeno. Normalmente la beta-amiloide è un peptide antimicrobico rilasciato dalle cellule neurali in risposta ad agenti infettivi, quindi non dovrebbe sorprendere la sua presenza in seguito ad una normale risposta immunitaria, ma potrebbe comunque risultare un problema nel momento in cui dopo tale risposta i depositi non venissero eliminati correttamente da parte della glia fagocitaria. E' stato rilevato inoltre che l'infezione indotta ha portato alla disregolazione di alcuni elementi-chiave coinvolti nella patogenesi della MA fino ad 1 mese dopo, innescando cambiamenti genetici e molecolari a lungo termine, fenomeni neuroinfiammatori e neurotossici a catena (tipici dello stato silente della patologia, precedente al massiccio deposito di beta-amiloide) che si alimentavano in modo circolare, oltre alla sottoregolazione di particolari proteine responsabili della protezione delle cellule da danni e stress ossidativi. Considerando che altri studi precedenti, effettuati sull'analisi del cervello post-mortem in pazienti umani con demenza e MA, anche attraverso immunoistochimica, hanno mostrato la presenza di DNA del batterio sopracitato nel 80-90% degli analizzati affetti, a fronte della sola percentuale oscillante tra il 5 ed il 10% nei controlli non affetti, sembrano esserci tutte le carte in regola per approfondire negli anni a venire il ruolo

potenzialmente devastante che determinati agenti patogeni potrebbero svolgere nella patogenesi ed esacerbazione della MA, soprattutto per una società che recentemente ha dovuto lottare con un virus su scala mondiale (COVID-19), i cui effetti di questo tipo potrebbero non essere ancora noti per ovvie tempistiche ancora troppo precoci per valutarne gli effetti a lungo termine.

## 2

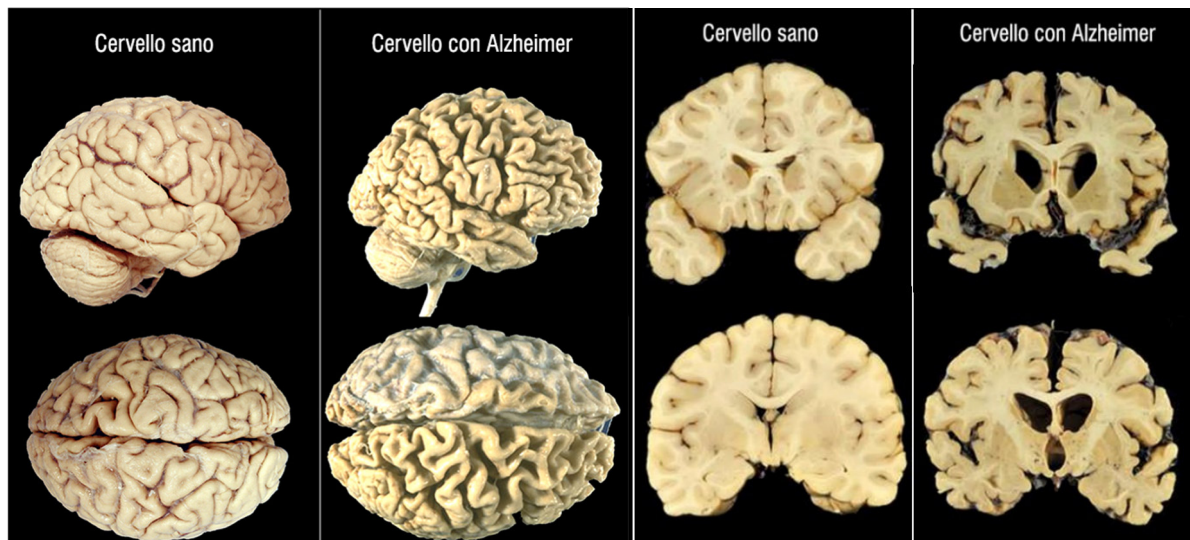
### *DIAGNOSI E CLINICA DEL MORBO DI ALZHEIMER*

#### **2.1 La Diagnosi di MA**

Più percorriamo a ritroso gli anni e più appare chiaro come inizialmente diagnosticare correttamente e con precisione il Morbo di Alzheimer sia stato abbastanza complesso. Fino a quando la ricerca in ambito biologico e genetico non ha offerto una comprensione esaustiva ed approfondita della malattia, professionalmente ci si è mossi spesso nel campo del dubbio, non riuscendo a capire con certezza se si avesse di fronte una patologia a sé stante o se quest'ultima fosse un'estremizzazione del normale processo di invecchiamento. Tornando ad oggi apprendiamo con estremo interesse come negli ultimi anni il campo scientifico abbia migliorato notevolmente la situazione, sia per l'aumento delle conoscenze mediche al riguardo, sia per il netto miglioramento dei protocolli di indagine standardizzati e dei relativi strumenti innovativi implementati come fondamentale supporto alla diagnosi, anche precoce. Relativamente a ciò, hanno acquisito un ruolo di prim'ordine il campo della neuropsicologia e le tecniche di neuroimaging, capaci di arricchire ed allargare notevolmente le indagini sulla MA riuscendo a focalizzare l'attenzione sui deficit cognitivo-comportamentali, con l'utilizzo di specifici test neuropsicologici, e sull'analisi dei biomarcatori, indicatori biologici strettamente correlati alla patologia in esame.

Le evoluzioni qualitative appena accennate sulla diagnosi di MA hanno una forte valenza storica sull'argomento, poiché sottolineano i passi avanti che sono stati fatti per caratterizzare in maniera sempre più precisa questa tipologia di demenza; è di fondamentale importanza in ogni caso riportare come la diagnosi in questo campo, tempo addietro, sia sempre stata probabilistica, rilevando da essa un disturbo neurocognitivo lieve/maggiore

*probabilmente/possibilmente* derivato dal Morbo di Alzheimer, il che comportava che la diagnosi clinica definitiva poteva essere confermata solo ed esclusivamente dall'analisi istologica del tessuto cerebrale post-mortem, come eloquentemente mostrato delle immagini sottostanti.



*Figura 3 – Comparazione esterna (a sinistra) ed interna (a destra) tra tessuto cerebrale sano ed affetto da MA, osservato dai punti di vista laterale, superiore e da una sezione frontale.*

Oggi si può essere sicuramente ben più certi della diagnosi, essendo questa basata sui deficit cognitivi e sui biomarcatori che forniscono ben più che una semplice connessione con la patologia dementigena. Al riguardo, i punti di partenza per gli specialisti del settore sono stati nel passato e saranno sempre in futuro, quando si ha davanti una possibile diagnosi di MA, l'anamnesi e l'esame obiettivo, nonché la storia completa del soggetto. E' di fondamentale importanza infatti avere a disposizione un resoconto medico esaustivo sia personale (riguardante la presenza o meno di altre patologie già diagnosticate, l'assunzione in corso di terapie farmacologiche, la storia psichiatrica e dei cambiamenti cognitivo-comportamentali), che dei familiari del paziente, soprattutto i più strettamente imparentati, in modo da avere un quadro completo formato da importanti indizi circa la diffusione genetica in famiglia di determinate patologie, che potrebbero far scattare dei campanelli d'allarme da attenzionare



ulteriormente in modo specifico. A tutto ciò va aggiunto un esame fisico dei parametri di salute generale (pressione, auscultazione di cuore e polmoni, esami del sangue e delle urine), sulle abitudini personali (alimentazione e dieta, uso di alcool e fumo, ecc..) ed un esame sia neurologico, con l'aiuto anche delle neuroimmagini (per escludere casistiche diverse come ictus, tumori cerebrali o altre condizione neurologiche che potrebbero influenzare il pensiero e la memoria, andando ad analizzare anche elementi come la coordinazione dei movimenti e i riflessi, il tono e la forza muscolare, la capacità discorsiva), che psichiatrico (per escludere patologie quali la depressione o altri disturbi dell'umore che potrebbero interferire o sovrapporsi all'eventuale diagnosi di demenza e MA); questo viene fatto sia per avere un dossier completo incentrato sulla persona, che per escludere da subito eventuali altre problematiche mediche che possono dare dei sintomi simili alla demenza, ma che invece hanno a che fare con tutt'altro e quindi reversibili e trattabili diversamente (carezza di sostanze, abitudini errate, altre patologie trasmesse in maniera ereditaria o sopravvenute sporadicamente, ecc..).

Una volta avuto un quadro completo di questo tipo, acquisiscono un ruolo cardine i criteri diagnostici ufficiali a disposizione dei professionisti del settore, i quali sono andati incontro a modifiche anche molto importanti di pari passo con l'avanzamento della ricerca. Inizialmente nel 1980 il DSM-III prevedeva due fasi nel processo diagnostico della MA, che avveniva in maniera abbastanza aspecifica e per esclusione: anzitutto era necessario diagnosticare la presenza di demenza a livello generale nel paziente, intesa come "perdita di capacità intellettuali di gravità sufficiente ad interferire con il funzionamento lavorativo e sociale", ponendo l'attenzione sull'eventuale presenza di deficit mnestici ed almeno uno tra deficit di pensiero astratto, di giudizio, delle funzioni superiori (afasia, aprassia, agnosia) e cambiamenti della personalità o dello stato di coscienza come elementi cardine, accompagnati dalla presenza esplicita di un fattore organico responsabile o in maniera ipotetica; la seconda

fase a questo punto prevedeva una diagnosi differenziale, andando ad escludere tutti gli altri tipi di demenze secondarie in modo che potesse, nell'eventualità, rimanere come sola ipotesi plausibile la demenza degenerativa primaria. Una svolta fondamentale è avvenuta nel 1984, anno nel quale il progredire della ricerca scientifica ha conferito alla diagnosi di MA una specificità propria; questo è stato possibile grazie alla stesura dei primi criteri diagnostici specificatamente dedicati alla MA da parte di un'equipe di neuropsicologi del *National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke* (NINCDS) e dell'*Alzheimer's Disease and Related Disorders Association* (ADRDA). Acquisiscono così sempre più importanza i test neuropsicologici di riferimento, che diventano un supporto all'esame clinico descritto in precedenza, per la valutazione degli 8 domini più comunemente compromessi dalla patologia, che saranno mantenuti come punti cardine fino ad oggi: memoria, linguaggio, attenzione, percezione, abilità prassico-costruttive, orientamento, problem solving, funzionalità sociali e strumentali nella vita quotidiana. Tali test passeranno dall'essere un supporto opzionale e consigliato, ad essere necessari obbligatoriamente ai fini diagnostici agli inizi degli anni 2000, con l'avvento del concetto di MCI (*Mild Cognitive Impairment* – Deficit Cognitivo Lieve), che per essere definito necessiterà di una valutazione obiettiva del deficit di memoria e, negli anni successivi, in tutti gli altri domini cognitivi tramite dei test standardizzati con parametri psicometrici e normativi oggettivi in riferimento alle diverse età dei pazienti. Questo processo, iniziato ai tempi con l'introduzione dell'MCI, ha trovato pieno compimento nell'ultimo decennio con una revisione completa dei criteri diagnostici per la MA, sulla base delle nuove conoscenze nel campo delle neuroscienze; i due set diagnostici tutt'oggi disponibili infatti condividono la caratteristica di poter porre l'attenzione specificatamente sulla diagnosi di Malattia di Alzheimer, nettamente separata nei criteri di individuazione rispetto alle altre tipologie di demenza e che quindi acquisisce una propria categoria diagnostica specifica. Infine, l'*International Working Group* nel 2007 –

2010 – 2014 e il *National Institute on Aging-Alzheimer's Association* (NIA-AA) nel 2011 hanno contribuito alla straordinaria ultima novità che ha permesso di basare il processo diagnostico sulla rilevazione di marcatori e parametri biologici da poter misurare *in vivo*, i biomarcatori. Grazie difatti all'utilizzo delle tecniche di imaging biomedico, in particolare le neuroimmagini, risulta possibile effettuare questo tipo di indagini andando ad agire non solo nella fase acuta e conclamata della malattia, ma anche durante le fasi prodromiche della patologia, permettendo quindi un lavoro più efficace sulla prevenzione e predizione della MA nelle sue fasi ancora più silenti, riuscendo a cogliere gli indizi clinici ancora aspecifici ma probabilmente predittori di tale problematica.

Quindi tirando le somme, oggi nel 2023 gli elementi utili alla diagnosi di MA sono notevolmente aumentati in quantità e qualità e risulta utile, ai fini esplicativi e dopo aver riportato la loro storia, fare un quadro schematico dei criteri diagnostici condivisi dalla comunità scientifica. Il DSM-5 al riguardo presenta 4 condizioni da soddisfare per poter ipotizzare come plausibile la diagnosi di MA:

- **Cluster A** → sono soddisfatti i criteri diagnostici per la presenza nel paziente di un DNC (Disturbo Neurocognitivo Lieve o Maggiore).
- **Cluster B** → è presente nel paziente una compromissione ad esordio insidioso ed a progressione graduale in uno o più domini cognitivi tra: memoria, linguaggio, attenzione complessa, funzioni esecutive, apprendimento, funzioni percettivo-motorie, cognizione sociale. E' necessario che per il DNC Maggiore siano presenti deficit in almeno 2 domini tra quelli elencati e che l'entità di tale compromissione sia, a livello psicométrico, superiore alle 2 deviazioni standard rispetto al DNC Lieve, che invece è soddisfatto anche solo dalla presenza di deficit in un solo dominio e con una quantificazione sotto le 2 deviazioni standard.

- **Cluster C** → in caso di presenza di DNC Maggiore, la *probabile* Malattia di Alzheimer viene diagnosticata se è presente almeno uno dei seguenti criteri:

1. Evidenza da test genetici o dalla storia familiare di una mutazione genetica che causa MA

2. Sono presenti tutti e tre i seguenti elementi:

A. Chiara evidenza di declino mnestico e dell'apprendimento e di almeno un altro dominio cognitivo (basandosi su anamnesi e test neuropsicologici)

B. Declino costante, progressivo e graduale delle funzioni cognitive

C. Assenza di altre malattie neurodegenerative o condizioni neurologiche che possano contribuire al declino cognitivo.

In caso di presenza di DNC Lieve la *probabile* Malattia di Alzheimer viene diagnosticata esattamente come nel caso precedente, ma basta che la chiara evidenza di declino cognitivo sia circoscritta solo al dominio della memoria e dell'apprendimento. Nel caso in cui uno dei due criteri del Cluster C non sia rispettato, è più corretto indicare la *possibile* Malattia di Alzheimer come diagnosi.

- **Cluster D**: i disturbi ed i deficit presenti non sono meglio spiegati da altra malattia cerebrovascolare o neurodegenerativa, da effetti derivanti da abuso di sostanze o da altro disturbo mentale, neurologico o sistemico.

E' possibile fare affidamento anche ai criteri diagnostici forniti dal già citato International Working Group, revisione IWG-2 del 2014, che pongono l'attenzione sulla presenza di uno specifico fenotipo clinico derivante dalle performances nei test neuropsicologici (Sezione A) e sulle evidenze *in vivo* fornite dall'analisi di alcuni biomarcatori (Sezione B), elementi sui quali verrà posta particolare attenzione nei sottocapitoli successivi. Di seguito la suddivisione dettagliata di tali criteri:

- **Sezione A** → Fenotipo clinico specifico: presenza di un precoce e significativo deficit di memoria episodica (isolato o assieme ad altre modificazioni cognitive comportamentali indicative per DNC o sindrome demenziale) che comprende le seguenti caratteristiche → Graduale e progressivo mutamento della funzione mnemonica riportato dal paziente o da un informatore da più di 6 mesi – Evidenza obiettiva di una sindrome amnesica di tipo ippocampale (che rappresenta un quadro specifico di deficit di memoria centrale nella fase sintomatica della malattia, caratterizzato da mancata sensibilità alle procedure di facilitazione della rievocazione), basata su una prestazione significativamente compromessa in un test di memoria episodica specifico per MA.
- **Sezione B** → Evidenza *in vivo* di patologia MA: Diminuita beta-amiloide 1-42 insieme ad elevate T-tau o P-tau nel liquor cerebrospinale – Aumentata ritenzione del tracciante alla PET amiloide – Presenza di mutazione per MA autosomica dominante (in PSEN1 [*Presenilina-1*], PSEN2 [*Presenilina-2*] o APP [*Amyloid Precursor Protein*]).

### **2.1.1 Forme cliniche atipiche di MA**

La descrizione fatta finora di MA rispecchia perlopiù un modello classico della patologia, le cui classificazioni diagnostiche pongono l'attenzione su un fattore centrale cardine quale il deficit di memoria, con danno neuropatologico a carico delle regioni temporo-mediali. La ricerca e la letteratura scientifica però riportano come questa non sia affatto l'unica configurazione possibile, ma che ne esistano ben altre meglio conosciute come forme atipiche. Già attenzionate e studiate negli ultimi 40 anni, esse si presentano come varianti fenotipiche dal modello standard non caratterizzate all'esordio da un deficit mnemonico, non riconducibili a nessun'altra tipologia di demenza tramite diagnosi differenziale ma pur sempre contrassegnate da un complesso neuropatologico tipico della MA (come ad esempio la

presenza tipica di grovigli neurofibrillari ma senza coinvolgimento dell'ippocampo, bensì distribuiti a livello neocorticale o temporo-limbico). In base alle loro caratteristiche cliniche d'esordio è stata fatta una distinzione tra esse e di seguito sono descritte più nel dettaglio le principali:

- *Afasia Primaria Progressiva (PPA)*: molto difficili da diagnosticare per la loro marcata sovrapposizione con altre forme di degenerazione ad esordio linguistico, le afasie progressive presentano un rapido aggravarsi dei disturbi del linguaggio, con compromissione in almeno una delle componenti tra morfologia, sintassi, semantica, fonologia, denominazione, lettura, scrittura e ripetizione; in questa casistica però tali deficit sono da rimandare alla presenza di una malattia neurodegenerativa, il cui sintomo (l'esordio linguistico) deve rimanere isolato e non riguardare altri domini cognitivi per almeno 2 anni, per essere diagnosticata. Nel corso degli anni ne sono stati classificati 3 sottotipi, rappresentati dalla variante agrammatica (*PPAag* – nella quale si osserva eloquio ed articolazione sintattica difficoltosi, con produzione spesso colma di termini informativi ma comprensione problematica di frasi grammaticalmente complesse), dalla variante semantica (*PPAvs* – nella quale nonostante siano mantenuti un normale speech rate di produzione di parole e una corretta ripetizione, risultano compromessi la comprensione e la denominazione di parole e oggetti/persone), e dalla variante logopenica (*PPAvl* – nella quale è mantenuta la comprensione ma è presente eloquio intervallato da pause anomiche sia quando tenta di denominare qualcosa, che durante una normale conversazione, con usuale ricorso a giri di parole per cercare di compensare l'anomia). Dall'analisi del tessuto cerebrale post-mortem di pazienti affetti da queste varianti, se per le prime due vi era una minoranza di compresenza delle caratteristiche neuropatologiche di MA, per la variante logopenica nel 30-40% dei casi era presente tale quadro nelle analisi dopo il decesso. Studi approfonditi hanno individuato nei pazienti

affetti da PPAv1 come la compromissione cardine fosse a carico della memoria di lavoro fonologica, con conseguente deficit di processazione dell'output fonologico che andrebbe a determinare gli errori fonologici nella produzione; tutto ciò è stato correlato anche alla compresenza di patologia amiloidea misurata con la PET in questi pazienti, il tutto espresso dal fatto che col progredire del tempo gli affetti da PPAv1 tendono ad assumere, dai 2 agli 8 anni di distanza dalla diagnosi, caratteristiche cliniche di declino cognitivo in altri domini oltre che in quello linguistico, come nella MA.

- *Atrofia Corticale Posteriore (ACP)*: questa variante è stata costantemente associata alla compresenza di patologia amiloidea e coinvolge esclusivamente le regioni della corteccia situate posteriormente alla scissura di Rolando, determinando quadri neuropsicologici eterogenei da persona a persona, in base alle aree specifiche coinvolte; in linea generale i sintomi tipici riportati sono deficit visuo-spaziali progressivi marcati e disturbi visivi complessi (atassia ottica, simultagnosia, agnosia visiva), in assenza di patologie oculari e proporzionalmente superiori in quanto a presenza rispetto ai deficit mnesici e verbali. I sottotipi individuati sono principalmente 2: la sindrome biparietale (dove rimangono intatte le funzioni percettive di base che garantiscono la lettura o il riconoscimento degli elementi, a discapito delle abilità grafiche, visuo-spaziali e prassiche) e la sindrome occipitotemporale (dove la fanno da padrone i deficit visuo-spaziali e percettivi come alessia, agnosia percettiva, prosopagnosia, simultagnosia, achinetopsia). In questa variante i disturbi mnesici e del linguaggio sembrano apparire da 1 a 3 anni successivamente alla diagnosi, ma senza la presenza di disturbi comportamentali.
- *Variante Frontale*: questa tipologia raggruppa la ridotta e rara percentuale di pazienti affetti da MA che hanno però riportato un quadro clinico e neuropatologico totalmente legato a deficit comportamentali di tipo frontale (disinibizione, apatia, compromessa competenza sociale). Nonostante siano state individuate alcune caratteristiche legate alla

MA, risulta ad oggi ancora molto complesso distinguerle in modo differenziale dalla demenza frontotemporale, con la quale presenta diverse sovrapposizioni.

- *Sindrome Corticobasale (CBS)*: in questa variante circa la metà dei casi è reindirizzabile a livello neuropatologico al pattern di MA, mentre il resto è legato a degenerazioni differenziali come quelle riguardante la proteina tau, la demenza frontotemporale e quella a Corpi di Lewy. Nel 50% di nostro interesse a livello sintomatologico sono presenti sia disturbi motori e sensoriali (sintomi extrapiramidali, mioclonia) che deficit cognitivi con coinvolgimento della neocorteccia (sindrome dell'arto alieno, eminegligenza, deficit visuo-spaziali, prassici e del linguaggio), con quest'ultimi, rispetto alle altre varianti, che fanno la loro comparsa assieme ai sintomi mnesici molto precocemente ed in maniera più evidente ed eterogenea.
- *Disfunzione focale del lobo temporale (TLD)*: questa variante raggruppa quei quadri sindromici denominati PART (*Primary Age Related Tauopathy*), a causa del basso carico amiloideo riscontrato nelle analisi dei tessuti cerebrali post-mortem; la patologia neurofibrillare è piuttosto riscontrata nelle regioni temporomesiali ed inferotemporali, a dispetto della MA nella quale si osserva a carico della corteccia temporoparietale. Questo determina pazienti che mostrano un deficit marcato nel dominio della memoria semantica ed episodica, con le funzioni esecutive e visuo-spaziali risparmiate ed un peggioramento della patologia più lento e meno progressivo.

## **2.2 Deficit cognitivi e test neuropsicologici**

Come già anticipato precedentemente, oggi la valutazione neuropsicologica dei pazienti affetti da Malattia di Alzheimer ricopre un ruolo fondamentale nella diagnosi della stessa, sia perché fornisce una conferma oggettiva dei sintomi, sia perché permette ai professionisti di



effettuare una corretta diagnosi differenziale che consente un'identificazione più precisa e rigorosa della malattia, ma soprattutto per la possibilità di controllare l'evoluzione progressiva della patologia nel tempo, garantendo un piano di follow-up costante e rimodulando di volta in volta la corretta terapia da somministrare al paziente in base agli aggiornamenti rilevati sulla sua condizione medica.

Nella pratica clinica è possibile identificare 4 macro domini cognitivi che vengono indagati durante una valutazione neuropsicologica, ognuno contenente i rispettivi disturbi neuropsicologici ed i test standardizzati correlati: memoria episodica, memoria semantica e linguaggio, funzioni esecutive, abilità visuo-spaziali.

### **2.2.1 Memoria episodica**

Il primo dominio riguardante la *memoria episodica* risulta essere sicuramente il più attenzionato inizialmente, poiché i disturbi mnesici rappresentano un aspetto patognomico fondamentale nella MA ed è la componente più spesso compromessa all'esordio, a causa del danno neuropatologico a carico dell'ippocampo e della corteccia entorinale. Problematiche di questo genere vengono tradotte a livello clinico con la difficoltà o impossibilità da parte del paziente di ricordare gli avvenimenti della vita quotidiana, nonché con un deficit nella curva di apprendimento di nuovo materiale presentato, che risulta appiattita come nel caso della presentazione ripetuta di liste di parole. I test neuropsicologici di riferimento utili da citare in questo caso sono sicuramente il *California verbal learning test* (CVLT) ed il *test delle 15 parole di Rey* (RAVLT).

Il CVLT prevede che lo sperimentatore legga ad alta voce un elenco di 16 nomi (Lista A) estratti da 4 categorie semantiche (strumenti, frutta, verdura, spezie), mantenendo fisso l'ordine di lettura e con un intervallo di 1 secondo tra i nomi, il tutto ripetuto per 5 prove di apprendimento. Dopo ogni prova, viene chiesto al soggetto di ricordare quante più parole

possibili in qualsiasi ordine; questo permette di valutare le abilità di richiamo libero ma anche il grado di organizzazione semantica, poiché nella lista non vengono mai posti consecutivamente elementi della stessa categoria. Viene presentato anche un ulteriore elenco d'interferenza (Lista B) che condivide due categorie del primo e due categorie diverse, ma nessuna parola in comune; fatto ciò, lo sperimentatore provvederà a testare sia il richiamo libero che quello guidato immediatamente dopo la lettura delle liste e poi con un ritardo di 20 minuti. Infine il compito finale è relativo al riconoscimento, consistente in 44 parole presentate dallo sperimentatore al soggetto, presentate come una lista della spesa poiché più vicina ad essere un'attività quotidiana comune ai più, e gli viene chiesto di indicare per ogni parola se si tratti di un target o di un distrattore.

Il RAVLT è molto simile al precedente, poiché non è presente una lista di distrattori ma le parole pronunciate con 1 secondo di intervallo dallo sperimentatore sono 15 e non legate semanticamente tra loro; anche qui sarà richiesto al soggetto di ricordarne il più possibile in ordine libero sia nell'immediato (richiamo libero) che dopo 15 minuti (richiamo differito). Questi test di apprendimento di liste di parole hanno permesso di osservare nei pazienti con MA peculiari caratteristiche relative ai deficit della memoria episodica, come ad esempio la modificazione dell'effetto di posizione seriale, secondo il quale di norma gli elementi all'inizio ed alla fine della lista dovrebbero essere rievocati più facilmente; nei pazienti con MA si nota invece la prevalenza dell'effetto *recency* (richiamo degli elementi in posizione terminale) ed una riduzione netta dell'effetto *primacy* (richiamo degli elementi in posizione iniziale). Questo fenomeno è traducibile con l'ipotesi del risparmio cognitivo nei pazienti con MA, che permette loro di utilizzare la memoria a breve termine per ripetere gli ultimi stimoli percepiti ma che comporta un deficit di consolidamento della traccia mnemonica con l'impossibilità di richiamare elementi già più lontano nel tempo di presentazione. Tutto ciò è ancora più marcato se si valutano le differenze tra le prestazioni di richiamo immediato e

differito, che mostrano come altra caratteristica una riduzione della qualità del richiamo libero tanto più aumenta il tempo di attesa per metterlo in atto; qui si potranno evidenziare da parte del soggetto produzioni di elementi intrusivi non presenti nel materiale somministrato, confabulazioni e distorsioni della traccia mnesica, simbolo probabile di una connessione tra il danno temporo-mesiale e quello a carico dei lobi frontali, che altera anche i meccanismi di controllo e monitoraggio delle informazioni. In questi test anche la sezione deputata al riconoscimento può dare importanti informazioni cliniche, quali il deficit di riconoscimento di elementi nei paradigmi dicotomici o tra distrattori, anche nei casi in cui l'apprendimento sia stato enfatizzato dalla procedura di ripasso del *reharsal*, mostrando come stimoli apparentemente appresi durante le prove poi successivamente non siano più riconosciuti. Ulteriori test, come il *Free and cued selective reminding test* (FCSRT) o il *Category cued recall*, che prevedono anch'essi l'apprendimento di liste di elementi, ci dimostrano come sia presente in questi soggetti una scarsa sensibilità al cueing semantico, poiché prevedono, nel momento in cui il paziente non riesca a richiamare immediatamente un elemento, che lo sperimentatore fornisca un suggerimento semantico (cued recall) per indirizzarlo al risultato corretto, ma essi non sembrano trarre alcun vantaggio da tale indicazione.

I pazienti con MA presentano anche deficit nella memoria prospettica, deputata alla capacità di ricordare e successivamente mettere in atto un'attività nel futuro (ad esempio un appuntamento) e nonostante in Italia non siano disponibili test specifici su questo, un aiuto può darlo una sezione del *Rivermead behavioral memory test* (RBMT) che, al suono di un timer, comporta l'esecuzione di un compito illustrato al paziente precedentemente.

Anche il disturbo della memoria autobiografica colpisce chi è affetto da MA, che impedisce al soggetto di richiamare le proprie informazioni personali relativamente al suo passato; sembra che sia più comune per il paziente richiamare elementi semantici degli episodi in questione, rispetto agli elementi episodici in sé, e questo è rilevabile tramite la procedura dicotomica

*remember/know*, nella quale pazienti con MA mostrano una frequenza maggiore nell'indicare determinati eventi personali come conosciuti in modo generico (knowing) piuttosto che ricordati completamente nelle loro caratteristiche specifiche spazio-temporali (remembering). Questo sembra trovare una spiegazione nel processo cerebrale messo in atto dalle strutture temporo-mesiali, che permette nel tempo di slegare sempre più le caratteristiche semantiche di un ricordo dall'ippocampo, preservandole anche durante la malattia, a differenza invece di quelle episodiche contesto-specifiche che necessitano obbligatoriamente di tale struttura per essere recuperate.

Altri test neuropsicologici utilizzati in questo ambito sono, a scopo informativo, il *test di Grober-Bushke* (per valutare la sensibilità alla facilitazione rievocativa), il *Logical memory I-II* e i sottotest della *Wechsler memory scale* per ulteriori indagini sulla rievocazione immediata o differita.

### **2.2.2 Memoria semantica e linguaggio**

Il secondo dominio indagato nella diagnosi e valutazione della MA riguarda i deficit della memoria semantica e del linguaggio (sistema semantico-lessicale), causati principalmente da un danno neuropatologico a strutture come la corteccia inferotemporale, le regioni temporo-polari, il giro fusiforme, la corteccia prefrontale dorsolaterale e il giro frontale inferiore sinistro, responsabili del corretto funzionamento delle capacità di organizzazione, immagazzinamento ed accesso della memoria semantica. E' solito per questo dominio usare compiti di generazione di liste di parole relativamente ad una precisa categoria, che richiedono da parte del soggetto una strategia di ricerca (quindi un corretto accesso al magazzino semantico), l'evitamento di ripetizioni, intrusioni, perseverazioni ed un mantenimento della regola prefissata (quindi un lavoro di controllo ed organizzazione degli output); risulta chiaro come i pazienti MA, essendo deficitari in ciò, vadano incontro a

problematiche misurabili oggettivamente da tali prove, come l'effetto *dry-up* (prosciugamento – produzione veloce dei primi elementi della categoria semantica indicata, per poi presentare un blocco nella loro generazione) oppure la produzione di parole identificate come prototipi generali di quella determinata categoria, probabilmente acquisite precocemente.

Sono frequenti anche disturbi della denominazione, per i quali sono utilizzati gli omonimi test (es. *Test di denominazione di Boston*), tra i quali ricordiamo le anomie (non produzione della parola target), le circonlocuzioni (descrizione di altri elementi connessi in qualche modo con l'oggetto in esame) oppure produzione di parole appartenenti alla stessa categoria semantica dell'elemento presentato o più generali e sovraordinate rispetto ad esso. Queste parafasie semantiche sembrano quindi essere collegate ad un deficit della denominazione, che a sua volta è legato ad un funzionamento errato della memoria semantica, come studiato dai paradigmi di priming semantico al riguardo; questi si fondano sulla presentazione di un innesco (primer) precedentemente a quella di uno stimolo target e legato concettualmente ad esso, dando vita ipoteticamente al processo della facilitazione automatica. Diversi studi in questo ambito hanno ottenuto risultati molto controversi tra loro, riuscendo ad oggi solo a suggerire in via ipotetica che il fenomeno riportato sia legato ad un deficit primario della memoria semantica, dato che in alcuni risultati l'effetto priming non era presente tra i soggetti MA, mentre in altri era addirittura iper-incrementato rispetto ai valori normotipici.

Sembra infine che, se nelle fasi iniziali della malattia, il paziente affetto da MA mantenga una correttezza formale ed una fluidità nella discorsività ma non un buon contenuto informativo (compromissione delle capacità semantico-lessicali), nelle fasi successive venga intaccata anche la capacità sintattico-grammaticale, con la comparsa di veri e propri disturbi fonologici e parafasie fonemiche, nonché difficoltà nella comprensione di frasi complesse; è ipotizzabile che questo, oltre ad essere causato da un danno semantico ed alla memoria di lavoro, sia ricollegato neuropatologicamente ad un intaccamento della corteccia temporo-parietale.

### 2.2.3 Funzioni esecutive

Il terzo dominio preso clinicamente in considerazione riguarda le funzioni esecutive (intese come anello cardine di un sistema adibito alla supervisione cerebrale ed alla pianificazione e messa in atto di comportamenti finalizzati diretti ad un obiettivo) ed i loro disturbi, tipici nelle fasi iniziali della patologia e probabilmente responsabili in primis delle difficoltà che tali soggetti mostrano nel compimento delle attività di vita quotidiana, come affrontare novità o imprevisti tramite le strategie di problem solving, decisionali e di flessibilità mentale, che risulteranno deficitarie.

Uno dei deficit principali al riguardo è relativo al controllo inibitorio ed è valutato tramite il *test di Stroop*, nel quale è richiesto al soggetto di pronunciare il nome del colore con il quale è stampata una parola, la quale semanticamente può rappresentare il colore stesso in esame (congruenza) oppure un altro colore (incongruenza), misurando il ritardo di elaborazione, i tempi di reazione ed il numero di errori confrontando le due condizioni; nei pazienti con MA vengono osservati un prolungamento del tempo di esecuzione ed aumento del numero di errori nella condizione incongruente, dai quali ne deriva una difficoltà ad inibire le soluzioni cognitive precipitose che comporta tale test.

Un ulteriore deficit molto comune osservato in questi pazienti riguarda la capacità di *set shifting*, relativa al modificare flessibilmente il proprio assetto cognitivo in accordo alle condizioni ambientali di volta in volta mutevoli; un test di riferimento in questo caso è considerato essere il *Trail making test – parte B* (TMT-B), nel quale viene chiesto al soggetto di collegare tra loro in ordine crescente sia lettere che numeri (1, A, 2, B, ecc..), così da valutare le capacità di switch cognitivo tra due stimoli integrati nella stessa richiesta, con risultati che mostrano punteggi inferiori rispetto ai soggetti non MA e risposte di tipo perseverativo. Oltre questo, può essere citato anche il *Wisconsin card sorting test* (WCST) per indagare proprio le capacità di astrazione deficitarie, che comportano difficoltà nel formare

idealmente dei concetti che non sono collegati direttamente alle caratteristiche visibili degli stimoli presentati, interpretati invece nelle loro caratteristiche concrete; nel test infatti sono presentate al soggetto delle carte con diversi simboli colorati sopra, che egli dovrà abbinare senza ricevere alcuna istruzione sulla regola sovraordinata ma solo dei feedback a posteriori se il match sarà corretto o meno. I risultati nei pazienti con MA spesso mostrano un numero di categorie correttamente identificate inferiore rispetto ai punteggi normativi, suggerendo difficoltà di astrazione e di generazione/mantenimento di concetti che vadano oltre le caratteristiche concrete percepite degli stimoli.

Un'altra peculiarità dei pazienti MA riguarda deficit nella pianificazione (*planning*), traducibili con scarsa abilità nell'organizzare le attività e, conseguentemente, ordine e priorità in esse sottintese; solitamente la neuropsicologia per analizzare questo aspetto utilizza test come la *Torre di Londra*, nel quale vengono mostrate al soggetto delle sfere colorate da inserire in delle aste secondo un determinato ordine e seguendo determinate regole da tenere a mente come condizioni da rispettare per portare a termine il task, decise dallo sperimentatore.

E' ritenuto inoltre che anche la memoria di lavoro teoricamente possa far parte delle funzioni esecutive e che i deficit che la riguardano potrebbero inoltre influenzare tutte le altre difficoltà presenti in questo dominio cognitivo nei pazienti con MA, come le perseverazioni, il mancato mantenimento delle consegne e la comprensione di frasi complesse; bassi punteggi infatti sono riscontrati dalla somministrazione degli *N-back task*, test basati sul mantenimento in memoria di stimoli (numeri o lettere) presentati in una determinata posizione *N* precedentemente.

## 2.2.4 Funzioni visuo-spaziali

Come quarto ed ultimo dominio trattato in questo capitolo sarà riportato quello delle funzioni visuo-spaziali; queste comprendono una vasta gamma di meccanismi, tra i quali la percezione e la stima dei rapporti spaziali-geometrici degli e tra gli oggetti e degli individui con essi, il loro orientamento, così da determinare le conseguenti abilità di disegno, lettura, calcolo e riproduzione partendo da dei modelli. A differenza dei disturbi delle funzioni esecutive, tipici nelle fasi iniziali della MA, questi deficit si caratterizzano clinicamente per non essere presenti in quantità massiccia nei periodi d'esordio della patologia, ma in fasi più tardive legate al progredire della stessa; sembra infatti che ciò sia riconducibile al danno neuropatologico che solo successivamente si estenderà ai lobi parietali ed occipitali, cruciali nel mantenimento delle funzioni visuo-spaziali e prassiche, a differenza dei danni precoci che invece colpiscono, come già discusso, le zone temporo-mesiali ed inferotemporali.

Clinicamente, è possibile osservare in pazienti affetti da MA un disorientamento topografico, unito ad un deficit dell'esplorazione dello spazio della ricerca visiva, valutati spesso tramite test di cancellazione di elementi o presentazione di immagini concrete, con risultanze che mostrano fenomeni di negligenza spaziale, espressa come tendenza ad ignorare una parte degli stimoli. Risulta inoltre peculiare come ci siano alterazioni marcate in compiti di ricerca, presenti in test come il *Multiple features targets cancellation* (MFTC), in condizioni di *conjunction search* (gli stimoli da identificare sono caratterizzati da almeno due caratteristiche percettive) rispetto a quelle di *feature search* (singole caratteristiche che definiscono lo stimolo da identificare); l'ipotesi alla base di questo fenomeno risiede nel fatto che nel secondo caso sembrerebbe che venga utilizzato un livello preattentivo (intatto nella MA) per selezionare gli stimoli molto riconoscibili, mentre nel primo caso a dover essere reclutato sarebbe un maggior carico attenzionale, deficitario a causa del patologico intaccamento dei lobi frontali.



Anche il riconoscimento visivo degli stimoli può essere un ulteriore deficit presente in questo dominio, che può andare ad intaccare ad un certo livello di gravità anche il riconoscimento dei volti di persone conosciute, compreso il proprio; un'importante strumento utilizzato in questo senso è il *Visual objects and space perception battery* (VOSP), formato da 8 test, ognuno deputato all'analisi di una particolare parte degli oggetti e dello spazio, ed è caratterizzato dal possedere un'alta specificità e sensibilità.

Come già anticipato, anche attività derivanti da tutte queste funzioni, come il disegno libero o la ricopiatura, sono alterati nella MA e difficoltà in esse sono da ricollegare a questo dominio poiché fortemente legate alle capacità visuo-spaziali, di pianificazione, di attenzione visiva e della memoria di lavoro, determinando un quadro di aprassia costruttiva tipico in questi soggetti; test molto utilizzati per quest'ambito sono il *Clock drawing test* (CDT), basato sul disegno di un orologio per il quale spesso dai pazienti vengono commessi errori visuo-spaziali e concettuali, oppure la *figura di Rey-Osterrieth*, nella quale viene chiesto di riprodurre una particolare figura formata da 18 elementi grafici specifici, dapprima ricopiandola da un modello disponibile visivamente e successivamente solo facendo affidamento sulla memoria. Spesso i risultati a questi test, se valutati in un continuum progressivo della malattia, mostrano come nelle fasi iniziali della MA risulti difficoltoso ai soggetti riprodurre elementi complessi delle figure, a favore di elementi più semplici con strategie semplificate; nelle fasi più avanzate invece anche questa capacità basilare viene persa, andando incontro al fenomeno dell'accollamento al modello (*closing in*), nel quale il disegno, che dovrebbe essere ricopiato a partire da un modello, viene eseguito sul modello stesso in sovrapposizione o ricalcatura.

Per concludere, un test molto noto che racchiude l'indagine di un po' tutte le dimensioni che sono state qui riportate, è il *Mini-mental state examination* (MMSE) introdotto da Folstein nel 1975; con un tempo di somministrazione molto breve, tra i 5 e i 10 minuti, contiene consegne che prevedono risposta a domande o problemi riguardanti l'orientamento nel tempo e nello

spazio, la registrazione di parole, l'attenzione ed il calcolo, la rievocazione, il linguaggio e la prassia costruttiva (con il noto task di ricopiatura dell'immagine di due pentagoni interconnessi).

### **2.3 I Biomarcatori**

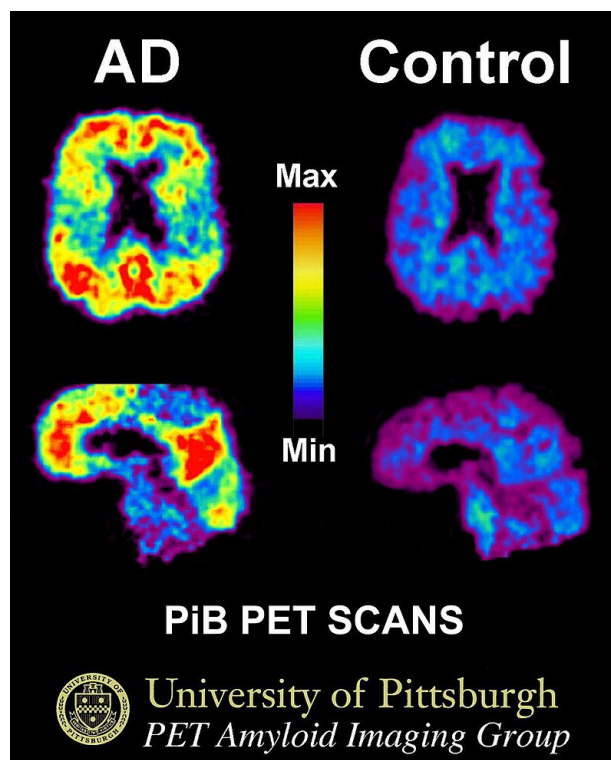
Nel corso degli anni la ricerca scientifica sulla MA si è posta l'obiettivo di studiare e trovare nuove metodiche diagnostiche atte a fornire ai professionisti la possibilità non solo di individuare con maggior precisione e certezza i segnali della patologia in corso, ma anche di prevedere la stessa da svariati indizi che potrebbero far accendere dei campanelli d'allarme e permettere alle equipe di lavorare sulla prevenzione o sull'intervento anticipato e tempestivo sul paziente. Tutto questo è stato possibile racchiuderlo nel concetto di biomarcatore, fondamentale nella scienza e nella ricerca odierna, che ha aperto nuove frontiere di studio e analisi delle malattie. Un biomarcatore è un indicatore biologico, genetico o biochimico che può essere messo in relazione con l'insorgenza o lo sviluppo di una patologia; deve inoltre soddisfare determinati requisiti per essere considerato attendibile e valido, come l'aver una specifica correlazione con la rispettiva patologia, deve possedere un alto valore prognostico e predittivo che permetta di stabilire un corretto trattamento e la risposta ad esso, deve fornire la possibilità di essere determinato con precisione ed in breve tempo e soprattutto deve risultare immune ad errori di campionamento (che rappresentano un suo limite poiché risulta inevitabile che un biomarcatore sia dipendente da un elevato numero di variabili), che erroneamente potrebbero falsificare le valutazioni successive.

Le neuroscienze, di pari passo con l'avvento dei biomarcatori, hanno affiancato ad essi l'importantissimo sviluppo ed utilizzo delle tecniche di neuroimaging biomedico, in grado di analizzare e studiare su pazienti *in vivo* tutti quegli indizi biologici utili alla diagnosi e prevenzione delle patologie, creando un connubio scientificamente rivoluzionario e di alto

progresso nello studio delle malattie, Alzheimer compresa. A tal proposito, un esempio calzato che dimostra quanto si investa in questo campo è un ambizioso progetto intitolato “*Mapping trajectories of Alzheimer’s progression via personalized brain anchor-nodes*”, con a capo Dajiang Zhu, professore assistente di informatica ed ingegneria dell’Università del Texas ad Arlington, con alle spalle studi di neuroscienze computazionali e mappatura cerebrale sull’Alzheimer, in collaborazione con l’Università della Georgia e della Carolina del Nord. Il progetto, pubblicato nel 2022, sarà di durata quinquennale, vi saranno investiti circa 3 milioni di dollari e consisterà nel tentativo di utilizzare tecniche di risonanza magnetica su larga scala per mappare il cervello all’esordio e durante le fasi cliniche della malattia; secondo il team di ricerca verranno quindi utilizzati approcci computazionali per identificare una serie di punti di riferimento cerebrali, appunto dei “nodi di ancoraggio”, per identificare nuovi biomarcatori basati sull’imaging su un ampio spettro di sviluppo della MA, in modo da lavorare non solo sulla reattività alla patologia ma anche sulla proattività in fasi più precoci della stessa.

In linea generale è abbastanza chiaro come le tecniche di imaging abbiano rivoluzionato la nostra comprensione della struttura e della funzione del cervello, ed in questo ambito sono sicuramente da riportare i dati forniti dall’utilizzo della risonanza magnetica (RM) per individuare la patologia dementigena ai primi stadi in modo precoce; con una precisione circa dell’80% è infatti possibile predire se soggetti affetti da alterazioni cognitive lievi potranno andare incontro ad insorgenza di MA tramite l’analisi dell’assottigliamento corticale e dell’allargamento dei ventricoli, oltre che fornire un aiuto dal punto di vista della diagnosi differenziale sulla base delle regioni coinvolte che differiscono tra patologie differenti. Altra tecnica di imaging ancor più promettente sembra essere la tomografia a emissione di positroni (PET), utilizzando radiofarmaci come il *Pittsburgh compound B* (PiB – emivita di 20 minuti) o il *florbetapir* (emivita di 110 minuti grazie al fluoro-18); questi hanno la caratteristica di legarsi con molta affinità alla beta-amiloide e la sua forma radioattiva verrà di conseguenza

evidenziata tramite la PET e marcata con i sopracitati radioisotopi. Questo permette non solo di studiare gli stadi precoci della malattia quando ancora non sono presenti sintomi clinici, ma anche, con una precisione che va dall'86 al 92%, di distinguere quali soggetti affetti da MCI lieve svilupperanno o meno una MA nei successivi due anni, oltre a poter discernere le normali manifestazioni dell'invecchiamento dalle sintomatologie iniziali di MA, sottolineate dal supporto dell'imaging cerebrale.



**Figura 4** – Scansione Pib-PET tra cervello normale (destra) e affetto da MA (sinistra); le aree colorate mostrano alta concentrazione di Pib, suggerendo presenza di beta-amiloide in esse.

La PET può essere utilizzata anche per analizzare la proteina Tau come biomarcatore della MA, ed un recente studio al riguardo (*Rajbanshi et al., 2023*) ha utilizzato proprio questa metodica per effettuare un'analisi istologica della sua distribuzione cellulare e subcellulare in pazienti umani e topi affetti da MA; utilizzando anticorpi contro tale proteina ed immunofluorescenza, nello studio è stato possibile isolare la presenza della tau dalle altre

proteine ed è stato osservato come essa fosse presente nei primi due stadi di Braak (una classificazione dello stato della malattia basata su 6 stadi di degenerazione progressiva) nel sistema limbico a livello dell'ippocampo, negli assoni, nei filamenti del neuropilo e nei corpi cellulari neuronali, in quantità sempre maggiore con l'avanzare degli stadi sopracitati.

La ricerca e l'analisi dei biomarcatori può però essere effettuata anche con altre metodiche, una di queste è l'analisi del liquido cerebrospinale (CSF), un fluido trasparente situato nel sistema nervoso centrale, dove occupa lo spazio subaracnoideo e, internamente, i ventricoli cerebrali ed il canale midollare, svolgendo sia una funzione protettivo-immunologica nei confronti del cervello, che favorendo l'autoregolazione del flusso sanguigno cerebrale; tramite una procedura minimamente invasiva, denominata puntura lombare o rachicentesi, è possibile prelevarne un campione da un soggetto ed analizzare l'eventuale presenza in esso di elementi come la beta-amiloide o la proteina tau. A tal proposito, uno studio (*Brosseron et al., 2022*) ha analizzato il liquido cerebrospinale di alcuni pazienti affetti da MA, evidenziando un'elevata presenza di biomarcatori specifici che potrebbero influire sulla neuroinfiammazione (su tutti sAXL, sTyro3, ApoE, FABP-3, neurogranina) in soggetti con livelli patologici di p-tau e t-tau, anche nei periodi stadiali di pre-demenza e rispetto ai gruppi di controllo senza demenza, suggerendo un'attenzione futura da monitorare con ulteriori studi sull'analisi di nuovi indizi biologici possibilmente legati alla patologia dementigena.

Infine, una frontiera che probabilmente in futuro potrebbe garantire informazioni importanti su questo terreno scientifico è da identificare nella ricerca di biomarcatori tramite le analisi del sangue, osservando se cambiamenti misurabili e consistenti di marcatori specifici nei livelli ematici possano fornire correlazioni affidabili con la MA; test di questo tipo non hanno ancora ricevuto l'autorizzazione da parte dell'FDA (*Food and Drug Administration*) per entrare a far parte ufficialmente e stabilmente nella routine clinica come esami a se stanti, ma solo come facenti parte di un percorso diagnostico che comprenda diversi altri esami; la

ricerca, di conseguenza, sta cercando di trovare risultati validi al riguardo che permettano avere test ematici standardizzati e validati per tutti gli individui. Uno studio clinico approvato dall'FDA (*Banack et al., 2022*) ha permesso di mettere a confronto tra loro i campioni ematici di 25 pazienti con diagnosi di Alzheimer nei primi stadi della malattia e 25 soggetti sani negli Stati Uniti; tramite tecniche di analisi di aminoacidi e spettrometria di massa sono stati presi in esame i metaboliti che mostravano chiare differenze di concentrazione nel sangue dei due gruppi ed è stato osservato come la molecola *2-amminoetil diidrogeno fosfato* fosse presente in percentuali significativamente più basse nei pazienti MA rispetto ai controlli (-64% nella corteccia temporale, -48% nella corteccia frontale, -40% nell'ippocampo), e che questa consistente diminuzione caratterizzasse anche pazienti con altri tipi di demenza (come la malattia di Huntington o il morbo di Parkinson). La molecola sopra citata risulta svolgere un ruolo essenziale nella formazione delle specifiche proteine che a catena nei mammiferi leggheranno con altre proteine della membrana plasmatica, oltre a compiti come la comunicazione e segnalazione cellulare, nella trasduzione del segnale e nel trasporto delle zattere lipidiche. Nonostante non siano ancora molto chiare le conseguenze di un eccessivo aumento o diminuzione di tale molecola nel sangue, le osservazioni di questo studio potrebbero fornire sicuramente terreno fertile per lavori futuri su questo caso specifico.

Un altro interessante studio al riguardo (*Beyer et al., 2022*) ha permesso di valutare, lungo un periodo di follow-up di ben 17 anni, i valori ematici di una coorte di 68 pazienti tedeschi con diagnosi di MA confrontati con quelli di oltre 200 soggetti di controllo sani, ponendo l'attenzione su 4 biomarcatori individuabili tramite analisi del sangue (misfolding della beta-amiloide, tau fosforilata, proteina acida fibrillare gliale, neurofilamento leggero); le osservazioni più interessanti si sono concentrate sul misfolding (errato ripiegamento delle proteine) della beta-amiloide, che era presente nel 71% dei casi dello studio che hanno ricevuto una diagnosi di MA da 0 a 9 anni successivi, mentre per il 65% dei soggetti

diagnosticati tra i 9 e i 17 anni dopo, era presente un aumento del misfolding rispetto al basale. Ciò ha suggerito che il misfolding della beta-amiloide possa essere considerato come un biomarcatore di pre-screening per il rischio di progressione clinica dalla MA addirittura fino a 17 anni prima della diagnosi vera e propria, suggerendo che, con ulteriori studi ed approfondimenti sul tema, esami di questo tipo poco invasivi e più economici potrebbero diventare una valida alternativa a test diagnostici più invasivi e costosi come la PET o simili.

## 3

### *EZIOPATOGENESI E NEUROFISIOPATOLOGIA DELLA MA*

#### **3.1 Neurofisiopatologia generale**

Precedentemente abbiamo posto l'attenzione sui vari aspetti clinici e comportamentali che possono essere osservati direttamente da una visione esterna del paziente affetto da MA, nonché misurati attraverso gli strumenti a disposizione della scienza che vanno ad indagare i costrutti psicologici, le capacità/abilità mentali ed i relativi deficit. Non dobbiamo però dimenticare che tutto ciò che abbiamo trattato è una conseguenza degli svariati aspetti morfologici, neuro-trasmittitoriali, energetici, biomolecolari e chimici del cervello che caratterizzano la patologia in esame, e proprio la peculiarità di questi aspetti interni, che nel soggetto affetto si presentano patologicamente diversi rispetto ad un soggetto sano, determinano conseguentemente il quadro dementigeno tipico (o atipico) della Malattia di Alzheimer.

Nel corso degli anni, la ricerca scientifica in questo campo ha permesso di identificare forti correlazioni tra la patologia di MA e due principali alterazioni neuropatologiche che saranno poi alla base di ciò che caratterizza macroscopicamente la malattia stessa, identificata cioè come una perdita di neuroni e sinapsi sia nella corteccia che nelle zone sottocorticali ed una conseguente atrofia delle regioni interessate, con riduzione globale del volume cerebrale. Le alterazioni sopracitate (trattate specificatamente nei successivi sottocapitoli) riguardano la presenza di *placche amiloidee* e il fenomeno della *degenerazione neurofibrillare*, basato sull'iperfosforilazione della *proteina tau*. Queste alterazioni si sviluppano in maniera progressiva (seguendo gli stadi di Braak precedentemente introdotti), inoltre quelle relative all'amiloide appaiono inizialmente nell'ippocampo e nelle zone dell'allocorteccia ed



archicorteccia, per poi espandersi nella neocorteccia; differentemente, le neurofibrillari esordiscono nel tronco dell'encefalo a livello del locus coeruleus, per poi proseguire nella corteccia entorinale, arrivando alle cellule piramidali dei campi interconnessi CA1 e CA3 dell'ippocampo (interferendo con il circuito di Papez) e progredendo gradualmente nell'allocorteccia temporo-limbica e nelle aree associative della neocorteccia. Tali alterazioni determineranno una perdita delle connessioni sinaptiche e la morte neuronale delle aree associative, risparmiando però le proiezioni dirette motorie e sensoriali. Un'ulteriore conseguenza è inoltre rappresentata dalle disfunzioni di diversi neurotrasmettitori del telencefalo basale, con coinvolgimento soprattutto dei neuroni colinergici del setto e del nucleo basale di Meynert, che proiettano proprio verso le aree associative e l'ippocampo (con i noti deficit mnemonici come conseguenza); in generale tutta l'attività colinergica cerebrale viene intaccata poiché queste alterazioni sembrano portare ad un riduzione dell'attività acetilcolintransferasica e ad un aumento dell'attività colinesterasica gliale. E' importante sottolineare però come questi fattori che favoriscono o meno la progressione degenerativa nella MA siano estremamente variabili su base individuale e dipendenti dalle predisposizioni da soggetto a soggetto, poiché è stato osservato nel tempo come le alterazioni amiloidee e della tau a volte siano presenti anche durante il normale invecchiamento senza demenza e possano portare a conseguenze con forte latenza temporale o del tutto assenti; proprio per questo motivo la ricerca è tutt'oggi impegnata a pieno a carpire i meccanismi cruciali sui quali si basano questi elementi e il loro effetto a breve e lungo termine.

La stadiazione progressiva e coerente delle alterazioni neuropatologiche, in concomitanza con i rispettivi deficit neuropsicologici, è stata osservata essere presente solo nelle fasi più avanzate della malattia, poiché i meccanismi fisiopatologici della MA sembrano anticipare di 10-15 anni le manifestazioni cliniche sistematiche della stessa, non mostrando la stessa coerenza. Il primo schema stadiale coerente nella storia progressiva della malattia, proposto

da Braak e Braak negli anni '90, è basato sul crescente accumulo intracellulare della proteina tau iperfosforilata, con conseguente degenerazione neurofibrillare; come abbiamo introdotto precedentemente, ad essere intaccati in questa fase sono la corteccia entorinale, nel lobo temporale, e l'ippocampo, collegato ad essa dal fascio perforante. E' proprio questo il motivo per il quale i primi sintomi clinici coerenti e più evidenti risultano essere problemi di memoria e di apprendimento, poiché la corteccia entorinale svolge un ruolo fondamentale nell'acquisizione di nuove informazioni, dato che in essa convergono afferenze dalle aree sensoriali, dalle aree associative e dal complesso amigdaloido (il circuito progressivo di sensorialità-cognizione-significato emotivo); queste informazioni verranno conseguentemente inviate all'ippocampo, anch'esso inizialmente danneggiato, ed al circuito di Papez, dove in teoria dovrebbero venir fissate e consolidate. E' proprio per questo che, dal punto di vista neuropsicologico parallelo, soggetti con iniziale MCI con deficit incentrati sulla memoria siano considerati a rischio negli anni successivi di sviluppo di MA o demenza conclamate.

Grazie agli studi di neuroimmagine, come la PET o la SPECT, è stato possibile osservare anche il proseguimento delle alterazioni coerenti appena descritte, e si è notato come la riduzione del flusso ematico andasse ad intaccare successivamente il *default mode network* (DMN), formato dalle aree temporo-parietali e dalla corteccia cingolata posteriore; questa rete neuronale, attiva anche quando il soggetto è a riposo, sembra essere il fulcro centrale che funge da anello di congiunzione per permettere al danno cerebrale di passare dalle aree temporo-mesiali alla corteccia prefrontale, passando per la corteccia cingolata e le aree temporo-parietali, tramite ipotizzati meccanismi trans-sinaptici di trasmissione e connessioni reciproche tra i centri appena descritti. Eloquenti a questo punto sembrano essere le coerenti problematiche neuropsicologiche legate al coinvolgimento di queste altre strutture cerebrali, difatti la sintomatologia passa da problemi confinati alla sfera mnesica a tutti i deficit esecutivi, di controllo, di pianificazione, visuo-spaziali e comportamentali tipici, dato il

coinvolgimento progressivo delle aree prefrontali e parietali. Proprio a proposito del danno neuropatologico tipico della MA, sono stati fatti innumerevoli studi che hanno cercato di dare risposta ad alcune domande in sospeso e, al contempo, hanno aperto nuovi scenari o nuovi interrogativi che potranno continuare ad essere indagati dalla ricerca scientifica negli anni a venire. Qualche anno fa, una review (Zott *et al.*, 2018) ha preso in esame studi riguardanti l'attività neuronale di pazienti con MA, per cercare di determinare un quadro esaustivo della connettività dei circuiti neuronali con demenza in corso; questa rassegna ci fornisce quindi degli studi concreti sulle informazioni riportate precedentemente riguardo la neurofisiopatologia della MA. E' emerso da questo lavoro come, negli anni, tecniche come la PET abbiano mostrato un ridotto metabolismo cerebrale nei pazienti con MA (soprattutto nella corteccia cingolata posteriore e il precuneo) e, conseguentemente, una marcata diminuzione dell'attività neuronale in essi (atrofia particolarmente evidente dell'ippocampo). Tecniche di fMRI e PiB-PET hanno osservato anche un indebolimento della connettività funzionale nel circuito DMN, introdotto sopra, sia in soggetti ad insorgenza sporadica che a trasmissione genetica familiare, quindi portatori dell'allele *e4* dell'apolipoproteina E; sicuramente interessanti risultano a tal proposito i deficit di disattivazione di alcune porzioni del DMN, rilevati anche prima della comparsa dei sintomi, e che gradualmente risultano sempre più pronunciati fino a sfociare, paradossalmente, in un'iperattivazione dello stesso, probabilmente per compensare la disattivazione di alcune parti del circuito. A questo si legano le rilevazioni di ridotto metabolismo del glucosio corticale, che rimanda ad una ridotta connettività neuronale in aree come la corteccia cingolata, il precuneo o la corteccia prefrontale, legate come abbiamo già detto dal DMN e che risultano particolarmente suscettibili ai depositi della beta-amiloide. La review prende in esame anche studi riguardanti l'ippocampo, mostrando come tecniche di RM abbiano indicato una significativa riduzione di connettività dello stesso con le altre aree cerebrali (come la PPC) in soggetti affetti da MA,

suggerendo un disaccoppiamento funzionale e strutturale dell'ippocampo che andrà a determinare i relativi deficit di memoria; nei soggetti sani l'attività dell'ippocampo presenta un normale incremento durante le attività di codifica mnemonica, mentre negli ultimi anni prende piede sempre più l'ipotesi di un andamento ad “U rovesciata” di tale attività in soggetti MA, poiché diversi studi mostrano come in essi nelle prime fasi l'ippocampo presenti addirittura un'iperattivazione legata al compito, per poi diminuire progressivamente con l'avanzare del declino cognitivo, determinando un quadro di iniziale iperattività e seguente graduale ipoattività.

Più recentemente, uno studio (*Choi et al., 2022*) ha voluto porre l'attenzione sul possibile ruolo del plesso coroideo (CP) nella fisiopatologia della MA. Il plesso coroideo è una struttura multifunzionale molto importante, poiché produce il liquido cerebrospinale e la relativa barriera ematoliquorale, che permette l'impermeabilità fisiologica tra sangue e liquido cefalorachidiano. Analisi post-mortem del tessuto cerebrale di pazienti anziani con MA hanno mostrato cambiamenti strutturali peculiari del CP, tra i quali appiattimento e atrofia dell'epitelio, ispessimento della membrana basale e della parete vascolare, fibrosi stromale, calcificazioni, oltre che grovigli neurofibrillari e depositi di beta-amiloide nelle cellule epiteliali del CP, con conseguente produzione ridotta di liquido cerebrospinale; questi cambiamenti della permeabilità dell'endotelio coroidale possono portare ad un aumento delle sostanze tossiche o ad una diminuzione delle sostanze nutritive dal sangue al liquor. Nello studio citato sono stati quindi approfonditi questi aspetti *in vivo* su una coorte di pazienti coreani, andando a valutare le differenze nel volume, permeabilità e suscettibilità del CP nei vari stadi progressivi della MA. I risultati hanno mostrato come il volume del CP nei soggetti MA era maggiore rispetto ai controlli sani ed è stata avanzata l'ipotesi che questo sia un processo indipendente, sicuramente correlato al volume ventricolare laterale, ma soprattutto associato a variabili come età, sesso e permeabilità, oltre che correlato maggiormente ad

anomalie della tau piuttosto che a quelle dell'amiloide; sono state individuate anche variazioni della permeabilità del CP, associate al grado di gravità della malattia. Queste prove potrebbero suggerire un ruolo del plesso corioideo nell'Alzheimer, anche se la sua implicazione nel deterioramento cognitivo resta ancora da chiarire ed approfondire.

Un altro interessante e particolare studio (*Vacher et al., 2022*) ci suggerisce come la neuropatologia della MA è possibile che non sia esclusiva dell'essere umano, come per altro già sappiamo da studi sui modelli murini; ebbene, in questo studio sono stati analizzati post-mortem i cervelli di 22 cetacei appartenenti a 5 specie diverse tramite immunohistochimica, per indagare la presenza o meno dei segni neuropatologici della MA. Nonostante sia umani che cetacei appartengano alla classe dei mammiferi, l'evoluzione ha chiaramente comportato una traiettoria diversa nella specificazione anatomica e strutturale dei due tipi di cervello, di conseguenza mettere a confronto il tessuto cerebrale di un delfino con quello di un essere umano non risulta affatto semplice, mancando le omologie tra essi; piuttosto è più corretto lavorare sulle parti che sembrerebbero analoghe. Proprio da questo presupposto, nello studio è stato osservato come le placche amiloidee fossero presenti nella materia grigia cerebrocorticale e nelle corteccie rostro-laterali degli odontoceti, quindi in quello che nel loro cervello è denominato come lobo orbitale, contenente lobo limbico e paralimbico, quindi rilevando alterazioni in strutture che si presume equivalgano analogamente ai lobi frontali e parietali dell'essere umano. Oltre all'amiloide, sono state trovate tracce anche della proteina tau fosforilata, che come distribuzione presentava similitudini a quella riscontrata nel cervello dell'essere umano; nei cetacei si presentava sottoforma di granuli citoplasmatici situati all'interno di gruppi di neuroni in tutta la corteccia cerebrale dell'animale, che nell'uomo equivarrebbero agli ammassi neurofibrillari. Un'affascinante ipotesi derivata da ciò che comporterebbe un parallelismo tra la loro specie e la nostra, basata sui sintomi clinici neuropatologici, suggerisce che, dato che nell'essere umano tra i primi sintomi di MA sono

individuabili i deficit spatio-temporali e di orientamento, nei cetacei potrebbe accadere il fenomeno del “leader malato” che, disorientato a causa della patologia in essere, potrebbe spiaggiarsi portando con sé gran parte del gruppo sociale e determinando alcuni fenomeni di spiaggiamenti di massa di specie come delfini, orche e balene. Quindi, nonostante l’essere umano sia morfologicamente, geneticamente e fisiologicamente più affine ai primati non umani, poichè quest’ultimi non sviluppano MA spontaneamente allora nuove frontiere di studio potrebbero portare specie come i delfini ed altri cetacei ad essere un modello più accurato di comparazione ‘essere umano-animali non umani’ riguardo la patologia in esame, dato che i suggerimenti ricevuti ci mostrano una probabilità che anche specie appartenenti ai cetacei potrebbero essere suscettibili a patologie spontanee simili alla MA.

Un ultimo studio da prendere in esame in questo sottocapitolo pone l’attenzione sull’ipotesi di una dinamica cerebrale che sta prendendo piede sempre più negli ultimi tempi, ovvero che la MA possa essere considerata una malattia autoimmune. Il lavoro (*Weaver, 2022*) propone un nuovo modello rivoluzionario di MA ( $MA^2$ ) sul quale si dovranno ancora fare ulteriori ed approfonditi studi, dove la patologia è intesa come una concomitanza di due processi biochimici paralleli, quello autoimmune e quello autoinfiammatorio. L’ipotesi è che in risposta a diversi eventi immunostimolanti associati a patogeni o danni associati (infezioni, traumi, ischemie, ecc..), la beta-amiloide venga fisiologicamente prodotta e rilasciata a cascata come un immunopeptide a risposta precoce; a questo punto le proprietà immunomodulatorie della beta-amiloide, tramite interazioni oligomeriche, aumenterebbero l’attivazione della microglia ed il conseguente rilascio di citochine proinfiammatorie, che contribuirebbero alla morte neuronale nelle zone cerebrali coinvolte tramite processi autoinfiammatori. Allo stesso tempo, le proprietà antimicrobiche della beta-amiloide porterebbero un erroneo attacco agli stessi neuroni, date le somiglianze elettrofisiologiche tra quest’ultimi ed i batteri in termini di gradiente di potenziale transmembrana sulla superficie

esterna, sottoponendo la loro membrana a penetrazione citotossica da parte dei peptidi antimicrobici; una sorta di autoattacco mal indirizzato, i cui risultati ed effetti comporterebbero un'estensione della degradazione neuronale necrotica ai neuroni adiacenti, provocando un continuo rilascio a catena di beta-amiloide che, tramite le proprie funzionalità appena descritte, darebbe vita ad un ciclo autoimmune che si autoalimenta.

### **3.2 Ipotesi Amiloide**

Analizzando più nel dettaglio le due principali alterazioni legate alla possibile eziopatogenesi della MA, risulta sicuramente utile concentrarsi anzitutto sulle placche amiloidee extracellulari. Queste sono formate principalmente da un materiale denso, costituito da un gruppo di polipeptidi fibrillari disposti in foglietti, denominato *beta-amiloide* o semplicemente *amiloide*, del quale sono state individuate due forme principali: il peptide costituito da 40 aminoacidi (*amiloide-40*) e quello formato da 42 aminoacidi, ovvero gli stessi del precedente con in aggiunta due addizionali all'estremità carbossilica (*amiloide-42*). È stato dimostrato biochimicamente come l'amiloide-42 si addensasse più rapidamente, si accumulasse più precocemente e sia più tossico dell'amiloide-40, il che ha permesso di indentificarlo, tra le due tipologie, come la componente cardine delle placche amiloidee. I peptidi a catena corta si formano solitamente tramite scissione di una proteina precursore, e quella identificata per questa specifica casistica è la proteina precursore dell'amiloide (APP – *amyloid precursor protein*), una glicoproteina di transmembrana presente, tra le altre cose, negli assoni, dendriti e corpi cellulari di diversi neuroni e le cui funzioni ancora incerte sono tutt'oggi sotto studio. La modificazione dell'APP avviene tramite tre processi proteolitici garantiti dall'alfa – beta – gamma secretasi: la prima fa parte di proteasi extracellulari responsabili della degradazione di componenti della matrice extracellulare (ADAM – *A Disintegrin and Metalloproteinase*), la

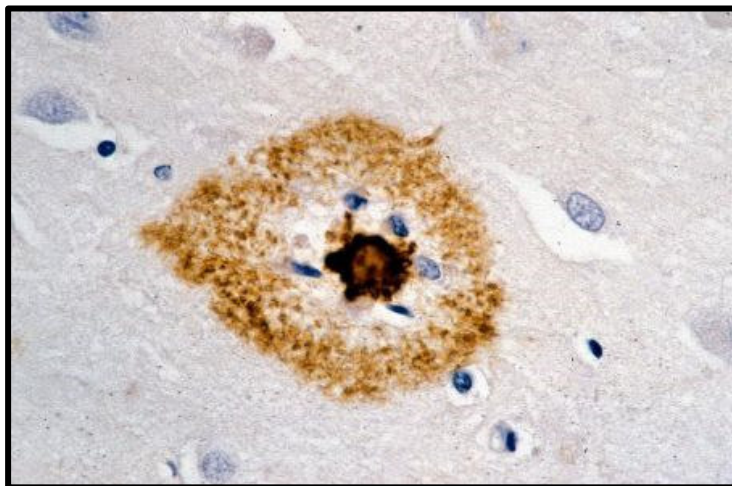
seconda è una proteina transmembrana dei neuroni centrali e delle aree sinaptiche (BACE1 – *Beta-site APP cleaving enzyme 1*), la terza è un complesso multiproteico comprendente proteine di membrana (come la *presenilina-1* e la *presenilina-2*) che scindono le proteine transmembrana. Questi processi scindono la proteina in diversi frammenti, tra i quali un frammento aminoterminale (N-APP) citosolico o intracellulare, e proprio il frammento extracellulare solubile beta-amiloide, liberato seguentemente nel liquido interstiziale; è alquanto curioso il fatto che, nonostante l'APP sia presente anche in cellule non nervose, la creazione di beta-amiloide avvenga solo in quelle cerebrali, poiché per tutte quelle non nervose l'alfa-secretasi scinde la proteina in mezzo alla sequenza che dovrebbe generare la beta-amiloide, non permettendole quindi di formarsi, a differenza della scissione per quelle nervose.

Le prime prove su una correlazione tra beta-amiloide ed MA sono state anzitutto genetiche; difatti il gene APP è collocato sul cromosoma 21, che quando è presente in tripla copia dà origine alla Sindrome di Down (o trisomia 21), la cui maggior parte dei soggetti affetti sviluppa MA entro i 40 anni, probabilmente per un eccesso di APP come fattore predisponente; altre evidenze genetiche sono emerse dall'analisi di pazienti con MA familiare, nei quali è stato rilevato che i primi geni a mutare sono quelli che codificano l'APP, la *presenilina-1* e la *presenilina-2*, le cui mutazioni è stato osservato che aumentano la produzione di beta-amiloide, soprattutto nella sua forma più tossica (amiloide-42) in maniera selettiva tramite la gamma-secretasi, e dato che quest'ultima risulta ancora più pervasiva nelle più comuni forme sporadiche di MA, questo potrebbe suggerirci come possa essere proprio l'idrolisi dell'APP ed un conseguente mal ripiegamento della beta-amiloide prodotta in eccesso ad avere un ruolo chiave nell'insorgenza dei sintomi (la MA difatti è infatti identificata come una possibile proteopatia, ovvero una patologia dovuto ad un ripiegamento errato delle proteine). Di fondamentale importanza sono risultati anche gli studi genetici

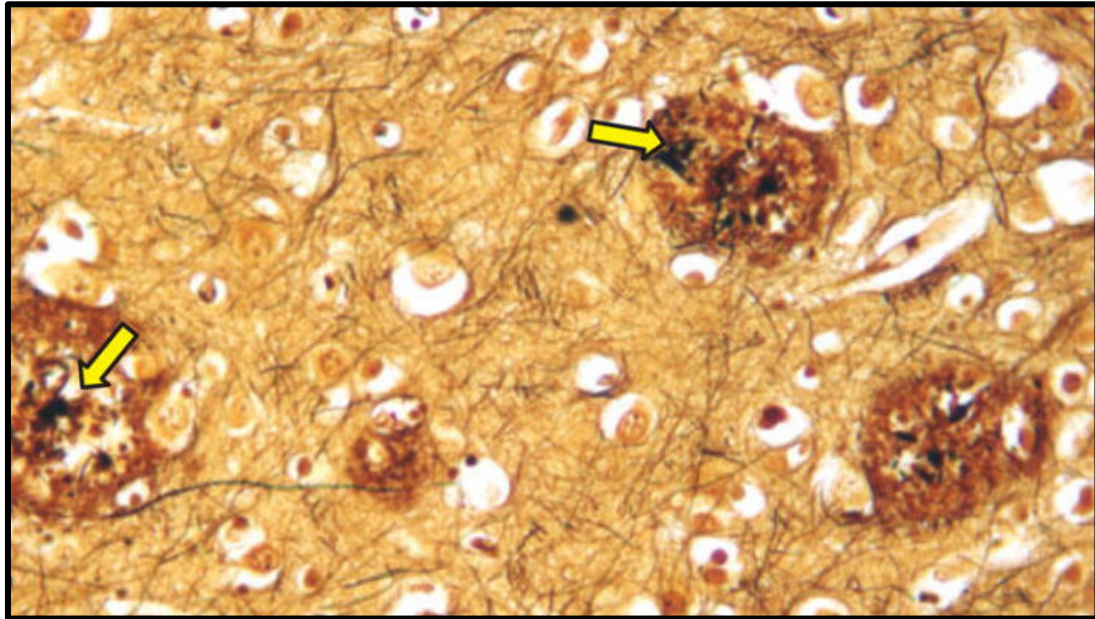


effettuati sul modello murino, ancor più utile per ragioni temporali (sintomi studiati nel corso di 1 anno) e di analisi dei tessuti post-mortem; è stato osservato infatti come in topi transgenici che esprimono alti livelli di APP erano presenti anomalie fisiologiche e strutturali (presenza di placche amiloidi nella corteccia e nell'ippocampo, dilatazione dei neuriti, minor densità delle terminazioni sinaptiche, ridotta trasmissione sinaptica, degenerazione neuronale) e comportamentali (deficit in compiti di memoria spaziale ed simil-episodica), tipiche della MA.

E' stato studiato, e lo è chiaramente ancora tutt'oggi, anche il processo che sembra portare i depositi di beta-amiloide a determinare la relativa sintomatologia, e nel paragrafo precedente abbiamo esposto la teoria relativa all'ipotesi autoimmune ed autoinfiammatoria, ma non è l'unica; varie spiegazioni alternative trattano della possibilità che le placche amiloidi intossichino i neuroni nelle immediate vicinanze, determinando quindi a catena un malfunzionamento sinaptico e la progressiva degenerazione assonale, fino alla morte neuronale; o ancora che l'aggregazione di beta-amiloide in placche sia il tentativo mancato dei corpi cellulari di inglobare i frammenti tossici delle proteine, così che la beta-amiloide riesca a legarsi ed interferire con le proteine sinaptiche ed il funzionamento dei recettori dei neurotrasmettitori postsinaptici, compromettendo la plasticità sinaptica e provocando la perdita stessa delle sinapsi.



*Figura 5 – Placca amiloide evidenziata tramite immunistoichimica*



*Figura 6 – Placche amiloidee costituite dal peptide beta-amiloide (zona rossastra) e neuriti distrofici (zone nere con frecce)*

In un recente studio (*Jordà-Siquier et al., 2022*) è stato possibile approfondire l'argomento poiché il relativo gruppo di ricerca ha analizzato, esaminando il tessuto post-mortem, la distribuzione dell'APP e dei suoi frammenti in sezioni di ippocampo di 27 pazienti MA, sia sporadica che familiare, e di due modelli murini con MA, confrontandola con tessuti cerebrali di soggetti di controllo sani. Tramite immunocistochimica sono stati evidenziati due tipi di placche, quelle diffuse e quelle a nucleo denso (caratterizzate dalla presenza dell'amiloide-42 più tossica). Anzitutto nei soggetti di controllo era presente l'APP nel soma neuronale dell'ippocampo, a differenza dei soggetti affetti nei quali apparivano accumuli di APP extrasomatici, con scarso coinvolgimento del soma; non sono state rilevate però differenze solo intergruppo, ma anche intragruppo tra soggetti con MA, poiché gli accumuli di APP risultavano notevolmente più elevati nell'ippocampo dei soggetti con MA familiare. E' stato rilevato quindi che l'APP si accumulava preferibilmente alla periferia delle placche a nucleo denso e che il compartimento cellulare e subcellulare nel quale si propagava fosse ricco di proteine pre-sinaptiche e povero di proteine post-sinaptiche; inoltre nel modello murino è stata identificata una correlazione inversa tra la quantità di accumuli di APP e la corrispettiva

densità neuronale. Tutto questo ha permesso di avanzare alcune ipotesi, come ad esempio il possibile ruolo di innesco degenerativo da parte dell'APP tramite la compromissione della funzione pre-sinaptica, poiché l'APP sembra interagire con diverse proteine implicate nei meccanismi di rilascio sinaptico, aumentando la possibilità che il suo accumulo in condizione patologiche possa portare all'errato indirizzamento delle proteine della vescicola sinaptica, (fondamentali per la sopravvivenza stessa dei neuroni) con conseguente neurodegenerazione. E' importante sottolineare come questa differenza anomala tra la bassa densità di APP nel soma neuronale ed il suo accumulo nel neuropilo sia probabilmente collegata, poiché se l'ipotesi della compromissione del trasporto assonale fosse vera, si creerebbe una sorta di blocco lungo il tragitto che comporterebbe un anomalo accumulo nella periferia ed una conseguente assenza nel luogo di presenza fisiologicamente corretto, con i conseguenti fenomeni descritti poco sopra; da lavori come questo sarà utile continuare le ricerche affinché questo possibile 'modello dell'ingorgo' possa indirizzare nuove strade sulla comprensione di questi eventuali accumuli presinaptici di APP e beta-amiloide, ed i relativi trattamenti mirati.

Un altro interessante studio (*Clark et al., 2022*) ipotizza un potenziale collegamento tra la beta-amiloide, il ritmo circadiano ed i disturbi del sonno, che in quanto fattori di rischio potrebbero in parte spiegare in alcuni casi la diffusione neurofisiopatologica del peptide nel tessuto cerebrale. Lo studio, effettuato sul modello murino, si basa su un assunto che a molti potrebbe sfuggire poiché si potrebbe pensare che la beta-amiloide sia presente solo ed esclusivamente nei soggetti affetti; in realtà è bene specificare che qualsiasi soggetto sano nelle 24 ore del normale ciclo sonno-veglia produce una determinata quantità di beta-amiloide nel liquido cerebrospinale, che però viene fisiologicamente rimossa grazie all'attività immunitaria della microglia e dei macrofagi, soprattutto nel periodo notturno durante il sonno. E' stato quindi ipotizzato che un eventuale deficit in questo meccanismo di *clearance* possa comportare una mancata rimozione del peptide ed il relativo accumulo, aumentando la

neuroinfiammazione e generando un'iperattivazione del sistema immunitario di riferimento, con livelli elevati di macrofagi e di attivazione della microglia; tutto ciò fungerebbe da 'arma a doppio taglio', poiché da un lato aumenterebbe la risposta di difesa dell'organismo, ma dall'altro anche la neuroinfiammazione subirebbe un'esacerbazione, con la conseguente morte neuronale e relativi sintomi come effetti. Nello studio è stato osservato come nei topi nei quali era indotta una prolungata disregolazione del ritmo circadiano fossero presenti dei protoglicani (HSPG - *Heparan Sulfate ProteoGlycan*, proteine altamente glicosilate) rispetto ai topi di controllo, e che queste proteine mostrassero un'azione inibitoria sulla fagocitosi della beta-amiloide, con conseguente formazione di placche amiloidi; a detta dell'equipe di ricerca, questo è il primo lavoro che mette in evidenza e dimostra un legame tra il ritmo circadiano delle proteine HSPG e la rimozione della beta-amiloide, aprendo scenari futuri di ricerca sicuramente interessanti e utili sul rapporto tra ritmo circadiano anomalo nei disturbi del sonno e sviluppo/esacerbazione della MA, soprattutto a livello preventivo.

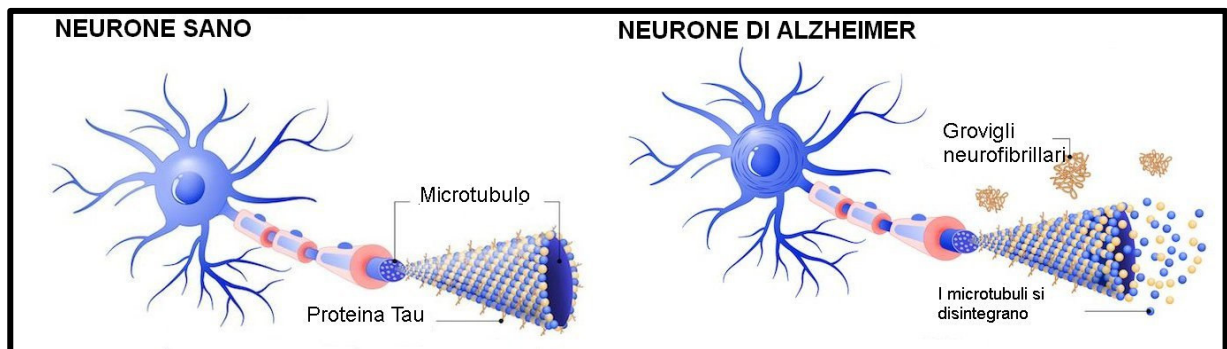
Concludiamo questo sottocapitolo dedicato al concetto di amiloide ed alle relative novità nell'ambito della ricerca con un recente studio (*Yuan et al., 2022*) le cui ipotesi potrebbero rivoluzionare in parte il ruolo delle placche amiloidi nella MA; il lavoro, pubblicato su *Nature*, prende in considerazione studi fatti sul modello murino e pone l'attenzione non tanto sull'amiloide extracellulare in se, ma sui neuriti distrofici (osservabili anche in *Figura 6*) situati attorno ai depositi di beta-amiloide, chiamati anche sferoidi assonali associati alla placca (PAAS), di origine assonale e non dendritica. Utilizzando tecniche di imaging ad alta risoluzione, manipolazioni molecolari e modelli computazionali, è stato osservato nello studio come nei topi con MA indotta, centinaia di assoni sviluppano PAAS attorno ai depositi di beta-amiloide e piuttosto che essere legati a processi di immediata neurodegenerazione, sembrano persistenti e subiscono cambiamenti dimensionali dinamici; sembra che la loro presenza interrompa la propagazione dei potenziali d'azione e del segnale elettrico da una

regione cerebrale all'altra, rendendoli degli 'assorbitori di elettricità' e portando ad una connettività assonale a lungo raggio anomala, con conseguenti disfunzioni della rete neuronale. Oltre questo il gruppo di ricerca è riuscito ad individuare nella proteina lisosomiale PLD3 la causa della crescita e dell'aggregazione di questi organuli lungo gli assoni e che, difatti, una sua modulazione poteva invertire le anomalie di trasmissione assonale e ripristinare le normali capacità della rete neuronale nei topi con MA; se questo fosse confermato, non solo si potrebbe fare riferimento in futuro alla PLD3 come nuovo biomarcatore nella diagnosi della MA, ma anche si potrebbe porre l'attenzione su dinamiche neurofisiopatologiche riguardanti l'amiloide diverse rispetto alle canoniche, con nuove possibilità di intervento preventivo.

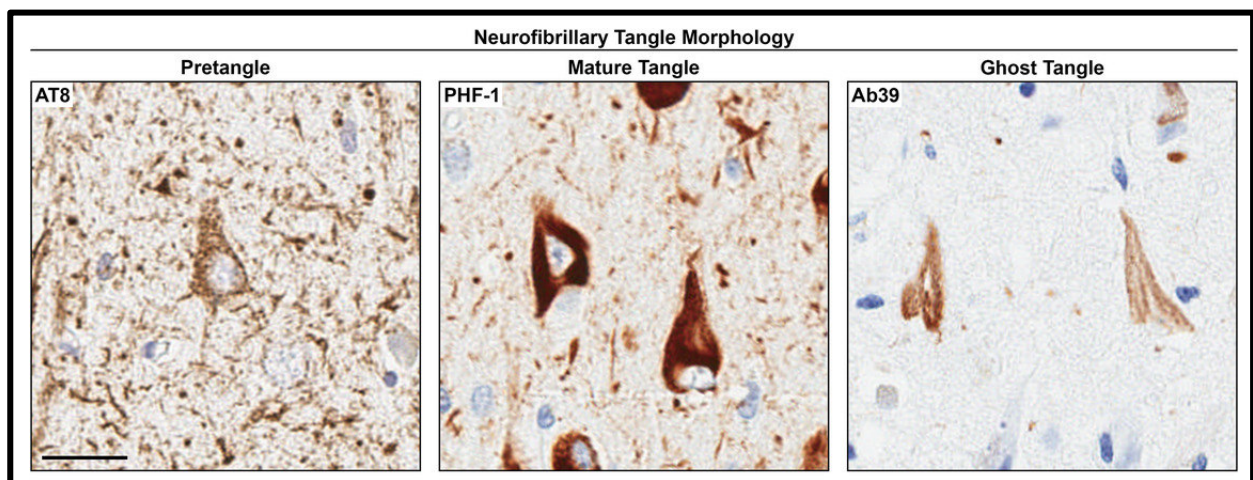
### **3.3 Ipotesi Proteina Tau**

La MA, oltre che essere caratterizzata neurofisiopatologicamente dalla presenza dell'amiloide, è considerata anche una taupatia, cioè una patologia proteino-correlata, nel caso specifico rispetto alla *proteina tau*. Essa è considerata il secondo grande indizio eziopatogenetico che contribuisce allo sviluppo ed alla progressione della malattia ed è descritta come un protide solubile legato ai microtubuli con un ruolo centrale e fondamentale nei processi di trasporto intracellulare, soprattutto negli assoni, poiché si lega ai microtubuli e li stabilizza. Nella MA le analisi molecolari hanno spesso individuato isoforme iperfosforilate di tau, cioè condizioni nelle quali la proteina viene fosforilata (modificata) eccessivamente, perdendo l'associazione con i microtubuli, che di conseguenza si disaggregheranno, e andranno a formare dei filamenti elicoidali accoppiati di tau disaggregata che, compattandosi, formeranno cosiddette *matasse neurofibrillari*; tutto ciò comporterebbe delle alterazioni relativamente ai processi sopra descritti, con conseguenti malfunzionamenti della stabilità

sinaptica e delle funzioni trofiche, implicando morte neuronale e, come traccia distintiva residua, presenza delle matasse neurofibrillari negli spazi extracellulari come fossero delle pietre tombali dei neuroni eliminati. La scienza negli anni ha mostrato diverse incertezze sul ruolo della tau e sulle matasse nella MA, poiché alcuni indizi, come la non mutazione del gene tau nelle forme di MA familiari, suggerirebbero che queste siano delle conseguenze neurofisiopatologiche della malattia, mentre altri studi indicherebbero una loro implicazione anche nella patogenesi della stessa; questa seconda opzione è sostenuta dal fatto che aggregati di tau sono osservati anche in altre patologie neurodegenerative, oppure che mutazioni del gene tau sono osservate nella demenza frontotemporale con Morbo di Parkinson di tipo 17 (simile per caratteristiche alla MA, ma con assenza di placche amiloidee), o ancora che i sintomi della MA correlano positivamente con la densità e la distribuzione delle matasse, ancora di più che con le placche amiloidee (un esempio esplicativo riguarda la comparsa delle matasse nella corteccia entorinale, con conseguenti deficit di memoria, temporalmente prima dell'apparizione delle placche). Oggi sembra abbastanza associato che sia le placche che le matasse svolgono un ruolo combinato cruciale nell'eziopatogenesi della MA, ipotesi evidenziata da esperimenti su topi transgenici nei quali, mutando sia il gene per l'APP che per la tau, si ottengono sintomi simil-MA qualitativamente più gravi che nei topi con singole mutazioni non contemporaneamente presenti; anzi, sembra addirittura che ci sia una correlazione tra le due alterazioni patologiche, come mostrano iniezioni di beta-amiloide 42 nel cervello di topi transgenici che esprimono una mutazione della proteina tau, comportando un aumento delle placche amiloidi nei neuroni attorno, mentre, al contrario, dei processi sperimentali di riduzione delle placche determinano una diminuzione della quantità di tau iperfosforilata e delle matasse neurofibrillari.



**Figura 7** – Schematizzazione comparata tra una normale attività della proteina tau in un neurone sano (sinistra) ed un'iperfosforilazione della stessa proteina, con conseguente generazione di matasse neurofibrillari in un neurone con MA (destra)



**Figura 8** – Osservazione tramite immunostochimica della stadiazione morfologica delle matasse neurofibrillari

Anche in questo sottocapitolo abbiamo passato in rassegna diversi studi sull'argomento che sono risultati alquanto interessanti ed utili, anche per eventuali approfondimenti futuri. Un lavoro preso in esame (*Stefanoska et al., 2022*) ha cercato ad esempio di rispondere al perché la proteina tau vada incontro ad iperfosforilazione piuttosto che a normale fosforilazione, utilizzando il modello murino. E' stato osservato nel topo come la fosforilazione della proteina tau sia sito-specifica e che determinate zone cerebrali si occupino della fosforilazione



di una determinata variante di tau; è emerso però che alcuni siti risultano anche interdipendenti tra loro, e proprio questa connessione svolgerebbe un ruolo chiave nella fosforilazione multisito della tau, con conseguente eccesso e quindi iperfosforilazione. Soprattutto un sito specifico nel modello murino (T181) sembrava fungere da coordinatore dell'interdipendenza, poiché la sua rimozione nei topi transgenici e la conseguente rottura del collegamento tra i siti ha mostrato che tali roditori presentavano prestazioni d'apprendimento paragonabili a quelle dei topi di controllo; questo indizio potrebbe quindi suggerire che l'iperfosforilazione multisito e il conseguente impatto negativo sulle funzioni cognitive, potrebbero essere alleviati eliminando le connessioni tra i siti principali per la fosforilazione ed il resto dei siti accessori, con possibili implicazioni terapeutiche future, se supportate dagli adeguati studi di approfondimento sulla questione, basate sulla possibile inibizione terapeutica dei siti principali per diminuire i fenomeni di iperfosforilazione e dei livelli patologici di tau, mantenendo un'ipotetica funzione cellulare più sana nel complesso.

Un altro recente studio (*Kim et al., 2022*) pone l'attenzione su come probabilmente diverse tipologie e conformazioni della proteina tau possano contribuire alla variazione dei tassi di progressione della MA ed essere responsabili della variabilità fenotipica della stessa. L'equipe di ricerca, utilizzando tecniche biofisiche avanzate sensibili alla conformazione della tau, ha analizzato l'organizzazione strutturale di alcune isoforme diverse di proteina tau nell'ippocampo di 40 soggetti affetti da MA con tasso di progressione variabile; le osservazioni hanno mostrato diversi ceppi eterogenei di tau mal ripiegata, su tutti quelli a 4 ripetizioni (tau 4R) e quelli a 3 ripetizioni (tau 3R), con ognuno che sembra essere caratterizzato da una peculiare velocità di propagazione, livello di tossicità e patogenesi variabile di MA. Questi risultati potrebbero suggerire una nuova visione dell'alterazione proteica in esame, nella quale la durata della malattia e la sua progressione non dipendono da un aspetto quantitativo di densità della proteina tau, bensì da un aspetto qualitativo della



stessa, in base alla tipologia ed alla conformazione presente nel soggetto affetto; se questo fosse confermato in futuro, potrebbe sicuramente avere un grosso impatto sulle implicazioni terapeutiche, dato che la ricerca potrebbe andare sempre più verso la direzione di cure basate sulla singola persona e sul singolo caso specifico.

## 4

### *TERAPIE PSICOSOCIALI E FARMACOLOGICHE PER LA MA*

In quest'ultimo capitolo verranno trattate le conoscenze e le risorse ad oggi disponibili utili a fornire un supporto ed una via terapeutica ai pazienti affetti da MA. E' bene ricordare come questo campo sia ancora il più studiato e quello dove vengono investite più forze ed energie, poiché l'Alzheimer non ha ancora una cura definitiva ed i farmaci o gli interventi psicosociali e cognitivi messi in atto non guariscono e non bloccano la progressione della patologia; questi piuttosto possono sicuramente migliorare la qualità di vita dei pazienti, accompagnandoli in percorsi terapeutici strutturati ad hoc per i loro bisogni, necessità e capacità, oltre che offrire un valido supporto alle famiglie, in modo da poter dar loro il sostegno emotivo-psicologico per affrontare un peso così gravoso come la gestione quotidiana in casa di un parente affetto da MA, ed alcuni strumenti per poter affrontare meglio i bisogni e le difficoltà del soggetto nel loro piccolo. Proprio per questo è forse ancora più utile porre l'attenzione non solo su ciò che già è conosciuto ed assodato in questo ambito della sfera patologica, ma soprattutto puntare il dito sulle nuove frontiere che si aprono annualmente grazie alla ricerca scientifica, in attesa un giorno, si spera non troppo lontano, che anche questa malattia possa essere debellata o quantomeno trattata e curata in maniera ampiamente e pienamente risolutiva.

#### **4.1 Terapie psicosociali**

Queste forme di intervento, spesso integrate con il trattamento farmacologico, permettono di prendere in considerazione gli aspetti comportamentali, psicosociali e cognitivi non solo del paziente in se, ma di tutta la sfera attorno a lui in modo globale e nella sua interezza, ed hanno

dimostrato di essere un valido supporto nella gestione clinica complessiva del soggetto preso in carico. E' emerso sempre più chiaramente come fosse necessaria una gestione terapeutica multidisciplinare della MA, nella quale tutte le varie componenti, da quella diagnostica a quella farmacologico-terapeutico-riabilitativa facessero la loro parte in sinergia. Le tecniche di riabilitazione cognitiva quindi risultano come un elemento cardine nel cercare di limitare l'impatto del danno cognitivo nella vita quotidiana e nel comportamento del paziente con MA; questo risulta possibile grazie alle straordinarie capacità compensatorie e plastiche, soprattutto con fenomeni come la riserva cognitiva (trattata nel *paragrafo 1.4.3*), che tramite prove indirette hanno mostrato che, in combinazione con queste tecniche terapeutiche, possono fungere da processi protettivi durante la neurodegenerazione, rallentandone la progressione. Dati sperimentali ed epidemiologici ci danno delle evidenze incoraggianti su questo, poiché è stato studiato come la riserva cognitiva, essendo strettamente legata alla plasticità di alcune zone frontali e parietali, possa essere utilizzata come risorsa importante di compensazione sfruttando la plasticità neuronale stessa; inoltre diversi studi PET hanno mostrato come diversi pazienti, a parità di gravità stadiale della patologia, avessero un danno funzionale più ridotto se caratterizzati da una storia di scolarizzazione maggiore rispetto ad altri, suggerendo come sia necessario un danno quantitativamente maggiore per dar vita a quadri sindromici peggiori nei soggetti con maggiori competenze cognitive e con un'educazione di base arricchita e qualitativamente migliore.

Nel corso degli ultimi decenni hanno quindi fatto la loro comparsa una quantità consistente di metodologie volte alla massimizzazione qualitativa dell'atto terapeutico, ed è sicuramente fondamentale citare quelle basate sull'approccio globale centrato sulla persona; questo criterio terapeutico ha permesso di andare più a fondo nella pratica clinica, non trattando tutti i pazienti come fossero uguali e quindi utilizzando gli stessi paradigmi e le stesse attività in modo uguale per tutti, date le riconosciute differenze inter ed intra individuali influenzate da

molteplici fattori della singola entità (storia personale, ambiente di vita e di crescita, quantità e qualità dei caregiver, tratti individuali di personalità) che non permetterebbero la reale efficacia e validità di alcuni approcci con tutti i soggetti. Proprio per queste ragioni è risultato necessario costruire un modello teorico che si rapporti alla MA come un focus sulla persona nel suo complesso, considerando i suoi bisogni e le sue peculiarità sia fisiche che sociali; questo concetto cardine, tipico di tale approccio, è riassunto chiaramente nell'idea del modello arricchito di Kitwood e nel paradigma VIPS della Pradelli (Valorizzare – Individualità – Prospettiva – Sociale). Entrambi portatori dei punti chiave dell'approccio preso in esame, si basano sul prendere in considerazione tutti i possibili fattori che potrebbero influenzare i pensieri e le azioni di una persona (modello arricchito) riunendo insieme la compromissione neurologica della stessa con la salute individuale, la biografia, la personalità e la socialità, e puntano al valorizzare i pazienti affetti da MA ed i loro caregiver, dando importanza alla loro individualità, in quanto soggetti con un bagaglio unico di esperienze, risorse ed esigenze, oltre a cercare di vedere il mondo dalla prospettiva del paziente tentando di empatizzare con le sue sensazioni, emozioni e i suoi pensieri, dando importanza alla sua dignità ed al suo ambiente sociale unico con le relazioni che lo attraversano (paradigma VIPS).

Nell'ottica dell'approccio incentrato sulla persona vengono collocate tecniche come la Terapia di Stimolazione Cognitiva (CST – *Cognitive Stimulation Therapy*), dove vengono utilizzate un ampio spettro di attività per coinvolgere e stimolare il paziente, nonché toccare domini cognitivi multipli, spesso in setting gruppali per stimolare anche l'interazione sociale. Essa si fonda quindi sui paradigmi prima discussi di plasticità cerebrale e della riserva cognitiva, per poter potenziare e sfruttare terapeutamente le abilità cognitive residue; è un paradigma psicosociale validato, strutturato ed *evidence-based*, in quanto la ricerca ha mostrato come riesca a migliorare il funzionamento cognitivo globale e la qualità di vita delle persone affette

da MA e demenza, rallentando il patologico declino cognitivo stesso. Essa è caratterizzata da 14 sessioni di stimolazione cognitiva specifiche, da svolgere due volte a settimana in gruppi di 5-6 persone, sotto la conduzione di due professionisti; ogni sessione è basata sul proporre ai pazienti delle attività ed esercizi utili a riattivare diverse capacità cognitive come la memoria, la pianificazione e il linguaggio in un ambiente professionale ma allo stesso tempo socialmente leggero e simpatico. Tutto ciò nel complesso permetterà di tenere attive quelle funzioni cognitive che altrimenti non verrebbero utilizzate dal paziente e ‘date in pasto’ alla patologia, utilizzando un apprendimento implicito multisensoriale, del materiale semplice e di facile riconoscimento da parte dei soggetti e soprattutto ponendo l’accento sulle continue ripetizioni che vengono ritornate al paziente riguardanti le informazioni di base della storia personale o del mondo attorno al soggetto per mantenere attivo il suo orientamento spazio-temporale (nome e cognome, luogo di nascita e di infanzia, nomi dei caregiver o di altre persone care, giorno-mese-anno correnti, meteo della giornata odierna, passioni e hobby peculiari del paziente, notizie di attualità passate in tv o sui giornali, ricorrenze note in base al periodo, come Natale o Pasqua, ecc..). E’ molto importante tenere a mente che durante tali attività è il paziente ad essere al centro di tutto, quindi risulta fondamentale fare in modo che si promuovano spesso tra i partecipanti nuove idee, discussioni, punti di vista, pensieri ed opinioni, in un clima di scambio e partecipazione reciproca dove nessuno deve sentirsi in difficoltà o escluso; solitamente nelle attività viene utilizzato materiale visivo, uditivo o tattile non solo per facilitare il coinvolgimento dei soggetti, ma anche per rafforzare la percezione multisensoriale degli stimoli stessi, offrendo a volte anche delle scelte ai pazienti per farli sentire tutti utili alla causa, inclusi e padroni dell’andamento delle attività, rispettando i tempi di tutti senza alcuna sopraffazione, in modo da ottimizzare le capacità di ognuno.

Esistono e vengono utilizzati anche altri approcci simili, anche se con i dovuti pro e contro, tra i quali ricordiamo la terapia del riorientamento alla realtà (ROT - *Reality Orientation*

*Therapy*), più indicata per pazienti con gravità della MA lieve e moderata e che si pone lo scopo di migliorare l'orientamento del soggetto rispetto a se stesso ed all'ambiente circostante, promuovendo l'autostima e l'aderenza dello stesso alla realtà, in modo da evitarne l'isolamento. Questo approccio si basa principalmente su stimolazioni multimodali scritte, verbali e musicali (con associazione di tecniche di musicoterapia) che vanno a rinforzare l'orientamento spazio-temporale del paziente rispetto a sé ed a ciò che lo circonda, soffermandosi (un po' come nella CST) su quegli elementi della storia personale del soggetto (come i ricordi o gli avvenimenti importanti, per riorientarlo verso di sé) o del mondo in cui vive (come il luogo in cui si trova, l'identificazione del giorno corrente, per riorientarlo rispetto al tempo e allo spazio). Inoltre possono essere utilizzate due modalità terapeutiche della ROT, dove la prima è denominata "ROT informale", dove i caregiver e gli operatori sanitari stimolano per tutto l'arco della giornata il paziente in modo continuativo; la seconda è invece la "ROT formale", più strutturata nelle tempistiche, che prevede sedute giornaliere da 45 minuti in gruppi di 5-6 persone che condividono lo stesso grado di deterioramento cognitivo e lo svolgimento in un ambiente quanto più simile a quello abituale dei pazienti. Spesso la ROT può essere associata ad altre tecniche, formando il complesso terapeutico delle 3R (Realtà – Reminiscenza – Rimotivazione) in cui si punta l'attenzione sia su attività di *reminiscenza* dei ricordi, intesi come chiave tra il passato ed il futuro del paziente, rievocando gli eventi passati, accompagnati dal corrispettivo contenuto emotivo, e stimolando quindi la memoria autobiografica ed in generale le tracce mnesiche residue, che sul rinnovare gli interessi del paziente tramite la *rimotivazione* su argomenti più legati al presente ed alla socialità, favorendo l'aderenza alla *realtà*.

Ancora un'ulteriore tecnica terapeutica utile da riportare è la *Validation Therapy* (VT), rivolta invece a pazienti ad uno stadio moderato-grave della malattia, con poche risorse cognitive integre che non permetterebbero loro di beneficiare proficuamente delle altre tecniche

discusse; è un approccio basato sullo stabilimento di un rapporto di empatia tra il professionista ed il paziente, ascoltandolo e cercando di capire e conoscere il suo mondo interiore, la sua emotività e la sua visione del mondo esterno, in modo da potersi immedesimare e riuscire a comprenderlo. Solitamente è strutturata con una sessione settimanale di 30 o 60 minuti in gruppi di 5-10 partecipanti, ognuno con un ruolo specifico e concordato all'inizio della terapia.

Anche la *terapia occupazionale* (TO), intesa come intervento educativo-riabilitativo, a volte può contribuire nel corpus terapeutico utilizzato, poiché permette di coinvolgere i pazienti in attività occupazionali sia sociali che domestiche, favorendo una miglior partecipazione alla vita pubblica e privata.

Possono essere utilizzate però anche tecniche di *training cognitivo* (CT) incentrate proprio sulle singole capacità cognitive del paziente, come lo *space retrieval*, per migliorare le performance mnestiche tramite rievocazione di informazioni ad intervalli temporali crescenti, l'*errorless learning*, cioè una modalità di apprendimento senza errori, o il *vanishing cues*, dove viene fornito un numero di suggerimenti via via sempre più decrescente al paziente sul compito da affrontare. Risulta interessante riportare come negli ultimi anni le tecniche di CT, se combinate con interventi di stimolazione cerebrale non invasivi (come la TMS – *Stimolazione Magnetica Transcranica*), sembrano potenziare le specifiche prestazioni cognitive negli specifici compiti correlati.

E' molto importante inoltre, quando si parla di approcci biopsicosociali, includere nel progetto terapeutico anche la corretta informazione e formazione, ove possibile, dei caregiver inerenti alla sfera affettiva e privata del paziente; è necessario spiegar loro quali devono essere i comportamenti e gli atteggiamenti più corretti da tenere nei confronti del paziente e che permetteranno di mantenere una corretta compliance terapeutica, riducendo al minimo le discrepanze tra ambiente domestico e ambiente professionale-terapeutico. A tal proposito una

corretta informazione prevede il comunicare di evitare sempre il confronto aperto con il paziente, senza incappare in correzioni fatte con supponenza su episodi legati ai disturbi mnemonici, all'agitazione o alle produzioni allucinatorie, evitando di sminuirle, ridicolizzarle o di usare toni accusatori che potrebbero solo peggiorare lo stato emotivo interno sofferente del soggetto.

## **4.2 Terapie farmacologiche**

Come già anticipato, gli interventi farmacologici relativi alla MA possono sicuramente offrire un supporto terapeutico da affiancare agli approcci biopsicosociali e la ricerca scientifica è costantemente a lavoro per identificare possibili nuovi farmaci che da un lato possano avere pochi effetti collaterali e dall'altro garantire un'azione efficace sulla patologia. In quest'ultimo paragrafo del lavoro di tesi verranno quindi riportate le informazioni presenti in letteratura sugli odierni farmaci utilizzati e le implicazioni che questi potranno avere sulle nuove frontiere, studiate nel presente e con un possibile impatto futuro sull'argomento.

I farmaci che verranno indicati sono quelli approvati dalla FDA che alleviano temporaneamente alcuni sintomi della MA e che modificano la progressione della patologia o trattano sintomi accessori del comportamento, psichiatrici o relativi a disturbi vari come quello del sonno; oltre questi, verrà riportato ciò che è ancora sotto studio e osservazione e che potrebbe ipoteticamente generare effetti di questo tipo sulla malattia stessa.

Inizialmente si è andati verso la direzione di identificare come target farmacologico il sistema colinergico del proencefalo base, solitamente danneggiato ampiamente nella MA, utilizzando inibitori della acetilcolinesterasi, precursori dell'acetilcolina o agonisti colinergici, approvati dalla FDA, ottenendo un aumento dei livelli di acetilcolina ed inibendone la scissione; i risultati però a lungo termine non si rivelarono efficaci e mostrarono un effetto modesto sulle



funzioni cognitive dei pazienti. Più recentemente, grazie soprattutto ai progressi fatti dalla ricerca scientifica, è stato allargato il raggio d'azione anche su altri bersagli, prima poco esplorati; tra questi è da nominare il tentativo di sviluppare nuovi farmaci che riescano a ridurre l'attività di frammentazione della beta-gamma secretasi sull'APP, con conseguente generazione di beta-amiloide. In esperimenti su topi transgenici che sovraesprimono APP mutante è stato osservato infatti che diminuendo i livelli degli enzimi sopra riportati, è presente una riduzione della deposizione di beta-amiloide e delle problematiche mnemoniche riscontrate in task dedicati; l'obiettivo sarà quello di estendere questi risultati all'essere umano, tenendo conto anche degli eventuali effetti collaterali, poiché la diminuzione delle secretasi, che hanno un ruolo anche in altri substrati e non solo nell'APP, porterebbe effetti come la diminuzione delle cellule B e T del sistema immunitario. Altri interventi mirano ad aumentare invece i livelli di alfa-secretasi, che idrolizza nel mezzo la beta-amiloide e ne previene l'accumulo; oppure fare in modo di convertire le proprietà del gene ApoE4 (predisponente alla MA, come già riportato precedentemente) in quelle di ApoE3, innocuo e protettivo; o ancora di impedire l'iperfosforilazione della proteina tau e rallentare la formazione delle matasse neurofibrillari. Sono stati ipotizzati anche metodi immunitari per ridurre i livelli di beta-amiloide, cercando di formare dei veri e propri anticorpi per essa ed ottenendo risultati promettenti sul modello murino, con riduzione delle placche amiloidee, tramite un possibile meccanismo ancora da chiarire che renderebbe gli anticorpi serici come dei contenitori che estraggono i peptidi beta-amiloide di basso peso molecolare dal cervello, trasportandoli nel sangue ed allontanandoli conseguentemente dal sistema nervoso.

Andando più nel dettaglio proprio su farmaci che sono stati e vengono utilizzati per il trattamento della MA, ricordiamo, come già anticipato, che la prima famiglia riguarda quelli che trattano o alleviano temporaneamente i sintomi dovuti alla progressiva neurodegenerazione, influenzando alcune sostanze chimiche coinvolte nel trasporto

dell'informazione per via neuronale. I precedentemente introdotti inibitori della colinesterasi hanno come obiettivo la stabilizzazione dei sintomi legati a funzioni cognitive come la memoria e il linguaggio e tra essi riportiamo il *Donepezil* (per tutti gli stadi della malattia), la *Rivastigmina* e la *Galantamina* (per gli stadi da lieve a moderato). Sono utilizzati in questo campo anche i regolatori del glutammato, regolando la sua attività in quanto messaggero chimico importante per l'elaborazione delle informazioni da parte del cervello, per migliorare memoria, attenzione, linguaggio, ragionamento e funzioni esecutive; è citata in questo caso la *Memantina* (per stadi da moderato a grave). Possono essere utilizzati anche supporti farmacologici relativi non a sintomi cognitivi, ma comportamentali (come disturbi del sonno, agitazione, allucinazioni e deliri), che potrebbero intaccare negativamente la qualità della vita quotidiana del paziente; tra questi ricordiamo gli antagonisti del recettore dell'orexina, come il *Suvorexant*, approvati per il trattamento dell'insonnia, o gli antipsicotici atipici, come il *Brexpiprazolo*, con target le vie chimiche della serotonina e della dopamina.

Parallelamente, la seconda famiglia citata rappresenta tutti quei farmaci che influenzano e modificano la progressione della MA e riescono a rallentarla, andando a colpire gli elementi biologici alla base della patologia, tra i quali la beta-amiloide, ma generando purtroppo ancora degli effetti collaterali (come il fenomeno ARIA, che in alcuni casi potrebbe comportare microemorragie cerebrali); importantissimi da citare al riguardo l'*Aducanumab*, approvato nel 2021 negli Stati Uniti ma non in Europa, basato su un anticorpo monoclonale umano che sembra ridurre le placche amiloidee ed entro il 2030 dovrà essere dimostrata ed accertata inequivocabilmente la sua efficacia anche sulle capacità cognitive nei pazienti affetti, altrimenti verrà ritirato dal mercato. E' stato il primo farmaco a dimostrare (almeno parzialmente) che la rimozione della beta-amiloide dal cervello riduce il declino cognitivo nella MA in fase iniziale, con somministrazione ad infusione endovenosa. Un secondo farmaco però ha fatto irruzione nell'attualità scientifica, ovvero il *Lecanemab*; anch'esso è un

farmaco relativo ad un anticorpo monoclonale del tipo immunoglobulina gamma 1 ricombinante ed utilizzato per infusione endovenosa. Opera contro le forme solubili ed insolubili di beta-amiloide e la proteina tau181 plasmatica, riducendo nei trial clinici la loro densità rispetto ai controlli, agendo a livello oligomerico sui protofibrilli e le fibrille; è la seconda terapia farmacologica a dimostrare che la rimozione di beta-amiloide riduce il declino cognitivo nella fase iniziale di MA ed è stato approvato dalla FDA il 6 Luglio 2023 negli Stati Uniti e il 18 Settembre 2023 in Giappone, relativamente al suo utilizzo per pazienti nelle prime fasi della malattia e con un grado lieve di MA. E' chiaro, dal numero di attenzioni che stanno ricevendo, che questi ultimi due farmaci potrebbero rivoluzionare la terapia per la MA e che è importante come la ricerca scientifica continui il proprio lavoro di approfondimento per anzitutto limitare gli effetti collaterali che storicamente hanno contrassegnato i farmaci legati a questa patologia, ed in secondo luogo per cercare, in caso di progressivi successi nei risultati sperimentali, di allargare il loro utilizzo anche a soggetti con livelli di gravità della MA più avanzati e quindi non solo limitandolo alle prime fasi della malattia, in modo da offrire una nuova speranza ad una fetta estremamente più allargata di pazienti e famiglie, visti soprattutto i dati epidemiologici in costante crescita che abbiamo avuto modo di riportare all'interno della tesi.

## CONCLUSIONI

Questo lavoro di tesi, giunto al termine, ha permesso di esplorare ed approfondire la maggior parte degli aspetti legati alla Malattia di Alzheimer, una demenza sempre più diffusa e pervasiva a livello globale. Le premesse riguardavano il tentativo di poter fare una completa review di ciò che in letteratura riguardasse la patologia in esame, in modo da caratterizzarla a pieno in tutti i suoi aspetti e rendere chiaro anche ai non addetti del settore cosa comporta una malattia di questo tipo, dato che al giorno d'oggi nell'immaginario popolare la MA è a volte ancora inquadrata erroneamente come una normale conseguenza dell'invecchiamento. Tutto ciò è stato possibile farlo positivamente, grazie alle fonti individuate ma soprattutto in primis grazie all'estremo interesse dell'argomento affrontato, attualissimo e con un'infinità di prospettive future ad accompagnarlo, ed al massimo impegno profuso personalmente per poter realizzare un lavoro esaustivo e certosino. Durante la stesura, è stato possibile unire ciò che già è assodato sulla MA con diversi studi scientifici che approfondiscono alcuni aspetti particolari, selezionati appositamente per porre un'attenzione particolare su diverse ipotesi ancora al vaglio della ricerca, che aprono nuovi scenari di studio e suggeriscono un input per tutte quelle che sono le prospettive future, che ci si augura possano rivoluzionare il trattamento della MA. A tal proposito, oltre i gli obiettivi raggiunti già esposti nell'introduzione, dagli studi riportati è stato possibile porre l'attenzione su alcuni fattori di rischio e protezione conosciuti e non, che potrebbero aiutare a prevenire la patologia, come l'impatto del batterio *Chlamydia pneumoniae* sul sistema nervoso, l'effetto dei traumi cranici con evidenze nel mondo dello sport, l'importanza di coltivare abitudini che permettano di proteggerci tramite la riserva cognitiva e l'effetto esacerbante che potrebbe portare la concomitanza di diverse patologie nel soggetto, come l'aterosclerosi; è stata fatta luce su eventuali nuovi biomarcatori in grado di segnalare la presenza *in vivo* della malattia, in alcuni casi addirittura con 17 anni di anticipo; ed infine ci si è immersi nell'analisi delle alterazioni

amiloidee e taupatiche, riscontrando novità riguardanti il ruolo del ritmo circadiano ed i relativi disturbi del sonno sulla *clearance* notturna dell'amiloide, sugli approcci futuri basati sulla biochimica strutturale delle placche e della proteina tau che auspicano a rivoluzionari trattamenti soggetto-specifici in base alla peculiare tipologia delle stesse, sul possibile ruolo di strutture come il plesso coroideo nella MA e su studi comparativi neurofisiopatologici umani-cetacei; nonché si sono esplorate nuove ipotesi riguardanti le alterazioni patologiche della MA, come la neuroinfiammazione autoimmune, il ruolo degli sferoidi assonali associati all'amiloide e il concetto di interdipendenza multisito della proteina tau. Coscienti che la ricerca scientifica porterà avanti questi argomenti, nonché presenterà sempre più nuovi quesiti e risposte ad altri, rinnoviamo l'auspicio che questo lavoro di tesi possa aver messo, nel suo piccolo, un tassellino ulteriore sulla comprensione di una delle malattie principali dell'era moderna.

## BIBLIOGRAFIA

- Alzheimer Association, *Alzheimer's Disease Facts and Figures* (2023), [www.alz.org](http://www.alz.org)
- Banack, S. A., Stark, A. C., & Cox, P. A. (2022). *A possible blood plasma biomarker for early-stage Alzheimer's disease*. *PloS one*, 17(4), e0267407. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0267407>
- Beyer, L, Stocker, H, Rujescu, D, et al. *Amyloid-beta misfolding and GFAP predict risk of clinical Alzheimer's disease diagnosis within 17 years*. *Alzheimer's Dement*. 2023; 19: 1020–1028. <https://doi.org/10.1002/alz.12745>
- Chacko, A., Delbaz, A., Walkden, H., Basu, S., Armitage, C. W., Eindorf, T., Trim, L. K., Miller, E., West, N. P., St John, J. A., Beagley, K. W., & Ekberg, J. A. K. (2022). *Chlamydia pneumoniae can infect the central nervous system via the olfactory and trigeminal nerves and contributes to Alzheimer's disease risk*. *Scientific reports*, 12(1), 2759. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-06749-9>
- Clark, G. T., Yu, Y., Urban, C. A., Fu, G., Wang, C., Zhang, F., Linhardt, R. J., & Hurley, J. M. (2022). *Circadian control of heparan sulfate levels times phagocytosis of amyloid beta aggregates*. *PLoS genetics*, 18(2), e1009994. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1009994>
- Daniel F. Mackay, Ph.D. Emma R. Russell, M.Sc., Katy Stewart, Ph.D., John A. MacLean, M.B., Ch.B., Jill P. Pell, M.D., and William Stewart, M.B., Ch.B., Ph.D. (2019). *Neurodegenerative Disease Mortality among Former Professional Soccer Players*. *N Engl J Med* 2019; 381:1801-1808 DOI: 10.1056/NEJMoa1908483
- Denes G., Pizzamiglio L., Guariglia C., Cappa S., Grossi D., Luzzatti C. (2019) *Manuale di Neuropsicologia – 3° Edizione*, cap.38, pp. 903-913, cap.39, pp. 917-947, Zanichelli
- Frederic Brosseron, Anne Maass, Luca Kleineidam, Kishore Aravind Ravichandran, Pablo García González, Róisín M. McManus, Christina Ising, Francesco Santarelli, Carl-Christian Kolbe, Lisa M. Häslér, Steffen Wolfsgruber, Marta Marquié, Mercè Boada et al. (2022). *Soluble TAM receptors sAXL and sTyro3 predict structural and functional protection in Alzheimer's disease*. *Neuron*, Elsevier, Volume 110, Issue 6, P1009-1022.E4. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2021.12.016>

- Galimberti U. (2020) *Nuovo dizionario di Psicologia – 3° Edizione*, pp. 346-348, Giangiaco­mo Feltrinelli Editore Milano
- Jong Duck Choi, Yeonsil Moon, Hee-Jin Kim, Younghee Yim, Subin Lee, and Won-Jin Moon. *Choroid Plexus Volume and Permeability at Brain MRI within the Alzheimer Disease Clinical Spectrum*. *Radiology* 2022 304:3, 635-645.  
<https://doi.org/10.1148/radiol.212400>
- Jordà-Siquier, T, Petrel, M, Kouskoff, V, et al. *APP accumulates with presynaptic proteins around amyloid plaques: A role for presynaptic mechanisms in Alzheimer's disease?* *Alzheimer's Dement.* 2022; 18: 2099-2116. <https://doi.org/10.1002/alz.12546>
- Kandel E. R., Schwartz J. H., Jessel T. M., Siegelbaum S. A., Hudspeth A. J. (2015) *Principi di Neuroscienze - 4° Edizione*, cap.59, pp. 1333-1349, Casa Editrice Ambrosiana
- Kim, C., Haldiman, T., Kang, S. G., Hromadkova, L., Han, Z. Z., Chen, W., Lissemore, F., Lerner, A., de Silva, R., Cohen, M. L., Westaway, D., & Safar, J. G. (2022). *Distinct populations of highly potent TAU seed conformers in rapidly progressing Alzheimer's disease*. *Science translational medicine*, 14(626), eabg0253.  
<https://doi.org/10.1126/scitranslmed.abg0253>
- Rajbanshi, B, Guruacharya, A, Mandell, JW, Bloom, GS. *Localization, induction, and cellular effects of tau phosphorylated at threonine 217*. *Alzheimer's Dement.* 2023; 19: 2874–2887. <https://doi.org/10.1002/alz.12892>
- Serra I., Mancini M., Cercignani M., Di Domenico C., Spanò B., Giulietti G., Koch G., Marra C. e Bozzali M. (2017), *Network-based substrate of cognitive reserve in Alzheimer's disease*. *Journal of Alzheimer's Disease*, 55(1): 421-430.
- Shabir, O., Pendry, B., Lee, L., Eyre, B., Sharp, P. S., Rebollar, M. A., Drew, D., Howarth, C., Heath, P. R., Wharton, S. B., Francis, S. E., & Berwick, J. (2022). *Assessment of neurovascular coupling and cortical spreading depression in mixed mouse models of atherosclerosis and Alzheimer's disease*. *eLife*, 11, e68242.  
<https://doi.org/10.7554/eLife.68242>
- Stefanoska, K., Gajwani, M., Tan, A. R. P., Ahel, H. I., Asih, P. R., Volkerling, A., Poljak, A., & Ittner, A. (2022). *Alzheimer's disease: Ablating single master site abolishes tau hyperphosphorylation*. *Science advances*, 8(27), eabl8809.  
<https://doi.org/10.1126/sciadv.abl8809>

- Vacher, M. C., Durrant, C. S., Rose, J., Hall, A. J., Spires-Jones, T. L., Gunn-Moore, F., & Dagleish, M. P. (2023). *Alzheimer's disease-like neuropathology in three species of oceanic dolphin*. *European Journal of Neuroscience*, 57(7), 1161-1179. <https://doi.org/10.1111/ejn.15900>
  
- Weaver, DF. *Alzheimer's disease as an innate autoimmune disease (AD<sup>2</sup>): A new molecular paradigm*. *Alzheimer's Dement*. 2023; 19: 1086-1098 <https://doi.org/10.1002/alz.12789>
  
- Yuan, P., Zhang, M., Tong, L., Morse, T. M., McDougal, R. A., Ding, H., Chan, D., Cai, Y., & Grutzendler, J. (2022). *PLD3 affects axonal spheroids and network defects in Alzheimer's disease*. *Nature*, 612(7939), 328–337. <https://doi.org/10.1038/s41586-022-05491-6>
  
- Zott, B., Busche, M. A., Sperling, R. A., & Konnerth, A. (2018). *What Happens with the Circuit in Alzheimer's Disease in Mice and Humans?*. *Annual review of neuroscience*, 41, 277–297. <https://doi.org/10.1146/annurev-neuro-080317-061725>



## FONTE IMMAGINI

- FIGURA 1: <https://predemtecdx.com/index.php/en/>
- FIGURA 2: Alzheimer Association, *Alzheimer's Disease Facts and Figures* (2023), [www.alz.org](http://www.alz.org)
- FIGURA 3: <https://www.appuntioss.it/patologie-malattie-neurologiche-morbo-di-alzheimer/>
- FIGURA 4: [https://it.m.wikipedia.org/wiki/File:PiB\\_PET\\_Images\\_AD.jpg](https://it.m.wikipedia.org/wiki/File:PiB_PET_Images_AD.jpg)
- FIGURA 5: Eisenberg, D.; Jucker, M. *The amyloid state of proteins in human diseases*. *Cell* **2012**, 148, 1188–1203
- FIGURA 6: O'Brien, R. J., & Wong, P. C. (2011). *Amyloid precursor protein processing and Alzheimer's disease*. *Annual review of neuroscience*, 34, 185–204. <https://doi.org/10.1146/annurev-neuro-061010-113613>
- FIGURA 7: <https://www.alzheimer-riese.it/contributi-dal-mondo/ricerche/7621-scoperti-geni-legati-alla-sovrapproduzione-di-proteina-tau-nella-demenza>
- FIGURA 8: Moloney, CM, Lowe, VJ, Murray, ME. *Visualization of neurofibrillary tangle maturity in Alzheimer's disease: A clinicopathologic perspective for biomarker research*. *Alzheimer's Dement*. 2021; 17: 15541574. <https://doi.org/10.1002/alz.12321>