

## **Interventi non farmacologici per l'invecchiamento cerebrale e la demenza**

Antonio Guaita,

Fondazione Golgi Cenci, piazza Golgi 11, 20081Abbiategrasso (MI)

[a.guaita@golgiredaelli.it](mailto:a.guaita@golgiredaelli.it)

### **Sommario**

Interventi non farmacologici per l'invecchiamento cerebrale e la demenza .....	1
Introduzione .....	1
l'attività e le prestazioni mentali di chi sta invecchiando .....	2
La prevenzione delle demenze .....	3
La attività di stimolazione nelle persone con demenza .....	4
Terapia delle realtà, stimolazione cognitiva per le persone con demenza .....	4
Le terapie di memory training; musica e memoria per le demenze .....	6
Terapia multisensoriale .....	7
Lo studio sperimentale e i possibili meccanismi dell'effetto protettivo dell'attività motoria ..	7
Conclusioni .....	8
Riassunto : .....	9
Bibliografia .....	9

### **Introduzione**

Il dibattito filosofico-epistemologico su che cosa precisamente siano le capacità cognitive ci accompagna dagli albori del pensiero umano, tuttavia tutti noi identifichiamo le capacità di comprendere, apprendere e giudicare il mondo come costituenti essenziali del nostro "io". Il mantenimento delle capacità cognitive è condizione necessaria per il "successful aging" (Rowe J.W. e Khan R.L. 1997) . L'invecchiamento rappresenta infatti un'insidia per queste funzioni e vi è una riduzione di alcune prestazioni mentali, soprattutto della loro velocità, anche nell'invecchiamento normale come è noto da tempo ( Salthouse T., 1996). Per quanto vi sia ancora ampia discussione sulla reale dimensione di questi declini, e sui meccanismi che li determinano, vi è un generale accordo (Mecocci P. et al , 2002) che :

- la memoria è in certe parti ( soprattutto quella semantica e quella implicita e procedurale) non modificata o in altre ( soprattutto quella episodica, esplicita,secondaria o a lungo termine) diminuita
- l'apprendimento di nuove informazioni è più difficile
- si è più sensibili agli effetti negativi delle interferenze
- l'intelligenza fluida è più compromessa di quella cristallizzata
- in generale si è meno veloci in tutte le prestazioni
- aumentano le patologie cerebrali , prime fra tutte le demenze e in particolare la demenza di Alzheimer che raggiunge il 5 % degli ultra 65enni

L'invecchiamento del SNC e del cervello in particolare è sempre stato visto con un forte determinismo, poiché è costituito per la quasi totalità da cellule post mitotiche, che non sono in grado di replicarsi se vanno perdute. Poiché con l'invecchiamento si perdono, specialmente in alcune aree, fino al 25 – 30 % dei neuroni è stato facile dare una certa patina di irrimediabilità, di non modificabilità anche alla perdita di prestazione mentale legata all'invecchiamento.

E' possibile modificare queste "perdite" e proteggersi dalla demenza ? Può lo stimolo e l'attività influenzare positivamente l'invecchiamento cerebrale e ridurre l'incidenza della demenza ?

### **L'attività e le prestazioni mentali di chi sta invecchiando**

L'attività è in grado di modificare le performance mentali. In uno studio su soggetti che compivano 65 anni, seguiti per 4 anni, si sono confrontati fra loro tre gruppi, ciascuno di 30 individui : un gruppo continuò il lavoro, un altro in pensione rimase attivo, un terzo sempre in pensione ma inattivo. A distanza di 4 anni i soggetti attivi, pensionati o lavoratori, avevano prestazioni simili, mentre gli inattivi dimostravano un evidente calo delle prestazioni mentali e della perfusione cerebrale (Rogers R.L. et al, 1990) .

Anche in studi più ampi e recenti è stata dimostrata la correlazione delle prestazioni fisiche con le funzioni mentali degli anziani, ma il dibattito è stato ampio e gli studi pubblicati non univoci: non mancano infatti anche dati che non riportano differenze di prestazioni mentali fra gruppi di anziani con differenti livelli di attività e forma fisica ( ad esempio, nello studio di Maastricht, in 80 donne ultra 55enni valutate con questionario per l'attività fisica, non sono state trovate differenze nelle prestazioni cognitive (Van Boxtel M. et al , 1996) ; dallo stesso gruppo, con uno studio più accurato ma su una popolazione anche di donne non anziane, non vengono rilevate differenze nelle prestazioni più semplici e che richiedono meno la partecipazione attenta (Van Boxtel M. et al , 1997). Successivamente un gruppo di ricercatori di Berkeley (Yaffe K. et al , 2001) ha pubblicato un ampio e interessante studio longitudinale su 5925 donne, bianche, di 65 o più anni, in grado di completare con un buon punteggio i test cognitivi all'ingresso dello studio, seguite per 6 e 8 anni , con una nuova somministrazione di una versione modificata del MMSE. Fu misurata contemporaneamente anche l'attività fisica, comprendendo in questa anche sport e attività ricreative, trasformate in chilocalorie di spesa energetica settimanale. L'attività fisica più alta coincideva con il rischio cognitivo più basso, anche se si aggiustava per età, scolarità, stato di salute, limitazioni funzionali, depressione, fumo, uso di estrogeni e una serie di patologie molto diffuse (diabete, ipertensione, cardiopatia ischemica). I risultati, hanno dimostrato che vi era un effetto protettivo della attività fisica sulle funzioni mentali, anche quando era moderata ( ad esempio camminare per 1,6 Km al giorno). Questo studio per le dimensioni e la durata è senza dubbio uno dei migliori studi su questo argomento e pone un punto fermo, positivo, sugli effetti benefici della attività fisica sulle funzioni mentali, almeno per le donne anziane.

Nell'ambito del Nurse's study, 18.766 donne statunitensi da 70 a 81 anni sono state seguite dal 1995 al 2001. Due volte all'anno veniva fatta una intervista telefonica in cui si registravano cognitività generale, memoria verbale, fluenza verbale per categorie e attenzione, associando

anche un questionario sull'attività fisica . Le donne con più di 1,5 ore/sett di attività fisica rispetto a quelle con meno di 40', avevano uno score cognitivo più alto e nel tempo mantenevano una migliore prestazione cognitiva (Weuve J. et al , 2004).

Per l'efficacia della stimolazione cognitiva va citato l'importante studio randomizzato controllato, pubblicato su JAMA ( Ball K. et al , 2002), su 2.832 soggetti seguiti per 2 anni in 4 gruppi : memoria, ragionamento, velocità di processing ( + gruppo controlli). Si perseguivano due obiettivi : abilità mentali e attività della vita quotidiana (ADL). A 2 anni ciascun gruppo era migliorato in tutte le attività cognitive rispetto ai controlli, non vi erano invece miglioramenti significativi delle ADL .

### **La prevenzione delle demenze**

Sulle demenze, e sulla demenza di Alzheimer in modo emblematico, sono molte le cose che non sappiamo con certezza: fra queste vi sono anche informazioni che paiono semplici, come, ad esempio, quanti sono i malati di demenza (sia numero di nuovi casi all'anno che il numero di malati presenti in una certa popolazione in un certo momento), che sono dati indispensabili per la programmazione sanitaria. Alla fine però, resta il fatto indiscutibile di una continua crescita del numero dei malati: 18 milioni di persone al mondo, che nel 2034 saranno 25 milioni! La metà di questi sono o saranno ammalati di malattia di Alzheimer, e due terzi saranno in paesi in via di sviluppo. E queste sono stime abbastanza prudenziali (dati reperibili su :

"<http://family.jrank.org/pages/69/Alzheimer-s-Disease-World-Prevalence.html>">Alzheimer's Disease - World Prevalence</a>).

Per i dati sull'incidenza, è stato calcolato che negli USA vi è un nuovo caso ogni 72 minuti! E' quindi importantissimo stabilire se vi sono delle possibilità di prevenire le demenze. In effetti vi sono dati che dimostrano che è possibile ridurre la probabilità di ammalarsi di demenza, essenzialmente attraverso il mantenimento di una vita attiva e lo sviluppo di quella che viene chiamata "riserva cerebrale o "riserva cognitiva".

Si può parlare di un effetto quasi magico della attività, sia fisica che mentale, specie se esercitata per svago. Si potrebbero davvero citare una massa enorme di dati, al riguardo, tenendo conto che da molto tempo degli effetti benefici dell'attività non si parla più come di un problema scientifico, ma come di un problema politico e sociale ( Editorial, 1986). Uno studio canadese su oltre 4.500 ultra 65enni, seguiti per 5 anni, ha dimostrato che alti livelli di attività fisica si associavano ad una riduzione dei disturbi cognitivi e della demenza, rispetto ai sedentari, di circa il 50% ! ( Laurin D. et al, 2001). E questo con livello di attività corrispondente ad un esercizio tre volte alla settimana appena più intenso del semplice cammino! Anche le attività "piacevoli" e di divertimento (leggere, giocare a giochi da tavolo, suonare strumenti musicali, danzare) risultano più protettive dell'attività fisica nei confronti della demenza : ogni punto guadagnato in queste attività riduce il rischio di demenza dello 0.07 % ( Verghese J. et al , 2003). Questi dati sono stati confermati da altri studi simili in cui lo svago con attività almeno due volte la settimana nella mezza età, riduceva del 48% la demenza e del 38 % la malattia di Alzheimer (Rovio S. et al , 2005). Nelle maggioranza dei casi si tratta di studi longitudinali e prospettici, e quindi molto affidabili nello stabilire le associazioni con i

fattori di rischio e di protezione. Sono invece molto più rari gli studi randomizzati controllati che permetterebbero conclusioni di tipo causale, che però hanno già dimostrato l'efficacia dell'attività nel mantenere migliori prestazioni cognitive negli anziani a rischio (Lautenschlager N.T. et al , 2008).

Non esiste nessun farmaco che possa oggi neppure lontanamente avvicinarsi a questi risultati. In conclusione, da questi studi, si può dire che il rischio di demenza si riduce in presenza di alti livelli di attività, ma che l'effetto protettivo della attività fisica è molto potenziato dalla associazione con attività mentali sia cognitive che di svago.

A questo si aggiunge che vi è un evidente effetto protettivo della scolarità e della cultura (Stern Y. et al , 1999) rispetto allo sviluppo della demenza: si pensa quindi che se la demenza sia una sorta di "furto" del nostro patrimonio mentale, quanto più questo è grande tanto più sarà capace di sopportare le perdite iniziali legate all'azione della malattia; è questo che alcuni anni fa Katzman definì "riserva cerebrale" ( Katzman R. et al, 1988) e che è stata confermata successivamente in vari studi e ampie revisioni sul tema (Valenzuela M.J., 2008).

### **La attività di stimolazione nelle persone con demenza**

Anche quando la demenza è presente, nelle fasi iniziali e lievi moderate è utile la stimolazione cognitiva per cercare di migliorare le prestazioni mentali. Gli interventi possibili sulle funzioni mentali superiori, che sono numerosi e di cui si hanno revisioni basate sulla evidenza in altri campi patologici ( Cicerone K.D. et al, 2000), trovano la letteratura che ne esamina le applicazioni per la demenza non concorde. Nell'articolo sul "management" della demenza dell'American Academy of Neurology (Doody R.S. et al , 2001) fa menzione degli interventi non farmacologici solo in applicazione ai sintomi non cognitivi della demenza. La pubblicazione del Documento di consenso sulla Malattia di Alzheimer, a cura dell'Expert Panel della società di Neuroscienze ( Società Italiana di neuroscienze, 1999) dice : " Nella Malattia di Alzheimer sono state proposte psicoterapie orientate alle capacità cognitive sotto forma di training della memoria o dell'orientamento. I benefici riportati per queste procedure devono essere oggetto di ulteriori sperimentazioni..", con un livello 4 , cioè basso, di consenso ( significa: affermazione né provata né contraddetta dagli studi pubblicati). In una revisione di letteratura sul tema delle terapie non farmacologiche per la demenza (Grasel E. et al , 2003), la conclusione generale è che non vi sono prove di efficacia, tuttavia nel testo le conclusioni sono soprattutto di necessità di rilancio della ricerca su questi temi. Ma vedremo che ultimamente qualche studio di questo tipo è stato condotto, con risultati interessanti, per lo meno se esaminiamo la applicazione concreta di questi interventi, che, allo stato attuale, riguarda soprattutto la cosiddetta terapia della realtà e la stimolazione della memoria.

### **Terapia delle realtà, stimolazione cognitiva per le persone con demenza**

Si tratta dell'insieme delle tecniche denominate "terapia della realtà" o Reality Orientation (RO), ultimamente senza "therapy", del mondo di lingua inglese. L'obiettivo della RO è riorientare il paziente con l'uso di una stimolazione continua attraverso la ripetizione dell'orientamento all'ambiente. In realtà questa tecnica nacque per i veterani della guerra e

successivamente adoperata per gli anziani confusi e solo alla fine degli anni 70 applicata alle persone con demenza. Ebbe un certo sviluppo negli anni 80 e poi fu un po' trascurata. Vi sono dei limiti di applicabilità piuttosto seri: lo stato del registro sensoriale, la possibilità cognitiva di feed back sulle informazioni trasmesse, la accettazione della terapia da parte della persona con demenza. Questo ne restringe il campo sia in senso negativo (non utile a persone troppo deteriorate) sia in senso positivo (persone con funzioni menali troppo conservate), ed è quindi stato individuato un range di massima efficacia (nelle situazioni moderate, meglio che in quelle iniziali), cosa che del resto è comune a tutti i trattamenti riabilitativi. Secondo la maggior parte degli autori i benefici della terapia della realtà sono assicurati solo nel momento in cui si protrae l'intervento, mentre non vi sono dimostrati effetti a lungo termine (Spector A. et al, 2000). Altri dati interessanti dimostrerebbero invece effetti positivi a lungo termine sulla progressione della demenza e sull'istituzionalizzazione (Metitieri T. et al, 2001) la RO comporta una riduzione del rischio relativo a 0,60 per il declino cognitivo e a 0,42 per l'istituzionalizzazione, con un guadagno di sette mesi per il declino cognitivo e di sei mesi per l'istituzionalizzazione nel confronto dei non trattati.

Ma quali risultati dimostra di raggiungere la RO? Su questo la ultima Cochrane review afferma che per la "terapia della realtà" vi sono evidenze di beneficio sia sulla cognitività che sul comportamento, ma che tali benefici necessitano di un programma continuo (Spector A. et al, 2007). In un precedente articolo già citato (Spector A. et al, 2000), erano stati esaminati 6 lavori, che rispettavano le caratteristiche di studi randomizzati e controllati. Sulle performance cognitive il risultato totale fu in favore del trattamento; con una analisi della curva di distribuzione si vedeva come il 72 % dei casi in trattamento da risultati migliori dei controlli non trattati (in tutto 125 soggetti). Questo risultato è stato largamente influenzato dallo studio più grosso (61 soggetti) che riportava un risultato positivo, mentre gli altri 5 studi mostravano intervalli di confidenza che scavalcavano il valore "1". Gli stessi autori hanno pubblicato successivamente un loro studio in singolo cieco (Spector A. et al, 2003), randomizzato, su 201 anziani con demenza (di cui 86 controlli) che ha dimostrato miglioramenti sia al MMSE che all'ADAS - Cog che in una scala specifica di qualità della vita, concludendo che la terapia cognitiva, anche al confronto con quella farmacologica è vantaggiosa. Secondo uno studio caso controllo del 2001 (Davis R.N. et al, 2001), su 37 pazienti assegnati in modo randomizzato al gruppo di associazione facce - nomi, orientamento spaziale e più ampia stimolazione cognitiva, si è ottenuto un miglioramento significativo, dopo 5 settimane sul richiamo delle informazioni personali, dei nomi associati ai volti, della prestazione ai test delle serie verbali di tipo attentivo. Nulla invece sulle misure di severità della demenza, memoria verbale, memoria visiva, generazione di parole, qualità della vita dei care givers. In questo studio però non è chiaro se i valutatori erano "in cieco". I risultati di un trattamento RO sono quindi sicuramente migliori che nessun trattamento. Sul fatto che la RO sia più efficace di altri trattamenti non esistono al momento studi né osservativi abbastanza numerosi né studi randomizzati controllati, anche per la difficoltà del disegno sperimentale. Si può citare uno studio (Quayhagen M.P. et al, 2000) in cui 103 pazienti e i loro care givers sono stati assegnati a quattro gruppi di intervento, fra cui anche uno di stimolazione cognitiva. I trattati (3 mesi), mostrano al termine migliori risposte ai test cognitivi, soprattutto il gruppo specificamente trattato con stimolazione cognitiva, anche se

i numeri sono così piccoli che fare differenze fra i trattamenti è poco affidabile ( da segnalare inoltre che diminuisce la depressione dei caregivers nei trattati). Vi è invece uno studio sugli elementi predittivi del successo dell'intervento con la RO . E' uno studio su 38 pazienti con MMSE fra 14 e 25: interessante l'analisi statistica che dimostra che chi ha più beneficiato dalla RO sono stati i pazienti con il MMSE più basso ( all'interno del range suddetto); gli altri fattori positivi sono : avere maggiore autonomia, non avere euforia o sindrome frontale ( Zanetti O., 2002). In uno altro studio si sono valutati gli effetti di terapie di mantenimento a lungo termine, in 35 persone con demenza seguite per 7 settimane, 2 volte alla settimana, poi per 16 settimane, 1 per settimana in un gruppo e nulla nei controlli. Le verifiche a lungo termine davano risultati significativamente migliori nel gruppo di mantenimento per le funzioni cognitive ma non per la qualità della vita; in pratica il gruppo di mantenimento ha conservato le abilità acquisite con la stimolazione iniziale, l'altro no( Orrell M. et al, 2005). Conclusioni solo leggermente diverse sulla qualità di vita a seguito di stimolazione cognitiva raggiunge un altro studio randomizzato su 201 ricoverati, che seguirono la stimolazione cognitiva per 8 settimane ripetendo le valutazioni. Hanno concluso che anche se la qualità della vita appare indipendente dai livelli cognitivi, nondimeno è vero che il miglioramento cognitivo migliora la qualità di vita (Woods B. et al , 2006).

### **Le terapie di memory training; musica e memoria per le demenze .**

La perdita di memoria fa parte della definizione stessa di demenza sia per l'ICD 10 che per il DSMIV R. Nella demenza vi è una differenza importante fra la perdita della memoria semantica, che è precoce, e quella procedurale o implicita che è invece gravemente persa solo nelle fasi più avanzate della malattia. L'obiettivo dell'intervento riabilitativo è quello di migliorare questo sintomo cardine del quadro sindromico della demenza, attraverso esercizi di significato terapeutico.

Rispetto alla stimolazione delle funzioni mnestiche la "Cochrane review" dice che non vi sono dimostrazioni di efficacia: "...None of the six studies reporting cognitive training interventions demonstrated any statistically significant effects in any domain, although there were indications of some modest, non-significant effects in various domains of cognitive functioning." (Clare L., 2003)

Il citato articolo di revisione di autori tedeschi, (Grasel E, 2003 ), giudica inconsistenti i risultati degli studi controllati, per altro di lingua tedesca, e ribadisce la applicabilità del metodo solo agli stadi iniziali della malattia. In una precedente revisione sul tema (DeVreese L.P. et al , 2001) veniva citata una letteratura abbastanza ampia e le conclusioni erano più ottimistiche. Veniva messo in luce soprattutto che nella demenza occorrerebbe distinguere la memoria procedurale e implicita (cioè quella che ci fa acquisire abilità come usare una cerniera lampo), da quella dichiarativa ed esplicita ( ricordare una lista di parole ). La memoria dichiarativa è compromessa molto precocemente e gravemente, mentre la memoria procedurale è mantenuta più a lungo e compromessa in genere meno gravemente, per cui gli interventi riabilitativi si sono rivolti prevalentemente a questo tipo di memoria.

Da citare una segnalazione uscita su “Lancet” sugli effetti positivi della musica per migliorare la memoria nei pazienti affetti da demenza (23 pazienti; il primo movimento delle “Quattro stagioni” di Vivaldi confrontato con il silenzio e con del rumore di conversazione di fondo) (Larkin M., 2001). Memoria e musica sono presenti anche in uno studio controllato ( Berger G. et al , 2004) su 18 pazienti dementi e care givers, confrontati con 18 controlli, seguiti per due anni con una terapia di un’ora alla settimana, che non ha mostrato differenze fra i due gruppi.

## **Terapia multisensoriale**

Nelle fasi più avanzate della demenza di Alzheimer, si possono applicare tecniche di stimolazione più basate sull’immediatezza dell’informazione sensoriale che sul significato semantico del messaggio . E’ stata utilizzata per una serie di patologie, compresa la demenza, da molti anni, ma gli studi di efficacia sono relativamente recenti. Per quanto riguarda in specifico gli effetti della stimolazione multisensoriale sulla sfera cognitiva, si possono citare due lavori. Nel primo, un gruppo di 136 pazienti di day hospital sono stati assegnati in modo random alla terapia multisensoriale o a gruppi di attività “normali”( gioco, cucina etc.) . Non sono state viste differenze né a breve né a lungo termine, né sugli aspetti cognitivi né su quelli non cognitivi ( Baker R. et al , 2003). Invece nell’altro studio, analizzando ricerche sulla stimolazione tattile e luminosa, viene fatto il confronto fra effetti della terapia con anticolisterasici e i trattati con stimolazione sensoriale, concludendo per un’efficacia non diversa fra i due gruppi (Luijpen M.W. et al , 2003). Ma nella meta-analisi sono inclusi anche studi osservazionali, con l’unico criterio di esclusione che il numero dei casi osservati fosse incongruo rispetto all’evento da misurare.

## **Lo studio sperimentale e i possibili meccanismi dell’effetto protettivo dell’attività motoria**

Per capire i meccanismi con cui l’esercizio fisico mantiene o protegge la funzione cerebrale, occorre rivolgersi agli studi di tipo sperimentale, dove pure è stato sperimentato un miglioramento delle capacità di apprendimento nei ratti esercitati. I meccanismi cerebrali ipotizzati negli animali da esperimento possono essere così riassunti , secondo una revisione sull’argomento ( cui si rimanda per la sterminata bibliografia ove non direttamente citata) (Churchill J.D. et al , 2002)

Plasticità cerebrale : gli storici esperimenti del gruppo di Rosenzweig (Bennet E.L. et al , 1964) , degli anni 60, sul confronto fra i topi “ricchi” e i topi “poveri” ( così definibili a seconda che venivano fatti vivere e invecchiare in un ambiente ricco o povero di stimoli ), dimostrarono che una serie di dati quantitativi cerebrali differenziavano i due gruppi, per cui i ratti vissuti meglio avevano anche una corteccia cerebrale di maggiori dimensioni (Rosenzweig M.R. et al , 1972). Studi successivi hanno dimostrato questo anche per regioni specifiche cerebrali di importanza cruciale come l’Ippocampo.(Kempermann G. et al , 1997). Ma da dove viene questa miglior “quantità” di corteccia cerebrale nei topi “ricchi” ? L’ipotesi di una rigenerazione cellulare sembrerebbe infatti nel cervello assolutamente secondaria; mentre è stata ipotizzato un aumento di dimensione dei neuroni e soprattutto delle loro arborizzazioni dendritiche che assicurano i contatti sinaptici fra cellula e cellula.

Sinaptogenesi: il movimento e l'ambiente attivo sono in grado di far produrre nuovi "contatti" (sinapsi) fra le cellule cerebrali. Questo è stato dimostrato in una quantità di studi sperimentali dove si è studiato l'influsso dell'ambiente non solo sullo sviluppo ma anche sull'invecchiamento cerebrale dei ratti.(Greenough W.T. et al , 1986). Altri studi sono stati condotti, con disegno sperimentale simile, sul cervelletto, la corteccia cerebrale, le zone prefrontali, sempre confermando sia il maggior spessore della corteccia che l'aumento delle sinapsi nell'albero dendritico negli animali condizionati dall'ambiente ricco. Anche il cervello di animali molto più complessi , come le scimmie, mostrano gli effetti sinaptogenetici del movimento anche se in modo selettivo ( ad esempio sulle cellule del Purkinje del cervelletto). Queste modificazioni morfologiche sono state correlate con le risposte neurofisiologiche ( la pluristudiata "Long Term Potentiation"), confermandone il significato potenziatore . Da sottolineare che dalla serie degli studi effettuati si vede come la sinaptogenesi non è prodotta dalle attività routinarie, compresa quella fisica, ma solo se vi sia presente una qualche forma di apprendimento motorio.

Neurogenesi: la generazione di nuovi neuroni nell'adulto è stata riconosciuta da molto tempo (dagli anni 60) presente anche nei primati e confermata dalle tecniche più recenti dalla fine degli anni 90 in diversi settori del cervello animale e umano. L'attività fisica sembra essere in grado di stimolare la neurogenesi (Van Praag H. et al, 1999), probabilmente per l'attivazione di specifici fattori cerebrali ( BDNF : Brain Derived Neurotrophic Factor) che influenzano sia la sopravvivenza che la crescita e l'adattabilità di alcuni neuroni dell'Ippocampo ( regione cruciale per la memoria)(NIH, 2004).

Altri meccanismi sono coinvolti e sono allo studio, soprattutto la plasticità vascolare indotta dall'esercizio fisico non solo a breve termine, probabilmente attraverso delle specifiche neurotrofine, con un evidente effetto angiogenetico specifico della attività motoria (Black J.E. et al, 1990).

## **Conclusioni**

Il nostro organismo è "pensato" in movimento e la capacità di muoversi è talmente connotata alla vita che ne diviene attributo distintivo dei viventi agli anche agli albori del pensiero umano ( cfr : Genesi 1,21; 1,26; 1,28; 1,30; La Bibbia di Gerusalemme ; ed Dehoniane , Bologna, 2000). La vecchiaia non fa eccezione a questo imperativo, anzi, ne costituisce in qualche modo un terreno privilegiato di prova, per la sua stessa fragilità, per essere un periodo della vita pieno di insidie biologiche, sociali e psicologiche che diminuiscono la riserva funzionale e la capacità di rispondere in modo adeguato alle perturbazioni ambientali. I dati qui presentati ci dimostrano quanto sia sbagliato non vedere lo spazio di libertà e di adattabilità che l'organismo dell'anziano conserva se adeguatamente stimolato dalla attività motoria e della attività in generale: non esiste soluzione di continuità fra stimolo fisico e psichico, per cui i confini fra benessere cognitivo, emotivo e fisico si sfumano, comparando come aspetti diversi di un unico meccanismo potenziatore. La visione della vecchiaia che ne risulta, pur con i suoi drammi e le sue difficoltà, non è quella di una rigida e deterministica perdita, insensibile agli stimoli ambientali e comportamentali, quasi che l'invecchiamento sia solo la recita di un copione scritto nel codice genetico delle nostre cellule. E' possibile, pur con i limiti che la biologia



impone, intervenire a migliorare il futuro psicofisico di questa e di altre generazioni di anziani; è possibile promuovere una maggiore, non ossessiva, ma gioiosa attenzione alle attività che mantengono la salute come un bene a lungo termine.

### **Riassunto :**

L'invecchiamento cerebrale e la demenza rappresentano due importanti sfide per la salute della popolazione e sono elementi decisivi per assicurare un invecchiamento di successo. E' possibile influenzare questi processi in modo da invecchiare bene ed evitare la demenza? Che ruolo hanno le abitudini di vita e la stimolazione fisica e psichica? Viene presentata una revisione degli studi pubblicati sull'argomento, che sono ormai numerosi, per cui per conoscerne i risultati, in maggioranza positivi, e valutarne la portata occorre distinguerli secondo i diversi obiettivi. *Primo, l'invecchiamento:* l'attività può influenzare le prestazioni mentali di chi invecchia. Vi sono infatti dati sufficienti, sia di studi "cross sectional" che longitudinali che dimostrano, con un numero di casi impressionante, che le attività sia fisiche che mentali condizionano l'efficienza delle funzioni cognitive degli anziani. *Secondo, la prevenzione della demenza:* le attività, i comportamenti possono prevenire la demenza in generale e la demenza di Alzheimer in particolare. Sia l'attività fisica esercitata al di là di quello che la vita quotidiana ci chiede, sia l'esercizio mentale, anche applicato ai giochi e al divertimento, sono in grado di ridurre di percentuali significative, in alcuni studi vicini al 50 %, l'incidenza della demenza. *Terzo, le terapie non farmacologiche per le persone con demenza:* gli interventi di stimolo psicofisico e cognitivo migliorano la storia clinica dei malati di demenza, nella fasi iniziali. Vi è ancora dibattito su questo punto, e i dati non sono conclusivi su tutti gli aspetti. Mentre infatti si hanno evidenze sufficienti sull'efficacia della stimolazione cognitiva, soprattutto la "reality orientation", queste mancano per altri settori specifici come la memoria. Inoltre i dati suggeriscono che l'effetto positivo si mantiene solo durante la fase di intervento di stimolazione e non dopo, limitatamente alle fasi iniziali e ai quadri clinici meno gravi della demenza. Per i casi più gravi viene proposta una terapia meta cognitiva e sensoriale. A concludere una revisione dei dati sperimentali che possono spiegare i meccanismi biologici con cui agirebbe la stimolazione funzionale a livello cerebrale.

### **Bibliografia**

Ball K., Berch D.B., Helmers K.F., Jobe J.B., Leveck M.D., Marsiske M., Morris J.N., Rebok G.W., Smith D.M., Tennstedt S.L., Unverzagt F.W., Willis S.L. (2002). Effects of cognitive training interventions with older adults, A randomized controlled trial, *JAMA*, 288, 2271-82

Baker R., Holloway J., Holtkamp C.C., Larsson A., Hartman L.C., Pearce R., Scherman B., Johansson S., Thomas P.W., Wareing L.A., Owens M. (2003). Effects of multi-sensory stimulation for people with dementia, *J Adv Nurs*, 43, 465-77

- Bennett E.L., Diamond M.C., Krech D., Rosenzweig M.R. (1964). Chemical and anatomical plasticity brain, *Science*, 146,610-9
- Berger G., Bernhardt T., Schramm U., Muller R., Landsiedel-Anders S., Peters J., Kratzsch T., Frolich L. (2004). No effects of a combination of caregivers support group and memory training/music therapy in dementia patients from a memory clinic population, *Int J Geriatr Psychiatry*, 19,223-31
- Black J.E., Isaacs K.R., Anderson B.J., Alcantara A.A., Greenough W.T. (1990). Learning causes synaptogenesis, whereas motor activity causes angiogenesis, in cerebellar cortex of adult rats, *Proc Natl Acad Sci*, 87,5568–72
- Churchill J.D., Galvez R., Colcombe S., Swain R.A., Kramer A.F., Greenough W.T. (2002). Exercise, experience and the aging brain, *Neurobiol Aging*, 23,941-55
- Cicerone K.D., Dahlberg C., Kalmar K., Langenbahn D.M., Malec J.F., Berquis T.F., Felicetti T., Giacino J., Harley J.P., Harrington D.E., Herzog J., Kneipp S., Laatsch L., Morse P.A. (2000). Evidence-based cognitive rehabilitation, recommendations for clinical practice, *Arch Phys Med Rehabil*, 81, 1596 – 1615
- Clare L., Woods R.T., Moniz Cook E.D., Orrell M., Spector A. (2003). Cognitive rehabilitation and cognitive training for early-stage Alzheimer's disease and vascular dementia, *Cochrane Database Syst Rev*, (4), CD003260
- D. Laurin D., Verreault R., Lindsay J., MacPherson K., Rockwood K. (2001). Physical activity and risk of cognitive impairment and dementia in elderly persons, *Arch Neurol*, 58, 498 – 504
- Davis R.N., Massman P.J., Doody R.S. (2001). Cognitive intervention in Alzheimer disease, a randomized placebo-controlled study, *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 15,1-9
- De Vreese L.P., Neri M., Fioravanti M., Belloi L., Zanetti O. (2001). Memory rehabilitation in Alzheimer's disease, a review of progress, *Int J Geriatr Psychiatry*, 16, 794 – 809
- Doody R.S., Stevens J.C., Beck C., Dubinsky R.M., Kaye J.A., Gwyther L., Mohs R.C., Whitehouse P.J., DeKosky S.T., Cummings J.L. (2001). Practice parameter, management of dementia (an evidence-based review). report of the quality standards subcommittee of the American Academy of Neurology, *Neurology*, 56, 1154 – 1166
- Editorial (1986). Physical activity in old age, *Lancet*, ii, 1431

Grasel E., Wiltfang J., Kornhuber J. (2003). Non-drug therapies for dementia, an overview of the current situation with regard to proof of effectiveness, *Dement Geriatr Cogn Disord*, 15, 115–125

Greenough W.T., McDonald J.W., Parnisari R.M., Camel J.E. (1986). Environmental conditions modulate degeneration and new dendrite growth in cerebellum of senescent rats, *Brain Res*, 380, 136–43

Kempermann G., Kuhn H.G., Gage F.H. (1997). More hippocampal neurons in adult mice living in an enriched environment, *Nature*, 386, 493–5.

Larkin M. (2001). Music tunes up memory in dementia patients, *Lancet*, 357, 47

Lautenschlager N.T., Cox K.L., Flicker L., Foster J.K., Van Bockxmeer F.M., Xiao J., Greenop K.R., Almeida O.P. (2008). Effect of physical activity on cognitive function in older adults at risk for Alzheimer disease, a randomized trial, *JAMA*, 300, 1027–37

Luijpen M.W., Scherder E.J., Van Someren E.J., Swaab D.F., Sergeant J.A. (2003). Non-pharmacological interventions in cognitively impaired and demented patients--a comparison with cholinesterase inhibitors, *Rev Neurosci* 14, 343–68

Mecocci P., Cherubini A., Senin U. *Invecchiamento cerebrale, declino cognitivo, demenza, un continuum?* Critical Medicin Publishing Editore, Roma, 2002, pagg 42 - 48

Metitieri T., Zanetti O, Geroldi C., Frisoni G.B., De Leo D., Dello Buono M., Bianchetti A., Trabucchi M. (2001). Reality Orientation Therapy to delay outcomes of progression in patients with dementia. A retrospective study, *Clinical Rehabilitation*, 15, 471 – 478

NIH (2004)., *2003 progress report on Alzheimer's Disease n° 04*, US Department of Health and Human Service, Bethesda. pag 34

Orrell M., Spector A., Thorgrimsen L., Woods B. (2005). A pilot study examining the effectiveness of maintenance Cognitive Stimulation Therapy (MCST). for people with dementia, *Int J Geriatr Psychiatry*, 20, 446–51

Quayhagen M.P., Quayhagen M., Corbeil R.R., Hendrix R.C., Jackson J.E., Snyder L., Bower D. (2000). Coping with dementia, evaluation of four nonpharmacologic interventions, *Int Psychogeriatr*, 12, 249–65,

Rogers R.L., Meyer J.S. ., Mortal K.F. (1990). After reaching retirement age physical activity sustains cerebral perfusion and cognition, *J Am Geriatr Soc*, 38, 123 – 128

- Rosenzweig M.R., Bennett E.L., Diamond M.C.(1972). Cerebral effects of differential experience in hypophysectomized rats, *J Comp Physiol Psych*, 79,56.
- Rovio S., Kåreholt I., Helkala E.L., Viitanen M., Winblad B., Tuomilehto J., Soininen H., Nissinen A., Kivipelto M. (2005). Leisure-time physical activity at midlife and the risk of dementia and Alzheimer's disease, *Lancet Neurol*,4,705-11
- Rowe J.W., Khan R.L. (1997). Successful Aging, *Gerontologist*, 37, 433 – 40
- Salthouse T.(1996). The processing-speed theory of adult age differences in cognition, *Psychol Rev*,103,403–28.
- Società Italiana di Neuroscienze, Expert Panel Alzheimer (1999). *Malattia di Alzheimer* , *Documento di consenso*, Il pensiero Scientifico Editore, Roma pag 24 – 26
- Spector A., Davies S., Woods B., Orrel M. (2000). Reality orientation for dementia, A systematic review of the evidence of effectiveness from randomized controlled trials, *The Gerontologist* ,40, 206- 213
- Spector A., Thorgrimsen L., Woods B., Royan L., Davies S., Butterworth M., Orrell M.(2003). Efficacy of an evidence-based cognitive stimulation therapy programme for people with dementia, randomised controlled trial. *Br J Psychiatry*, 183,248-54
- Spector A., Orrell M., Davies S., Woods B.(2007). Reality orientation for dementia, *Cochrane Database Syst Rev*,(3),CD001119.
- Stern Y., Albert S., Tang M.X., Tsai W.Y. (1999). Rate of memory decline in AD is related to education and occupation, cognitive reserve?, *Neurolog* ,53,1942-7
- Valenzuela M. J. (2008). Brain Reserve and the Prevention of Dementia, *Curr Opin Psychiatry* 21,296-302
- Van Boxtel M., Langerak K., Houx P., Jolles J. (1996). Self-reported physical activity, subjective health, and cognitive performance in older adults, *Exp Aging Res*,22,363–79
- Van Boxtel M., Paas F., Houx P., Adam J., Teeken J., Jolles J. ( 1997). Aerobic capacity and cognitive performance in a cross-sectional aging study, *Med Sci Sports Exer* 10,1357–65

Van Praag H., Christie B.R., Sejnowski T.J., Gage F.H. (1999). Running enhances neurogenesis, learning, and long-term potentiation in mice, *Proc Natl Acad Sci U S A* ,*96*,13427-13431.

Vergheze J., Lipton R.B., Katz M.J., Hall C.B., Derby C.A., Kuslansky G., Ambrose A.F., Sliwinski M., Buschke H. ( 2003). Leisure activities and the risk of dementia in the elderly, *N Engl J Med* ,*348*,2508-16

Weuve J., Kang J.H., Manson J.E., Breteler M.M., Ware J.H., Grodstein F. (2004). Physical Activity, Including Walking, and Cognitive Function in Older Women, *JAMA* ,*292*,1454-1461.

Woods B., Thorgrimsen L., Spector A., Royan L., Orrell M. ( 2006). Improved quality of life and cognitive stimulation therapy in dementia, *Aging Ment Health*,*10*,219-26.

Yaffe K., Barnes D., Nevitt M., Lui L.Y., Covinsky K. ( 2001). A prospective study of physical activity and cognitive decline in elderly women, women who walk, *Arch Intern Med* ,*161*,1703-1708.

Zanetti O., Oriani M., Geroldi C., Binetti G., Frisoni G.B., Di Giovanni G., De Vreese L.P. (2002). Predictors of cognitive improvement after reality orientation in Alzheimer's disease, *Age Ageing* ,*31*,193-6