

# Malattia di Alzheimer

## Quali alterazioni nell'encefalo causano demenza?

K.A. Welsh-Bohmer,  
C.L. White III

Quando il ricercatore analizza al microscopio l'encefalo di pazienti anziani deceduti, può trovare alcuni pattern confondenti. Alcuni soggetti che avevano memoria e funzioni cognitive normali mostrano, infatti, molte delle caratteristiche frequentemente osservate nei pazienti con malattia di Alzheimer (AD). Queste vengono definite placche e grovigli. Questo tipo di riscontro è confondente perché le placche e i grovigli non sono sempre osservabili nei soggetti normali, mentre sono molto frequenti nei pazienti con AD. Allo stesso modo, alcuni pazienti con demenza clinicamente significativa, mostrano pochissime di queste alterazioni cerebrali.

È oggetto di meraviglia e ricerca in neuroscienze come la memoria e le funzioni cerebrali possano restare intatte in pazienti con alterazioni cerebrali tipiche della AD.

Alcuni ricercatori hanno recentemente confrontato il tessuto cerebrale di un gruppo di pazienti con AD a quello di un altro gruppo che aveva caratteristiche simili al microscopio, ma con funzioni cognitive e memoria normali. Si sono chiesti, "Cosa protegge quei pazienti le cui funzioni cognitive restano normali?" Sono state cercate differenze nella storia clinica e nei risultati dell'esame autoptico. Sono state anche cercate differenze nelle dimensioni di alcune aree cerebrali mediante immagini RM effettuate in precedenza. Oltre alle RM, sono stati considerati altri elementi, quali età, sesso e timing della RM. L'idea degli autori era che le placche e i grovigli sono necessari a determinare l'AD, ma che ci possano essere altre importanti ragioni per cui alcuni soggetti non sviluppano la malattia. Gli autori ritenevano che i pazienti con encefalo sano potessero essere capaci di perdere una parte delle funzioni cerebrali, ma avessero sufficienti riserve per non sviluppare demenza. Gli autori hanno anche valutato altri fattori che potessero spiegare perché questi pazienti sembrassero protetti.

**QUAL ERA IL RISULTATO PRINCIPALE?** In maniera sorprendente, i due gruppi non differivano per storia clinica, età o scolarità. Sembravano simili ad un importante test genetico. Inoltre,

l'esame del loro tessuto cerebrale non mostrava maggiori segni di piccoli stroke o altre differenze che potessero spiegare perché un gruppo avesse maggiori problemi di memoria e delle funzioni cognitive e l'altro no. Tuttavia, i gruppi erano differenti quando venivano confrontate le dimensioni di alcune aree cerebrali. I soggetti con placche e grovigli che non mostravano problemi cognitivi e di memoria, avevano una maggiore dimensione cerebrale globale rispetto al gruppo con demenza. Inoltre, nel gruppo sano anche la struttura cerebrale fondamentale per le nuove acquisizioni e la memoria, l'ippocampo, risultava più grande. Va sottolineato che queste differenze di dimensione cerebrale venivano osservate anche dopo l'analisi di diversi altri fattori. Questi comprendevano il tempo trascorso tra la RM encefalo e il decesso, l'età e il numero di placche e grovigli nell'encefalo.

### COME QUESTI RISULTATI POSSONO SPIEGARE PERCHÉ ALCUNE PERSONE SI AMMALANO DI AD E ALTRE NO?

Questi dati sono interessanti e suggeriscono che non ci sia un legame diretto tra placche e grovigli e demenza. È stato a lungo sospettato, e oggi provato, che è possibile sopravvivere fino ad età avanzate senza sviluppare demenza, anche presentando numerose placche e grovigli nell'encefalo. Tali risultati sollevano la possibilità che l'invecchiamento di un encefalo sano necessiti di cellule sane e di un alto numero di connessioni cellulari nervose (sinapsi). Questa ipotesi è in accordo con la teoria di riserva cognitiva, che suggerisce che la maggiore dimensione cerebrale e le maggiori abilità cognitive iniziate precocemente, possano essere importanti per la successiva protezione contro la demenza. Che questa teoria sia vera o meno, i risultati ottenuti indicano che le misure del volume cerebrale possono evidenziare se un soggetto è a rischio di sviluppare demenza. Studi come questi possono indicare la strada verso una migliore prevenzione della demenza. Trovare il modo di prevenire attivamente la demenza è fondamentale, poiché le possibilità di trattare l'AD, una volta instauratasi, sono oggi molto limitate.

**COS'È LA MALATTIA DI ALZHEIMER?** L'AD è una malattia neurologica progressiva associata all'invecchiamento. È frequente, interessando oggi più di 5,2 milioni di americani. L'AD inizia con grandi difficoltà nell'acquisire nuove informazioni e disturbi di memoria, che portano a dimenticare gli eventi recenti. L'AD peggiora nel tempo, di solito nell'arco di molti anni, determinando difficoltà nel ricordare nuovi eventi, problemi a trovare le parole e nel ragionamento, difficoltà a completare le normali attività, necessità di affidarsi agli altri per effettuarle, e alla fine porta al decesso.

Quando l'encefalo di un paziente con AD viene esaminato al microscopio, si evidenziano cellule e strutture cellulari patologiche, in particolare nelle aree correlate alla memoria. Queste aree dell'encefalo comprendono la corteccia entorinale e l'ippocampo. Al microscopio, è probabile che si osservi atrofia, o perdita neuronale, in questa regione. Si può anche osservare una perdita neuronale più generalizzata a livello della sostanza grigia delle circonvoluzioni o corteccia cerebrale, che determina riduzione del peso cerebrale e atrofia macroscopica. Le caratteristiche neuropatologiche diagnostiche chiave della malattia di Alzheimer sono le placche senili, un accumulo proteico della proteina amiloide. Questa è circondata da neuroni morti o morenti e cellule infiammatorie. Altre caratteristiche tipiche sono i grovigli neurofibrillari, presenti in numero significativo in tutte le strutture coinvolte nei processi di memorizzazione e nella corteccia cerebrale. L'amiloide delle placche senili è extracellulare. I grovigli sono intracellulari "all'interno della cellula" e sono caratterizzati da accumulo di una forma patologica di un'altra proteina, la proteina tau. La proteina tau si trova nei neuroni che sono le cellule coinvolte in tutte le funzioni cerebrali (quali i processi cognitivi e la memoria). La presenza di grovigli neurofibrillari segnala l'interruzione delle proprietà di trasporto cellulare, fondamentali per la sopravvivenza e le funzioni neuronali. Questo tipo di interruzione porta ai contatti sinaptici e determina una riduzione delle comunicazioni tra cellule nell'encefalo.

**COS'È LA RISERVA COGNITIVA?** La riserva cognitiva è stata suggerita come concetto per spiegare le differenze tra individui nella risposta alle alterazioni neuropatologiche, come placche e grovigli, della AD. La teoria è che la capacità dell'encefalo maturo di mantenere una normale funzione, nonostante la presenza di una malattia significativa o un danno, sia funzione della sua capacità di riserva. La capacità di riserva

cognitiva si stabilisce precocemente nella vita e declina gradualmente man mano che il sistema nervoso invecchia. Man mano che l'età avanza, i soggetti con maggiore riserva cognitiva avranno un minor rischio di demenza di quelli con minore riserva cognitiva. Anche l'impatto di malattie o danni cerebrali sarà meno evidente nei soggetti con maggiore riserva cognitiva, poiché le funzioni di un encefalo sano sono capaci di supplire alla perdita neuronale. Tuttavia, in quei soggetti in cui la capacità di riserva cognitiva è scarsa, gli effetti dello stesso danno saranno più rapidamente evidenti poiché le limitate risorse disponibili in questo caso verranno consumate più rapidamente.

**COME SARÀ POSSIBILE UTILIZZARE QUESTI RISULTATI PER MIGLIORARE LA DIAGNOSI E IL TRATTAMENTO?** Il problema che deriva da questi risultati è come determinare i fattori biologici alla base del maggiore volume cerebrale, capace di proteggere dal declino cognitivo. Conoscendo questi fattori sarà possibile migliorare la prevenzione del declino cognitivo e i tentativi di preservare la funzione cerebrale, anche in caso di malattia neurologica.

Si possono analizzare diverse teorie patogenetiche in qualche modo correlate anche all'assistenza dei malati di AD. Primo, alcuni ricercatori hanno suggerito che le maggiori dimensioni cerebrali riflettono il substrato ereditario di ogni soggetto. Se giusta, questa ipotesi suggerisce che la riserva cerebrale si stabilisca precocemente durante lo sviluppo cerebrale e che la protezione dalla malattia durante l'invecchiamento sia il risultato della proporzione di cellule sane rispetto alle cellule colpite dalla malattia (1). L'obiettivo da raggiungere sarebbe mantenere integra la funzione cellulare per tutta la vita.

Tuttavia, altri ricercatori ritengono che non sia necessariamente il numero di cellule che le persone hanno, ma piuttosto l'attività di specifici circuiti neuronali e sinapsi, e l'uso efficiente di alternativi network neuronali, ad avere un ruolo centrale nella resistenza cognitiva. Questa ipotesi suggerisce che le abitudini o le lezioni imparate precocemente possano aiutare a mantenere l'encefalo attivo e sano anche in età avanzata. Questa teoria sottolinea l'importanza di mantenere l'encefalo attivo.

La terza ipotesi, invece, si basa sul concetto che a prescindere dal background ereditario e dal modo di utilizzare le capacità cognitive, diversi fattori ambientali possono provocare morte cellulare e determinare lo sviluppo dei sintomi di AD. Tale ipotesi si incentra più sui meccanismi cellulari, e suggerisce l'esistenza di diversi eventi



alla base dell'espressione clinica dell'AD. Questi eventi potenzialmente possono essere cambiati, arrestati o ritardati, da fattori quali l'elevata scolarità, l'esercizio, la nutrizione e l'assenza di malattia cerebrovascolare.

È possibile che tutte queste ipotesi siano corrette. Una buona funzione cognitiva potrebbe essere correlata alla capacità iniziale e ad un processing neuronale continuo ed efficiente, ma potrebbe anche essere legata ad un substrato ereditato e a come questo sia modificato da altre condizioni di salute, abitudini di vita e altri fattori. Poiché molti dei fattori capaci di rafforzare la resistenza cognitiva finora proposti, sono anche importanti per la salute cardiovascolare e cerebrovascolare, l'attenzione ad una dieta sana e alla riduzione del

rischio cerebrovascolare, attraverso il controllo del peso, della pressione arteriosa e del diabete, saranno importanti sia per la salute cardiaca, che cerebrale. Il trattamento per l'AD dipende dalla scoperta dei meccanismi cellulari responsabili dell'espressione di demenza e dei precoci disturbi di memoria. Le placche e i grovigli sono una parte della storia, ma possono non rappresentare l'intero quadro.

**PER MAGGIORI INFORMAZIONI** Per maggiori informazioni, visitare il sito [www.alz.org](http://www.alz.org).

#### **BIBLIOGRAFIA**

1. Scarmeas N, Stern Y. Cognitive reserve: implications for diagnosis and prevention of Alzheimer's disease. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2004;4:374-380.