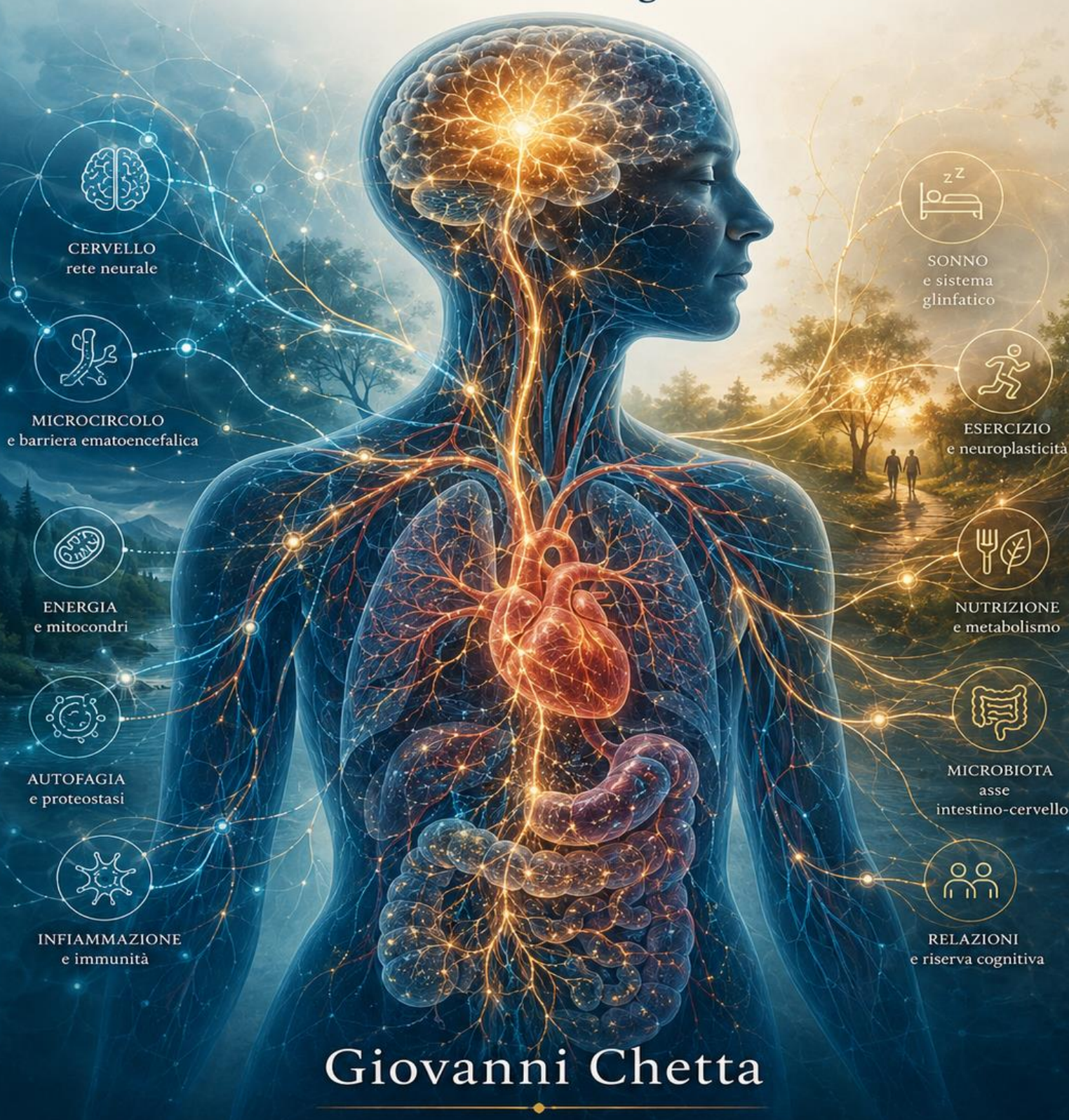


OLTRE LA MEMORIA

Viaggio nella fisiologia dell'organismo
attraverso la neurodegenerazione



OLTRE LA MEMORIA

Viaggio nella fisiologia dell'organismo attraverso la neurodegenerazione

Giovanni Chetta

Versione integrale revisionata – Ottobre 2026

Sommario

Nota editoriale	20
Guida alla lettura.....	21
Introduzione.....	22
Il cervello non è un organo isolato.....	23
Una rete prima di un organo.....	23
L'unità neurovascolare.....	23
La barriera ematoencefalica non è un muro	23
Glia: molto più di un semplice supporto.....	24
Il sistema immunitario parla con il cervello	25
Muscolo e cervello	26
Intestino, fegato e tessuto adiposo	26
Una prospettiva sistemica senza perdere la specificità.....	26
Matrice extracellulare, meccano-trasduzione e microambiente neuronale	27
Messaggi chiave	27
Il neurone: una cellula ad altissimo costo energetico	28
Il costo dell'eccitabilità.....	28
La Na ⁺ /K ⁺ -ATPasi come ponte tra energia ed elettricità	28
Il calcio deve essere segnale e non carico permanente	28
La sinapsi costa energia	28
Gli assoni lunghi aumentano la vulnerabilità.....	29
Mitocondri mobili per richieste locali	29
La Na ⁺ /K ⁺ -ATPasi e il punto critico energetico	29
Glucosio, lattato e flessibilità	29
La riserva bioenergetica	30
Messaggi chiave	31
Mitocondri e neurodegenerazione	32
Produzione di ATP e vulnerabilità	32
La catena respiratoria non lavora isolata.....	32
DNA mitocondriale e invecchiamento	32
Fusione e fissione.....	32
Trasporto mitocondriale	32

Mitofagia: eliminare ciò che non funziona	33
PGC-1 α e biogenesi	33
Quanti mitocondri possiede una cellula?	33
Calcio, mitocondri e morte cellulare.....	34
Messaggi chiave	34
Stress ossidativo e sistemi antiossidanti del cervello	35
Specie reattive dell'ossigeno (ROS): fisiologia e stress ossidativo.....	35
Perché il cervello è vulnerabile	35
Perossidazione lipidica e 4-idrossinonenale (4-HNE)	35
Proteine e acidi nucleici	35
Glutazione e rete enzimatica	35
Nrf2, fattore di trascrizione della risposta antiossidante	36
Ferro, rame e reazioni redox.....	36
Ferroptosi.....	36
Antiossidanti: più non significa meglio	36
Messaggi chiave	37
Membrane neuronali, lipidi e mielina.....	38
La membrana come piattaforma dinamica.....	38
Fosfolipidi e asimmetria.....	38
DHA: fluidità e vulnerabilità	38
Fosfatidilserina e segnalazione	38
Colesterolo cerebrale.....	38
Astroцитi, APOE e trasporto lipidico.....	39
Sfingolipidi, ceramidi e gangliosidi.....	39
Mielina e conduzione saltatoria.....	39
Membrana, citoscheletro e continuità meccanica	39
Piccoli vasi e sostanza bianca	40
Messaggi chiave	41
Calcio intracellulare, glutammato ed eccitotossicità	42
Il calcio come linguaggio cellulare	42
Glutammato: principale neurotrasmettitore eccitatorio	42
NMDA e ingresso di calcio	42

Astroцити e rimozione del glutammato	42
Eccitotossicità.....	42
Mitocondri e reticolo endoplasmatico	43
GABA e bilanciamento della rete	43
Iperattività nelle fasi iniziali	43
Magnesio e blocco fisiologico	43
Messaggi chiave	44
Neuroinfiammazione, microglia e astroцити.....	45
L'infiammazione cerebrale possiede una funzione	45
Microglia in sorveglianza.....	45
Astroцити reattivi.....	45
DAMP, segnali molecolari di danno, e inflammasoma	45
Complemento e sinapsi.....	45
Barriera ematoencefalica e immunità periferica	46
Metabolismo e infiammazione	46
Alzheimer, Parkinson e SLA.....	46
Spegnere tutto non sarebbe fisiologico	46
Messaggi chiave	46
Proteostasi	48
La vita di una proteina	48
Chaperoni e folding.....	48
Oligomeri e aggregati.....	48
Ubiquitina e proteasoma	48
Reticolo endoplasmatico e UPR, risposta alle proteine non correttamente ripiegate	48
Beta-amiloide e tau.....	49
Alfa-sinucleina e TDP-43	49
Propagazione prion-like	49
Invecchiamento e riserva proteostatica	49
Messaggi chiave	50
Autofagia, lisosomi e sistemi di riciclo cellulare	51
Autofagia: un sistema di manutenzione	51
Il flusso autofagico	51

Lisosomi: molto più di sacchetti digestivi	51
Mitofagia	51
Chaperone-mediated autophagy.....	51
GBA1 (gene della glucocerebrosidasi) e Parkinson	52
mTOR e AMPK: sensori di nutrienti ed energia	52
Digiuno ed esercizio	52
Quando il sistema di smaltimento si blocca	52
Messaggi chiave	52
Barriera ematoencefalica, endotelio, microcircolo e perfusione cerebrale.....	54
Una barriera viva.....	54
Il glicocalice endoteliale	54
Ossido nitrico e adattamento	54
Neurovascular coupling	54
Autoregolazione cerebrale.....	54
Ipotensione e perfusione	55
Rigidità arteriosa e pulsatilità	55
Matrice vascolare, glicocalice e spazio perivascolare.....	55
Malattia dei piccoli vasi.....	56
Sonno, apnee e metabolismo	56
Messaggi chiave	56
Insulina cerebrale, glucosio e flessibilità metabolica	57
Il cervello utilizza glucosio ma non soltanto glucosio	57
Insulina nel sistema nervoso.....	57
Insulino-resistenza periferica e cerebrale.....	57
IDE, amiloide e insulina	57
GSK-3 β e tau.....	57
AGE e RAGE	58
Variabilità e ipoglicemia.....	58
Astroцитi, glicogeno e lattato.....	58
Corpi chetonici	58
Il termine diabete tipo 3	58
Messaggi chiave	59

Colesterolo cerebrale, APOE e metabolismo lipidico	60
Il cervello è ricco di colesterolo	60
Colesterolo plasmatico e cerebrale non sono equivalenti	60
Astrociti e lipoproteine cerebrali	60
Apolipoproteina E: APOE2, APOE3 e APOE4.....	60
Lipidazione di APOE e ABCA1.....	60
APOE4, amiloide e barriera	61
TREM2 e microglia lipidica	61
Ossisteroli e 24S-idrossicolesterolo	61
Statine e cervello: evitare semplificazioni	61
Messaggi chiave	62
Ferro, rame, zinco e altri metalli nel cervello	63
Metalli essenziali e potenzialmente reattivi	63
Ferro ed energia.....	63
Ferritina e ferro labile	63
Substantia nigra e neuromelanina	63
Dopamina e ambiente redox	63
Rame	64
Zinco.....	64
Manganese.....	64
Magnesio, sodio, potassio e calcio	64
Imaging e compartimenti.....	64
Messaggi chiave	65
Microbiota, barriera intestinale e asse intestino-cervello.....	66
Un asse bidirezionale	66
Il microbiota è un ecosistema	66
Acidi grassi a corta catena.....	67
La barriera intestinale	67
LPS e immunità.....	67
Nervo vago	67
Cellule enteroendocrine e GLP-1	67
Tryptofano, chinurenina e indoli	68

Asse intestino-fegato-cervello	68
Parkinson e intestino	68
Alzheimer e microbiota.....	68
Prebiotici, probiotici e postbiotici.....	68
Viroma, metaboliti e reti microbiche.....	68
Messaggi chiave	69
Sonno, sistema glinfatico e clearance cerebrale	70
Il sonno è una fase attiva	70
Il modello glinfatico.....	70
Liquor cerebrospinale, ventricoli, ependima e plessi coroidei	70
Acquaporina-4 (AQP4) e polarizzazione astrocitaria	71
Sonno e beta-amiloide	71
Tau e attività neuronale	71
Le meningi e il sistema linfatico	72
Pulsazione arteriosa e respirazione	72
Respirazione, pulsazione e vie linfatiche meningeali	72
Apnee ostruttive	72
Pressione notturna.....	72
Caffeina, alcol e farmaci.....	73
Disturbo comportamentale del sonno REM	73
Messaggi chiave	73
Ritmi circadiani e cronobiologia cerebrale	74
Il tempo biologico	74
Nucleo soprachiasmatico	74
CLOCK, BMAL1, PER e CRY	74
Melatonina e oscurità	74
Cortisolo e risveglio.....	74
Orologi periferici e pasti.....	75
Esercizio come zeitgeber.....	75
Ritmi di mitocondri, autofagia e barriera	75
Chronotype e invecchiamento.....	76
Jet lag sociale e lavoro notturno.....	76

Neurodegenerazione e ritmo.....	76
Messaggi chiave	76
Stress cronico, cortisolo, asse HPA e sistema nervoso autonomo	78
Stress come risposta adattativa	78
Asse HPA: ipotalamo-ipofisi-surrene	78
Il cortisolo è indispensabile.....	78
Ippocampo e glucocorticoidi.....	78
Amigdala e corteccia prefrontale.....	78
Sistema simpatico e parasimpatico	79
HRV, variabilità della frequenza cardiaca: utile ma non assoluta	79
Allostasi e carico allostatico	79
Stress, metabolismo e composizione corporea	79
Stress e neuroinfiammazione	79
Resilienza come capacità di recupero	79
Messaggi chiave	80
Sedentarietà, exercise physiology, BDNF e neuroplasticità	81
Il movimento come segnale biologico	81
Il muscolo come organo di segnalazione	81
BDNF e plasticità	81
IGF-1 (fattore di crescita insulino-simile 1) e VEGF (fattore di crescita endoteliale vascolare)	81
Ippocampo e memoria	81
Mitocondri e PGC-1 α	82
Sedentarietà e inattività fisica non sono sinonimi.....	82
NEAT e movimento quotidiano.....	82
Aerobico, forza, potenza, equilibrio	83
Lattato, kynurenina e segnali muscolo-cervello	83
Cammino complesso e dual task.....	84
VO2max e riserva	84
Parkinson e apprendimento motorio	84
Messaggi chiave	84
Invecchiamento biologico, senescenza cellulare e perdita della riserva.....	85
Età cronologica ed età biologica	85

Invecchiamento cerebrale eterogeneo.....	85
Riserva cerebrale e cognitiva	85
Invecchiamento mitocondriale	85
Proteostasi e riparazione	85
DNA e stabilità genomica	86
Senescenza cellulare	86
Immunosenescenza e inflammaging	86
Barriera e microcircolo.....	86
Sarcopenia e fragilità	86
Invecchiamento della matrice e perdita di elasticità biologica	86
Plasticità durante tutta la vita.....	87
Delirium come esempio di bassa riserva	87
Messaggi chiave	87
Genetica, epigenetica e nutrigenomica	89
Gene non significa destino.....	89
Mutazioni nell'Alzheimer familiare.....	89
Genetica del Parkinson	89
Genetica della SLA.....	89
Architettura poligenica	89
APOE4 come esempio	90
Epigenetica.....	90
Metaboliti come regolatori	90
MicroRNA	90
Orologi epigenetici	90
Nutrigenetica e nutrigenomica	90
Folate, B12, colina e metilazione	90
Il test genetico deve rispondere a una domanda	91
Messaggi chiave	91
Malattia di Alzheimer: oltre la memoria.....	92
Alzheimer non significa ogni demenza	92
Una lunga fase silenziosa	92
Ippocampo, corteccia entorinale e memoria episodica	92

Disfunzione sinaptica prima della morte neuronale.....	93
APP (proteina precursore dell'amiloide) e beta-amiloide	93
Oligomeri e placche	93
Tau: proteina associata ai microtubuli.....	94
L'ipotesi amiloide è diventata più complessa	94
APOE4 e genetica	94
Microglia, TREM2 e complemento	94
Metabolismo e vasi	94
Biomarcatori.....	95
MCI, deterioramento cognitivo lieve, e diagnosi differenziale	95
Terapia e prevenzione.....	95
Messaggi chiave	95
Malattia di Parkinson: oltre il tremore	96
Una malattia multisistemica	96
Substantia nigra e dopamina	96
Perché questi neuroni sono vulnerabili	97
Alfa-sinucleina.....	97
GBA1, LRRK2, PINK1 e Parkin	97
Dopamina e stress redox	97
Prodromi	97
Body-first e brain-first.....	97
Sintomi non motori	98
Cognizione e demenza a corpi di Lewy	98
Diagnosi.....	98
Levodopa e fluttuazioni	98
Exercise physiology e riabilitazione	98
Messaggi chiave	99
Deterioramento cognitivo vascolare e demenza vascolare	100
Uno spettro e non una singola malattia	100
La sostanza bianca e la connettività	100
Infarti strategici.....	100
Iperensione	100

Variabilità e profilo notturno	100
Rigidità arteriosa	100
Diabete, fumo e dislipidemia	101
Fibrillazione atriale.....	101
Microbleeds e angiopatia amiloide.....	101
Patologia mista.....	101
Diagnostica.....	101
Prevenzione e riabilitazione.....	101
Messaggi chiave	102
Sclerosi laterale amiotrofica	103
Motoneuroni superiori e inferiori (SLA).....	103
Assoni lunghi e costo energetico	103
Denervazione e reinnervazione	104
TDP-43.....	104
C9orf72, SOD1, FUS e TARDBP: geni coinvolti nella SLA.....	104
Glutammato ed eccitotossicità	104
Glia e danno non cell-autonomous.....	104
Mitocondri, reticolo e autofagia	104
Sensibilità e movimenti oculari.....	105
Spettro cognitivo e frontotemporale.....	105
Nutrizione e disfagia	105
Respirazione.....	105
Comunicazione e autonomia	105
Farmaci e terapie genetiche	105
Messaggi chiave	106
Altre malattie neurodegenerative	107
Famiglie molecolari.....	107
Demenza frontotemporale	107
Afasie primarie progressive	107
Demenza a corpi di Lewy	107
Atrofia multisistemica	107
Paralisi sopranucleare progressiva	108

Sindrome corticobasale	108
Malattia di Huntington.....	108
Malattie da prioni.....	108
Atassie spinocerebellari	108
Atassia di Friedreich	108
Leucodistrofie e mielina.....	109
Retina e nervo ottico.....	109
Quadro comparativo delle principali neurodegenerazioni.....	110
Nodi comuni e vulnerabilità selettiva	111
Messaggi chiave	111
Segnali precoci e fase preclinica della neurodegenerazione.....	112
La malattia può precedere i sintomi	112
Preclinico e prodromico	112
Declino cognitivo soggettivo	112
Il baseline personale	113
Attività strumentali della vita quotidiana	113
Segnali cognitivi	113
Prodromi del Parkinson.....	113
Marcia come biomarcatore funzionale.....	113
Voce, scrittura e digitale	113
SLA: debolezza e fatica non sono sinonimi	114
Biomarcatori prima dei sintomi	114
Neurofilament light chain (NfL): danno ma non causa.....	114
MRI normale non significa assenza di processo	114
Cause reversibili e imitatori	114
Screening e probabilità pre-test	114
La finestra terapeutica	115
Messaggi chiave	115
Biomarcatori e diagnostica della neurodegenerazione	116
Diagnosi come integrazione.....	116
Patologia, danno e funzione	116
Sensibilità, specificità e probabilità pre-test.....	116

Anamnesi ed esame neurologico.....	116
Valutazione neuropsicologica	116
Esami di laboratorio per le diagnosi alternative	117
Risonanza magnetica	117
CT, tomografia computerizzata, e urgenza	117
FDG-PET: PET con fluorodesossiglucosio	117
PET amiloide e tau.....	117
DaT-SPECT: imaging del trasportatore della dopamina.....	117
Tecniche avanzate di risonanza	118
Liquido cerebrospinale.....	118
Biomarcatori ematici.....	118
Alfa-sinucleina e seed amplification	118
Elettrofisiologia	118
Sonno, autonomia e olfatto	119
Biomarcatori digitali.....	119
Tabella di orientamento dei biomarcatori.....	119
Una piramide diagnostica per non perdere il contesto	120
Genetica	121
Biomarcatori discordanti	121
Messaggi chiave	121
Nutrizione e neurodegenerazione: alimentare il cervello senza ridurre tutto al cibo	122
Energia continua e stabilità metabolica.....	122
Iperglicemia e ipoglicemia	122
Qualità dei carboidrati	122
Fibre e microbiota	122
Proteine e muscolo	122
Distribuzione proteica.....	123
Parkinson e levodopa.....	123
Grassi e membrane	123
Omega-3.....	123
Modello mediterraneo.....	123
Modello MIND.....	124

Polifenoli	124
Micronutrienti.....	124
Composizione corporea	124
Malnutrizione nell’anziano	124
Digiuno e crononutrizione	125
Chetosi e MCT	125
Idratazione, disfagia e vita reale	125
Sostenibilità.....	126
Distribuzione dei pasti e coerenza circadiana	126
Messaggi chiave	126
Nutraceutica e neurodegenerazione: tra razionale biologico ed evidenze cliniche	127
Tre livelli differenti.....	127
Dose ottimale	127
Biodisponibilità e barriera.....	127
Vitamine del gruppo B	127
Vitamina D.....	127
Vitamine C ed E	127
Coenzima Q10	128
Creatina	128
Acetil-L-carnitina e R-ALA.....	128
NAD+ e precursori.....	128
PQQ, pirrolochinolina chinone.....	128
Omega-3.....	128
Citicolina, colina e uridina	130
N-acetilcisteina (NAC) e glutathione	130
Polifenoli, EGCG, curcumina e resveratrolo.....	130
Sulforafano.....	130
Melatonina	130
Magnesio, zinco, rame e selenio.....	130
Palmitoiletanolamide (PEA) e taurina.....	131
Probiotici e prebiotici.....	131
Interazioni e stack	131

Monitoraggio e sospensione.....	131
Una gerarchia pratica della nutraceutica.....	131
Messaggi chiave	132
Terapia farmacologica delle neurodegenerazioni	133
Sintomo e malattia.....	133
Fase della malattia	133
Inibitori dell'acetilcolinesterasi.....	133
Memantina.....	133
Anticorpi anti-amiloide	133
ARIA.....	133
Levodopa.....	134
Agonisti dopaminergici	134
MAO-B e COMT: enzimi del metabolismo delle catecolamine.....	134
Sintomi non motori del Parkinson	134
Riluzolo ed edaravone.....	134
Oligonucleotidi antisenso	134
Huntington	135
Demenze frontotemporali e parkinsonismi atipici	135
Neuroinfiammazione e autofagia come bersagli.....	135
Biomarcatori ed endpoint clinici.....	135
Polifarmacoterapia.....	135
Deprescrizione	135
Medicina di precisione	136
Messaggi chiave	136
Stimolazione fisica, cognitiva e sensoriale.....	137
Il cervello cambia con l'esperienza	137
Uso e mantenimento	137
Novità e difficoltà.....	137
Errore e apprendimento	137
Memoria e strategie.....	137
Funzioni esecutive.....	138
Linguaggio e conversazione	138

Riserva cognitiva	138
Movimento e cognizione	138
Udito.....	138
Vista.....	138
Propriocezione e vestibolo	139
Tatto e manualità	139
Musica e ritmo	139
Olfatto	139
Ambiente.....	139
Relazioni sociali	139
Tecnologie digitali e realtà virtuale.....	140
Stimolazione cerebrale	140
Recupero, compensazione e assistenza.....	140
Motivazione e riposo	140
Messaggi chiave	140
Prevenire la neurodegenerazione: costruire e conservare la riserva.....	142
La prevenzione inizia prima dei sintomi	142
Prevenzione primaria, secondaria e terziaria	142
Genetica e prevenzione	142
Pressione arteriosa	142
Rigidità arteriosa e fibrillazione atriale	142
Metabolismo e grasso viscerale.....	142
Muscolo.....	143
Esercizio aerobico, forza e potenza	143
Sonno e apnee	143
Ritmi circadiani.....	143
Alimentazione	143
Fumo, alcol ed esposizioni	143
Udito e vista	144
Traumi e cadute	144
Stress e recupero	144
Vita sociale e apprendimento	144

Farmaci e revisione	144
Monitoraggio mirato.....	144
Sostenibilità e probabilità	145
Sesso biologico e transizioni ormonali.....	145
La mezza età come finestra strategica.....	145
Messaggi chiave	146
Medicina integrata della neurodegenerazione	147
Integrare non significa accumulare.....	147
La diagnosi specifica viene prima.....	147
La fase modifica la priorità.....	147
Fenotipo individuale	147
Vasi.....	147
Metabolismo e composizione corporea	147
Sonno e tempo biologico	148
Nutrizione e nutraceutica	148
Exercise physiology	148
Farmacologia.....	148
Deprescrizione	148
Microbiota senza riduzionismo.....	148
Udito, vista e ambiente.....	148
Famiglia e caregiver	149
Monitoraggio con una domanda	149
Gerarchia.....	149
Compatibilità degli interventi	149
Materia, energia e informazione	149
Ipotesi ed evidenze	149
La persona al centro senza perdere la malattia.....	150
Il tempio logico della neuroprotezione.....	150
Messaggi chiave	151
Conclusioni – Oltre la memoria.....	152
La perdita dell’equilibrio dinamico	152
Il cervello non può essere separato dall’organismo	152

Il costo della funzione	152
Una rete di amplificazione	152
Proteine patologiche e contesto.....	152
Tempo e compensazione	153
La riserva	153
Muscolo e sensi.....	153
Movimento e informazione	153
Sonno e tempo.....	153
Nutrizione e segnali.....	153
Nutraceutica e farmacologia.....	153
Diagnosi e biomarcatori	154
La prevenzione non è una garanzia	154
Materia, energia e informazione	154
Oltre la memoria	154
La persona rimane il centro	154
Messaggi chiave	155
Glossario delle sigle e degli acronimi.....	156
Bibliografia essenziale.....	164
L'Autore.....	168
Copyright.....	169

Nota editoriale

Quest'opera ha finalità divulgative e formative. Le informazioni riportate non sostituiscono la valutazione medica individuale, la diagnosi o la prescrizione terapeutica.

Farmaci, nutraceutici, indagini diagnostiche e programmi di esercizio devono essere adattati alla persona, alla fase della malattia, alle comorbidità e alle terapie in corso. Il testo distingue per quanto possibile il razionale fisiologico dalle evidenze cliniche e non attribuisce a un singolo meccanismo un ruolo universale nella neurodegenerazione.

Guida alla lettura

Questo libro utilizza la neurodegenerazione come filo conduttore per attraversare la fisiologia dell'intero organismo. Il cervello non viene considerato un organo isolato perché ogni funzione neuronale dipende da energia, perfusione, glia, metabolismo, sistema immunitario, intestino, muscolo, sonno, ritmi circadiani e qualità dell'ambiente.

La lettura può seguire tre livelli. Il primo livello permette di comprendere i principi fisiologici e i collegamenti tra i sistemi. Il secondo livello approfondisce i meccanismi cellulari e molecolari che aumentano o riducono la vulnerabilità neuronale. Il terzo livello integra diagnosi, prevenzione, terapia farmacologica, nutrizione, nutraceutica, exercise physiology e riabilitazione.

I capitoli possono essere consultati singolarmente ma l'ordine proposto accompagna progressivamente dal funzionamento del neurone alla gestione della persona. I box "Fermati un attimo" interrompono la sequenza tecnica per riportare l'attenzione sul concetto centrale. I Take home message sintetizzano l'idea da conservare mentre i Messaggi chiave permettono un rapido ripasso.

Il filo conduttore rimane sempre lo stesso: la salute neurologica dipende dalla capacità del sistema nervoso di mantenere energia, organizzazione e riserva abbastanza a lungo da continuare a funzionare e adattarsi.

Introduzione

Quando il neurone perde la capacità di mantenere il proprio equilibrio

Quando il neurone perde la capacità di mantenere il proprio equilibrio, la conseguenza non compare necessariamente subito. Il sistema nervoso possiede una notevole capacità di compensazione: modifica le proprie reti, redistribuisce il lavoro, aumenta il reclutamento di circuiti alternativi e utilizza la riserva disponibile. La malattia diventa evidente quando il danno supera questa capacità di adattamento.

La neurodegenerazione viene spesso raccontata attraverso le proteine che si accumulano nel cervello oppure attraverso il nome delle singole malattie. Beta-amiloide, tau, alfa-sinucleina, TDP-43 e huntingtina mutata sono certamente importanti ma non vivono in un vuoto biologico. Le loro conseguenze si intrecciano con mitocondri, membrane, calcio, microcircolo, glia, metabolismo, sonno, risposta immunitaria e capacità di riciclo cellulare.

Questo libro parte quindi dal neurone ma non rimane nel neurone. Il percorso attraversa l'organismo per comprendere perché una cellula nervosa diventi vulnerabile, quali sistemi possono accelerare il danno e quali elementi possono invece sostenere la riserva. L'obiettivo non consiste nel cercare una causa universale. L'obiettivo consiste nel costruire una visione capace di collegare i diversi livelli senza confonderli e di distinguere ciò che rappresenta causa, ciò che amplifica il processo e ciò che modifica la capacità di compensarlo.

Capitolo 1

Il cervello non è un organo isolato

Una rete prima di un organo

Il cervello funziona soltanto perché dialoga continuamente con il resto dell'organismo. Ogni neurone dipende da capillari, cellule gliali, matrice extracellulare, nutrienti, ioni, ormoni e segnali immunitari. La funzione cerebrale nasce quindi dall'interazione tra cellule nervose e ambiente biologico invece che dall'attività autonoma di un tessuto separato.

Questa prospettiva permette di comprendere perché la stessa alterazione molecolare possa produrre conseguenze differenti in persone diverse. Un neurone immerso in un ambiente ben perfuso, metabolicamente stabile e sostenuto da una buona riserva possiede possibilità di compensazione differenti rispetto a un neurone esposto contemporaneamente a ipossia, infiammazione sistemica, insulino-resistenza e sedentarietà.

L'unità neurovascolare

Neuroni, astrociti, periciti ed endotelio formano un'unità funzionale che collega attività elettrica e flusso sanguigno. Quando una regione cerebrale aumenta la propria attività, la richiesta energetica cresce quasi immediatamente e il microcircolo deve aumentare la disponibilità di ossigeno e substrati.

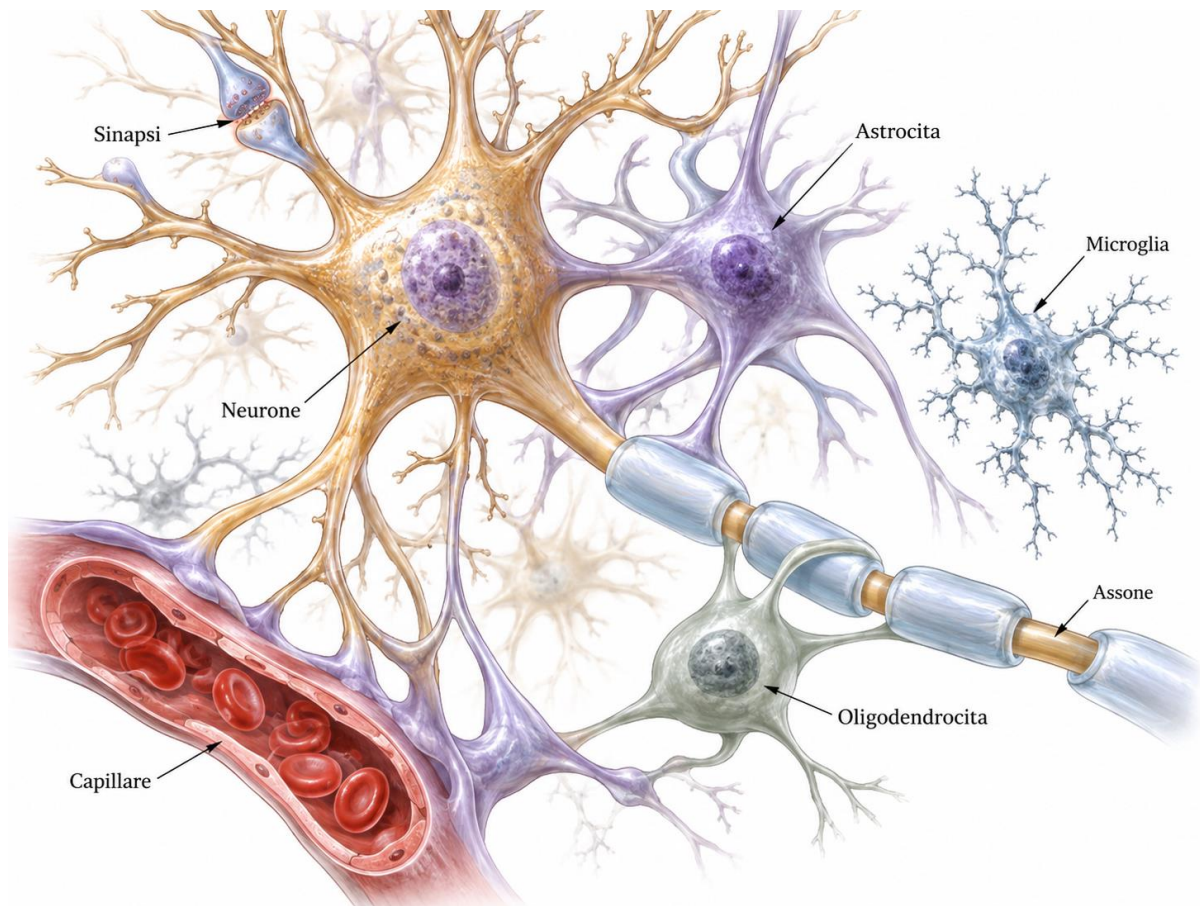
Il cosiddetto neurovascular coupling rappresenta questa capacità di adattare la perfusione alla richiesta. La sua efficienza dipende dalla salute endoteliale, dalla produzione di ossido nitrico, dall'integrità dei periciti e dalla capacità degli astrociti di comunicare con i vasi. Un'alterazione di questa rete può compromettere la funzione prima che si osservi un'evidente perdita neuronale.

La barriera ematoencefalica non è un muro

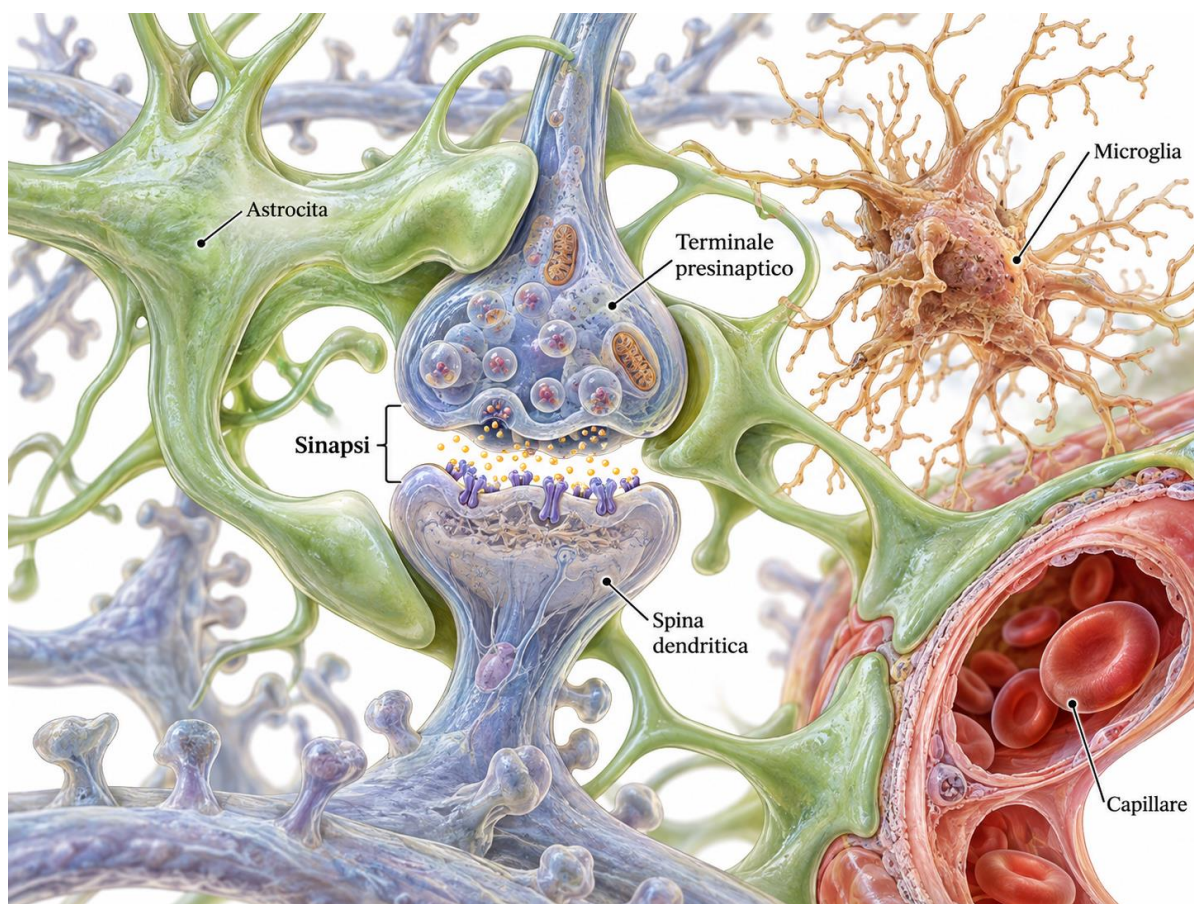
La barriera ematoencefalica protegge il tessuto nervoso ma deve contemporaneamente permettere un trasporto selettivo. Glucosio, aminoacidi, ormoni e altre molecole raggiungono il cervello attraverso sistemi regolati mentre molte sostanze potenzialmente dannose vengono limitate.

L'endotelio cerebrale possiede giunzioni strette, trasportatori specifici e un rapporto continuo con periciti e astrociti. Il glicocalice contribuisce inoltre alla qualità dell'interfaccia tra sangue e parete vascolare. Quando questa organizzazione perde efficienza, il microambiente neuronale può diventare più vulnerabile a mediatori infiammatori, variazioni metaboliche e alterazioni della perfusione.

Glia: molto più di un semplice supporto



Neurone, astrocita, microglia, oligodendrocita e capillare nel microambiente nervoso.



Sinapsi con astrocita, microglia e capillare: organizzazione anatomico-funzionale locale.

Gli astrociti regolano glutammato, potassio extracellulare, metabolismo e disponibilità di substrati. Gli oligodendrociti producono mielina e forniscono supporto metabolico agli assoni. La microglia sorveglia il tessuto, rimuove detriti e modula la risposta immunitaria.

La distinzione classica tra neuroni protagonisti e glia di supporto risulta quindi insufficiente. La sopravvivenza del neurone dipende da un dialogo continuo con cellule che regolano l'ambiente chimico, il metabolismo e la risposta al danno. Molte neurodegenerazioni mostrano infatti alterazioni gliali precoci oppure progressivamente amplificate.

Il sistema immunitario parla con il cervello

Il sistema immunitario periferico può influenzare il cervello attraverso citochine, endotelio, vie neurali e segnali metabolici. Un'infezione oppure un'infiammazione sistemica può modificare temporaneamente attenzione, sonno, appetito e comportamento perché il sistema nervoso integra informazioni provenienti dall'immunità.

Questa comunicazione possiede una funzione adattativa. Il problema nasce quando l'attivazione persiste oppure quando la barriera e la microglia perdono la capacità di modulare correttamente la risposta. La neuroinfiammazione non deve quindi essere considerata un'entità separata dalla fisiologia immunitaria dell'intero organismo.

Muscolo e cervello

Il muscolo non rappresenta soltanto l'apparato che esegue il comando motorio. Durante la contrazione il tessuto modifica il consumo di glucosio, la sensibilità insulinica e la produzione di molecole di segnalazione. L'attività fisica cambia inoltre perfusione, funzione endoteliale e fattori neurotrofici.

La perdita muscolare riduce quindi più di una capacità meccanica. Essa diminuisce riserva metabolica, autonomia e possibilità di produrre gli stimoli sistemici associati al movimento. La sarcopenia può così amplificare la fragilità di una persona già neurologicamente vulnerabile.

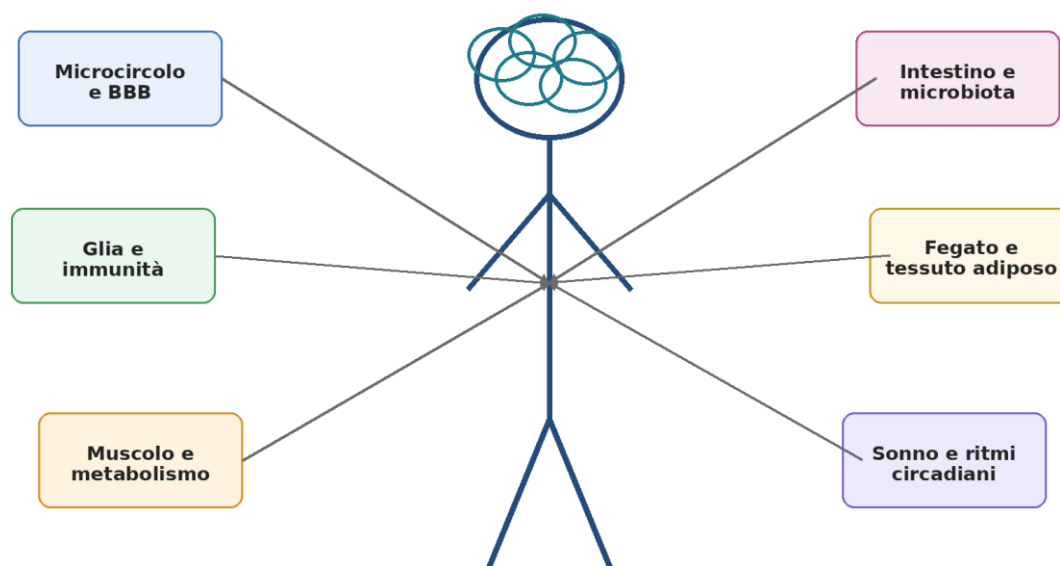
Intestino, fegato e tessuto adiposo

Il microbiota intestinale produce metaboliti e modifica la barriera intestinale mentre il fegato regola numerosi aspetti del metabolismo energetico e lipidico. Il tessuto adiposo produce segnali endocrini e immunitari che cambiano profondamente quando aumenta l'adiposità viscerale.

Questi organi non determinano da soli una neurodegenerazione ma partecipano al terreno sistemico nel quale il cervello deve funzionare. La qualità del metabolismo periferico può quindi aumentare oppure ridurre la pressione biologica esercitata sul sistema nervoso.

Una prospettiva sistemica senza perdere la specificità

Il cervello come rete dell'organismo



La neurodegenerazione emerge quando questa rete perde progressivamente coerenza, riserva e capacità di adattamento.

Il cervello come rete dell'organismo.

Matrice extracellulare, meccano-trasduzione e microambiente neuronale

Il microambiente neuronale non comprende soltanto cellule e liquidi. La matrice extracellulare cerebrale organizza lo spazio tra neuroni e glia, lega acqua e ioni, condiziona la diffusione delle molecole e partecipa alla stabilità delle sinapsi. Le reti perineuronali, ricche di proteoglicani, contribuiscono a regolare plasticità ed eccitabilità. Un'alterazione della matrice può quindi modificare la funzione anche senza un'immediata perdita cellulare.

La componente meccanica merita la stessa attenzione. Endotelio, astrociti, citoscheletro e matrice trasformano deformazioni e forze in segnali biochimici attraverso la meccano-trasduzione. Rigidità vascolare, modificazioni della matrice e perdita della normale elasticità tissutale possono così influenzare perfusione, barriera ematoencefalica e risposta delle cellule gliali. La fisiologia del cervello nasce dall'incontro tra biochimica, bioelettricità e proprietà fisiche del tessuto.

Questa prospettiva collega il sistema nervoso agli altri volumi della collana dedicati al connettivo e alla matrice extracellulare: la cellula non lavora in uno spazio vuoto ma in un ambiente strutturato che ne condiziona forma, comunicazione e possibilità di adattamento.

Considerare l'organismo come una rete non significa sostenere che tutte le malattie abbiano la stessa causa. Alzheimer, Parkinson, SLA e malattie vascolari possiedono meccanismi specifici che devono essere riconosciuti.

La prospettiva sistemica aggiunge un secondo livello: essa cerca di comprendere perché la stessa patologia possa progredire più rapidamente in una persona e più lentamente in un'altra. La malattia specifica e il terreno biologico devono quindi essere considerati contemporaneamente senza confondere causa e modulazione.

Fermati un attimo

Quando osserviamo un neurone al microscopio vediamo una cellula. Quando osserviamo la sua fisiologia vediamo invece l'intero organismo che la sostiene.

Take home message

Il cervello deve essere studiato come parte di una rete sistemica. La qualità dell'ambiente neuronale dipende dalla funzione coordinata di vasi, glia, metabolismo, immunità, muscolo e intestino.

Messaggi chiave

- Il cervello non è metabolicamente autonomo.
- L'unità neurovascolare collega attività neuronale e perfusione.
- Glia e immunità partecipano direttamente alla fisiologia cerebrale.
- Muscolo, intestino e metabolismo periferico modificano la riserva.
- La visione sistemica deve rispettare la specificità delle singole malattie.

Capitolo 2

Il neurone: una cellula ad altissimo costo energetico

Il costo dell'eccitabilità

Il neurone deve mantenere continuamente differenze di concentrazione ionica tra interno ed esterno della membrana. Questo lavoro richiede energia anche quando la cellula non sta generando un potenziale d'azione. La stabilità del potenziale di membrana rappresenta quindi un'attività metabolica continua.

La Na^+/K^+ -ATPasi espelle tre ioni sodio e introduce due ioni potassio consumando ATP. Il gradiente risultante permette eccitabilità, trasporti secondari e recupero dopo l'attività elettrica. Una riduzione della disponibilità energetica compromette quindi rapidamente la capacità di mantenere l'ordine ionico.

La Na^+/K^+ -ATPasi come ponte tra energia ed elettricità

Il segnale elettrico del neurone esiste perché la membrana separa cariche e concentrazioni differenti. Ogni potenziale d'azione modifica temporaneamente questi gradienti e obbliga la cellula a ripristinarli.

La pompa Na^+/K^+ rappresenta quindi un ponte tra biochimica energetica e attività elettrica. Il neurone trasforma l'energia chimica dell'ATP nella possibilità di generare informazione elettrica. Una disfunzione energetica può di conseguenza manifestarsi come alterazione della trasmissione anche prima della morte cellulare.

Il calcio deve essere segnale e non carico permanente

Il calcio intracellulare viene mantenuto a concentrazioni molto basse rispetto all'ambiente extracellulare. Piccoli aumenti transitori permettono rilascio di neurotrasmettitori, plasticità e attivazione di numerosi enzimi.

Pompe di membrana, reticolo endoplasmatico e mitocondri devono però riportare rapidamente il calcio entro intervalli appropriati. Anche questo processo consuma energia. Quando ATP e funzione mitocondriale si riducono, il controllo del calcio può peggiorare e alimentare un circuito di crescente vulnerabilità.

La sinapsi costa energia

Ogni trasmissione sinaptica richiede fusione delle vescicole, rilascio del neurotrasmettitore, riciclo delle membrane, recupero del mediatore e ripristino dei gradienti ionici. La sinapsi rappresenta quindi una delle aree a maggiore richiesta energetica.

La plasticità aumenta ulteriormente il costo perché modifica recettori, proteine e struttura delle connessioni. Imparare significa anche investire energia nella riorganizzazione delle reti. Una cellula con scarsa riserva bioenergetica può quindi perdere inizialmente efficienza sinaptica prima di perdere completamente vitalità.

Gli assoni lunghi aumentano la vulnerabilità

Un motoneurone oppure un neurone dopaminergico può possedere arborizzazioni molto estese. Le proteine, le vescicole e i mitocondri devono essere trasportati lungo distanze considerevoli attraverso il citoscheletro.

Il trasporto assonale richiede ATP e un'organizzazione strutturale efficiente. Un'alterazione dei motori molecolari, dei microtubuli oppure della disponibilità energetica può impedire ai terminali distali di ricevere ciò che serve. La lunghezza dell'assone diventa quindi una componente della vulnerabilità selettiva.

Mitocondri mobili per richieste locali

La Na⁺/K⁺-ATPasi e il punto critico energetico

La Na⁺/K⁺-ATPasi non serve soltanto a mantenere un numero corretto di ioni. Il gradiente creato dalla pompa sostiene il potenziale di membrana, il trasporto di nutrienti e numerosi scambi secondari. Quando l'ATP diminuisce in modo marcato, il sodio tende ad accumularsi nel citoplasma, la membrana si depolarizza e aumenta la probabilità di ingresso di calcio. Il deficit energetico può quindi trasformarsi rapidamente in un'alterazione elettrica e successivamente in un problema strutturale.

La cellula possiede inizialmente possibilità di recupero. Se la carenza energetica diventa intensa e prolungata, membrane, proteine e sistemi di trasporto possono subire danni che non vengono corretti dalla semplice restituzione di glucosio oppure ossigeno. La distinzione tra inibizione funzionale e perdita strutturale della pompa è importante: nel primo caso il sistema può ripartire quando torna l'ATP; nel secondo caso la cellula deve sintetizzare e inserire nuove proteine di membrana, operazione che richiede tempo, energia e una macchina biosintetica ancora efficiente.

Questa sequenza spiega perché ischemia, eccitotossicità e grave disfunzione mitocondriale possano convergere sullo stesso nodo. Energia, membrana, sodio, potassio e calcio non rappresentano capitoli separati ma parti dello stesso circuito fisiologico.

I mitocondri non rimangono distribuiti casualmente. Essi vengono trasportati verso le regioni nelle quali la richiesta energetica aumenta e devono fermarsi vicino alle sinapsi oppure ai nodi che necessitano di ATP e controllo del calcio.

Una buona funzione mitocondriale richiede quindi sia qualità sia distribuzione. Un numero sufficiente di mitocondri non garantisce una funzione corretta se essi non raggiungono le zone di maggiore richiesta.

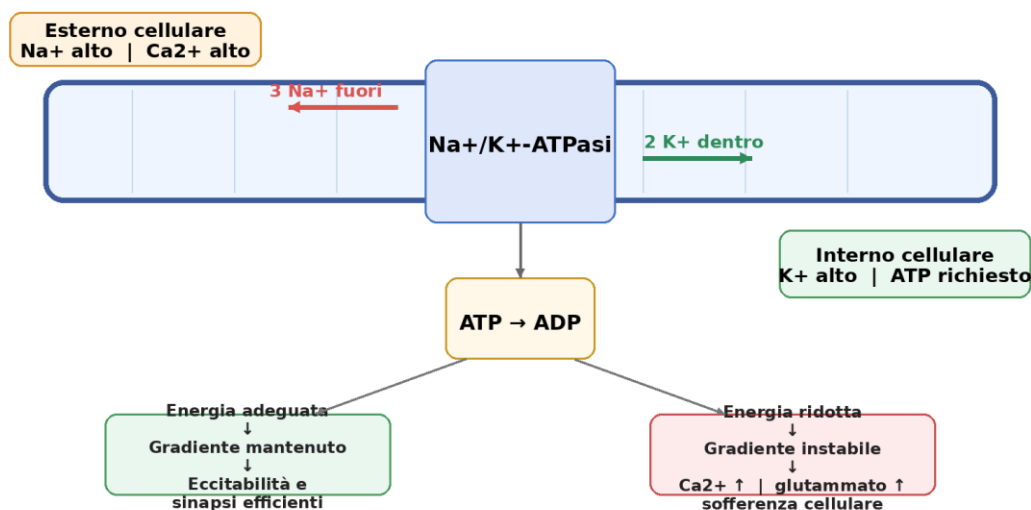
Glucosio, lattato e flessibilità

Il cervello utilizza prevalentemente glucosio in condizioni ordinarie ma il metabolismo neuronale non può essere descritto come una semplice combustione diretta di zucchero. Astrociti e neuroni cooperano nella gestione dei substrati e il lattato può partecipare allo scambio energetico tra cellule.

In specifiche condizioni il cervello può utilizzare anche corpi chetonici. La capacità di passare tra substrati differenti rappresenta una forma di flessibilità metabolica. Questa flessibilità non elimina la necessità di una continua produzione di ATP ma può aumentare le possibilità di adattamento.

La riserva bioenergetica

Neurone, Na⁺/K⁺-ATPasi e soglia energetica



Neurone, Na⁺/K⁺-ATPasi e soglia energetica.

Una cellula sana non produce soltanto l'energia necessaria al momento presente. Essa conserva una capacità aggiuntiva che permette di rispondere a un aumento della richiesta oppure a uno stress.

La riduzione di questa riserva può non essere immediatamente visibile. Il neurone continua a funzionare durante le condizioni ordinarie ma diventa fragile quando aumenta la domanda. La neurodegenerazione può quindi iniziare come perdita del margine di sicurezza prima che compaia una vera insufficienza energetica permanente.

Fermati un attimo

Un neurone non utilizza ATP soltanto quando "lavora". Esso consuma energia continuamente per restare nelle condizioni che gli consentono di lavorare.

Take home message

La vulnerabilità neuronale deriva anche dall'elevatissimo costo energetico necessario per mantenere eccitabilità, trasmissione, trasporto assonale e controllo del calcio.

Messaggi chiave

- La Na⁺/K⁺-ATPasi rappresenta un grande consumatore di ATP.
- Il controllo del calcio richiede energia continua.
- Sinapsi e trasporto assonale aumentano il costo metabolico.
- La distribuzione dei mitocondri conta quanto la loro quantità.
- La riserva bioenergetica determina la capacità di affrontare uno stress.

Capitolo 3

Mitocondri e neurodegenerazione

Produzione di ATP e vulnerabilità

I mitocondri trasformano l'energia dei nutrienti in ATP attraverso ciclo di Krebs, catena respiratoria e fosforilazione ossidativa. Nel neurone questa funzione deve sostenere una richiesta elevata e distribuita lungo dendriti, soma, assoni e sinapsi.

Un'alterazione della catena respiratoria può ridurre la produzione di ATP e aumentare contemporaneamente la formazione di specie reattive. La stessa struttura che sostiene la funzione può quindi diventare una fonte di stress quando perde efficienza.

La catena respiratoria non lavora isolata

I complessi della catena respiratoria trasferiscono elettroni e costruiscono un gradiente protonico attraverso la membrana mitocondriale interna. L'ATP sintasi utilizza questo gradiente per produrre ATP.

Il processo dipende dalla disponibilità di substrati, ossigeno, cofattori e integrità delle membrane. Un problema in uno di questi livelli può ridurre l'efficienza complessiva. La bioenergetica mitocondriale deve quindi essere interpretata come una rete coordinata e non come il funzionamento separato di singoli complessi.

DNA mitocondriale e invecchiamento

Il DNA mitocondriale codifica una parte delle proteine necessarie alla catena respiratoria. Esso si trova vicino a un'importante fonte di specie reattive e possiede sistemi di manutenzione differenti da quelli nucleari.

Con l'età possono accumularsi mutazioni e alterazioni della qualità mitocondriale. Il danno non dipende però soltanto dal numero di mutazioni perché la cellula può tollerare una certa quota di mitocondri difettosi quando dispone di sistemi efficienti di rimozione e sostituzione.

Fusione e fissione

I mitocondri formano una rete dinamica. La fusione permette scambio di componenti mentre la fissione contribuisce alla distribuzione e alla separazione delle parti danneggiate.

Un eccesso oppure un'insufficienza di uno dei due processi può compromettere la qualità della rete. La salute mitocondriale dipende quindi dalla capacità di rimodellarsi in relazione alle necessità della cellula.

Trasporto mitocondriale

Nei neuroni i mitocondri devono percorrere lunghe distanze. Proteine motrici li spostano lungo i microtubuli e segnali locali ne regolano l'arresto nelle zone di maggiore richiesta.

Un deficit di trasporto può creare una situazione paradossale nella quale il soma conserva mitocondri relativamente efficienti mentre le terminazioni distali diventano energeticamente povere. La geografia intracellulare rappresenta quindi una parte della bioenergetica.

Mitofagia: eliminare ciò che non funziona

I mitocondri danneggiati devono essere riconosciuti e rimossi. Vie come PINK1/Parkin contribuiscono alla mitofagia e mostrano il legame diretto tra controllo della qualità mitocondriale e malattia di Parkinson.

La mitofagia deve essere considerata insieme alla biogenesi. Rimuovere un organello senza sostituirlo ridurrebbe la capacità energetica mentre produrre nuovi mitocondri senza eliminare quelli danneggiati aumenterebbe il disordine. La qualità nasce dall'equilibrio tra rimozione e rinnovamento.

PGC-1 α e biogenesi

Quanti mitocondri possiede una cellula?

Non esiste un numero unico di mitocondri valido per tutte le cellule. Il contenuto mitocondriale varia enormemente in relazione alla richiesta energetica e alla specializzazione del tessuto. Cellule metabolicamente molto attive, come cardiomiociti, fibre muscolari ossidative e numerosi neuroni, possiedono una rete mitocondriale molto sviluppata. Anche la retina presenta una richiesta energetica eccezionale e concentra grandi quantità di mitocondri nei compartimenti che devono sostenere fototrasduzione, trasporto ionico e trasmissione sinaptica.

Nel neurone il dato più importante non è soltanto la quantità totale. Un singolo neurone può avere un assone molto lungo e migliaia di sinapsi; i mitocondri devono quindi trovarsi nel punto corretto e nel momento corretto. Una cellula può possedere un numero apparentemente adeguato di organelli ma funzionare male se i mitocondri non raggiungono le terminazioni sinaptiche oppure se quelli danneggiati non vengono rimossi.

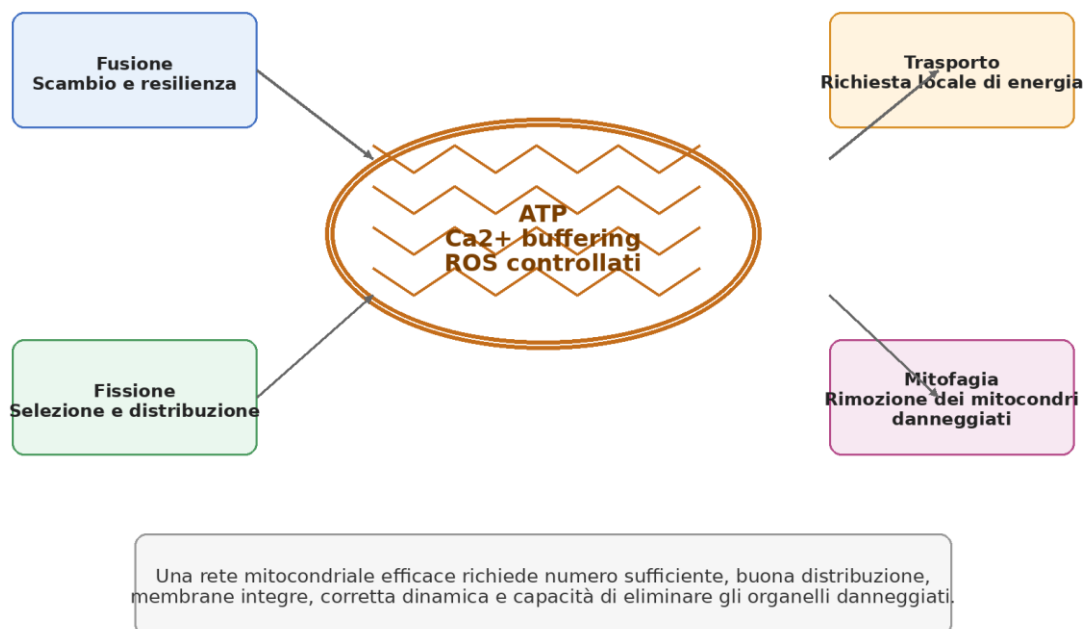
Il confronto con gli eritrociti maturi chiarisce il significato della specializzazione: essi non possiedono mitocondri e producono ATP attraverso glicolisi, scelta funzionale che evita anche di consumare l'ossigeno che devono trasportare. Il neurone si trova all'estremo opposto perché la sua funzione richiede una produzione energetica continua, distribuita e finemente regolata.

PGC-1 α coordina programmi trascrizionali coinvolti nella biogenesi mitocondriale e nell'adattamento energetico. Attività fisica e altri segnali metabolici possono modulare queste vie.

La semplice attivazione della biogenesi non garantisce però una correzione quando la cellula presenta danni genetici, alterazioni del trasporto oppure difetti di mitofagia. Il numero di mitocondri deve aumentare insieme alla loro qualità.

Calcio, mitocondri e morte cellulare

Mitocondrio: qualità, dinamica e mitofagia



Mitocondrio: qualità, dinamica e mitofagia.

I mitocondri partecipano al controllo del calcio e utilizzano il segnale per adattare la produzione energetica. Un eccessivo ingresso di calcio può però favorire perdita del potenziale di membrana, aumento delle specie reattive e attivazione di vie di morte cellulare.

Il mitocondrio può quindi essere causa, bersaglio e amplificatore del danno. Questa posizione centrale spiega perché alterazioni mitocondriali compaiano in molte neurodegenerazioni anche quando la causa iniziale della malattia è differente.

Fermati un attimo

Aumentare la produzione di ATP senza controllare la qualità dei mitocondri sarebbe come chiedere a un motore danneggiato di funzionare più velocemente.

Take home message

La salute mitocondriale dipende dalla qualità, dalla distribuzione, dal riciclo e dalla capacità di adattare la produzione energetica alla richiesta.

Messaggi chiave

- La fosforilazione ossidativa sostiene la funzione neuronale.
- Fusione e fissione mantengono una rete dinamica.
- PINK1/Parkin collega genetica, mitofagia e qualità mitocondriale.

Capitolo 4

Stress ossidativo e sistemi antiossidanti del cervello

Specie reattive dell'ossigeno (ROS): fisiologia e stress ossidativo

Le specie reattive dell'ossigeno non sono soltanto prodotti dannosi. In quantità e sedi appropriate esse partecipano alla segnalazione cellulare e contribuiscono agli adattamenti metabolici.

Lo stress ossidativo nasce quando produzione, localizzazione e capacità di controllo perdono il proprio equilibrio. Il problema non consiste quindi nella presenza dei ROS ma nella perdita della regolazione che impedisce loro di danneggiare strutture sensibili.

Perché il cervello è vulnerabile

Il cervello possiede un elevato metabolismo ossidativo e membrane ricche di acidi grassi polinsaturi. Queste caratteristiche sostengono la funzione ma aumentano anche la vulnerabilità alla perossidazione lipidica.

Il tessuto nervoso contiene inoltre metalli redox-attivi e possiede una grande quantità di membrane e mitocondri. La combinazione rende particolarmente importante un'efficace rete di controllo.

Perossidazione lipidica e 4-idrossinonenale (4-HNE)

Gli acidi grassi polinsaturi possono essere ossidati e generare prodotti secondari molto reattivi. Molecole come la 4-idrossinonenale (4-HNE), aldeide reattiva prodotta durante la perossidazione lipidica, possono modificare proteine, membrane ed enzimi.

Il danno lipidico non rimane quindi confinato al punto iniziale. Alcuni prodotti della perossidazione possono diffondere il segnale e amplificare l'alterazione in regioni vicine.

Proteine e acidi nucleici

Le specie reattive possono modificare aminoacidi, struttura delle proteine e DNA. Il danno alle proteine può favorire misfolding e aumentare il lavoro dei sistemi di proteostasi.

Il DNA nucleare e mitocondriale possiede meccanismi di riparazione ma la loro efficienza può ridursi con l'età oppure in presenza di stress persistente. Il danno redox diventa quindi particolarmente problematico quando supera la capacità di riparazione.

Glutazione e rete enzimatica

Glutazione, superossido dismutasi, catalasi e glutazione perossidasi formano una rete interdipendente. La disponibilità di NADPH contribuisce alla rigenerazione del glutazione ridotto e collega difesa redox e metabolismo energetico.

La protezione non dipende quindi soltanto dalla quantità di una singola molecola antiossidante. Il sistema deve poter rigenerare, localizzare e coordinare più componenti.

Nrf2, fattore di trascrizione della risposta antiossidante

Nrf2 è un fattore di trascrizione che coordina l'espressione di numerosi geni citoprotettivi. Una moderata perturbazione può attivare questi programmi e aumentare la capacità futura di risposta.

Questo principio aiuta a comprendere l'ormesi. Un piccolo stress controllato può migliorare la resilienza mentre uno stress eccessivo produce danno. L'attività fisica rappresenta uno degli esempi più chiari di segnale ormetico sistemico.

Ferro, rame e reazioni redox

Ferro e rame sono indispensabili per numerose funzioni ma possono partecipare a reazioni che generano radicali altamente reattivi quando non vengono correttamente legati e compartimentalizzati.

La quantità totale del metallo non descrive quindi completamente il rischio. Forma chimica, localizzazione e sistemi di deposito risultano determinanti. La ferritina può conservare ferro in modo relativamente sicuro mentre il ferro labile possiede un comportamento molto differente.

Ferroptosi

La ferroptosi rappresenta una forma di morte cellulare associata a ferro e perossidazione dei fosfolipidi. Sistemi come la glutathione perossidasi 4 (GPX4), enzima che limita la perossidazione dei fosfolipidi, contribuiscono a impedire che il danno lipidico superi una soglia critica.

Questo meccanismo mostra quanto siano collegati metalli, membrane, glutathione e metabolismo. Lo studio della ferroptosi non dimostra che ogni neurodegenerazione dipenda da questo processo ma offre un modello utile per comprendere la convergenza di più vulnerabilità.

Antiossidanti: più non significa meglio

Un'elevata dose di antiossidanti esogeni non sostituisce automaticamente la rete endogena. Alcuni segnali ossidativi sono necessari per adattamenti muscolari, mitocondriali e immunitari.

La strategia fisiologica deve quindi sostenere la capacità di regolazione piuttosto che cercare una completa soppressione dei ROS. Nutrizione, esercizio, sonno e correzione delle carenze possono contribuire alla resilienza redox attraverso meccanismi differenti.

Fermati un attimo

Il radicale libero non è il nemico assoluto. Il problema nasce quando il sistema perde la capacità di controllare dove, quanto e per quanto tempo il segnale ossidativo rimane attivo.

Take home message

La protezione redox del cervello dipende da una rete dinamica di enzimi, glutathione, metabolismo energetico e controllo dei metalli. L'obiettivo non consiste nell'eliminare ogni ROS ma nel mantenere la capacità di governarlo.

Messaggi chiave

- I ROS possiedono anche funzioni fisiologiche.
- Le membrane cerebrali sono particolarmente vulnerabili alla perossidazione.
- Il glutathione lavora dentro una rete e non come molecola isolata.
- Nrf2 coordina una risposta endogena di protezione.
- Ferroptosi collega ferro, lipidi e difesa antiossidante.

Capitolo 5

Membrane neuronali, lipidi e mielina

La membrana come piattaforma dinamica

La membrana neuronale non rappresenta un semplice involucro. Essa contiene canali, recettori, enzimi e sistemi di segnalazione che permettono alla cellula di percepire e rispondere all'ambiente.

La composizione lipidica modifica fluidità, organizzazione dei microdomini e comportamento delle proteine. Una membrana troppo rigida oppure eccessivamente instabile può alterare recettori e trasmissione.

Fosfolipidi e asimmetria

I due foglietti della membrana possiedono composizioni differenti. La fosfatidilserina si trova prevalentemente sul versante interno mentre altri fosfolipidi possiedono distribuzioni caratteristiche.

Questa asimmetria viene mantenuta attivamente e partecipa alla segnalazione. La perdita dell'asimmetria può diventare anche un segnale di danno oppure di morte cellulare.

DHA: fluidità e vulnerabilità

Il DHA rappresenta un importante acido grasso polinsaturo delle membrane neuronali e retiniche. La presenza di numerosi doppi legami conferisce proprietà fisiche utili alla funzione sinaptica.

La stessa struttura rende però il DHA sensibile alla perossidazione. La fisiologia deve quindi mantenere insieme membrane ricche di acidi grassi polinsaturi e sistemi redox capaci di proteggerle.

Fosfatidilserina e segnalazione

La fosfatidilserina partecipa al reclutamento di proteine e alla organizzazione della superficie interna della membrana. La sua presenza mostra che la funzione lipidica supera la semplice componente strutturale.

I lipidi possono comportarsi come vere piattaforme informative. La qualità della membrana condiziona quindi il modo in cui i segnali vengono ricevuti e propagati.

Colesterolo cerebrale

Il colesterolo è indispensabile per membrane, sinapsi e mielina. Il cervello produce gran parte del proprio colesterolo perché la barriera ematoencefalica limita gli scambi con quello plasmatico.

Il colesterolo cerebrale deve quindi essere distinto dal colesterolo circolante. Un elevato rischio vascolare associato a LDL plasmatiche non significa che il cervello debba essere privato del colesterolo necessario alla propria struttura.

Astroцити, APOE e trasporto lipidico

Gli astroцити sintetizzano e distribuiscono lipidi attraverso particelle che contengono apolipoproteine. APOE partecipa a questo trasporto e le sue varianti modificano il rischio di Alzheimer attraverso meccanismi che coinvolgono lipidi, amiloide, microglia e barriera.

La lipidazione di APOE dipende anche da trasportatori come ABCA1. Il metabolismo lipidico cerebrale rappresenta quindi una rete di trasferimento e riciclo tra cellule.

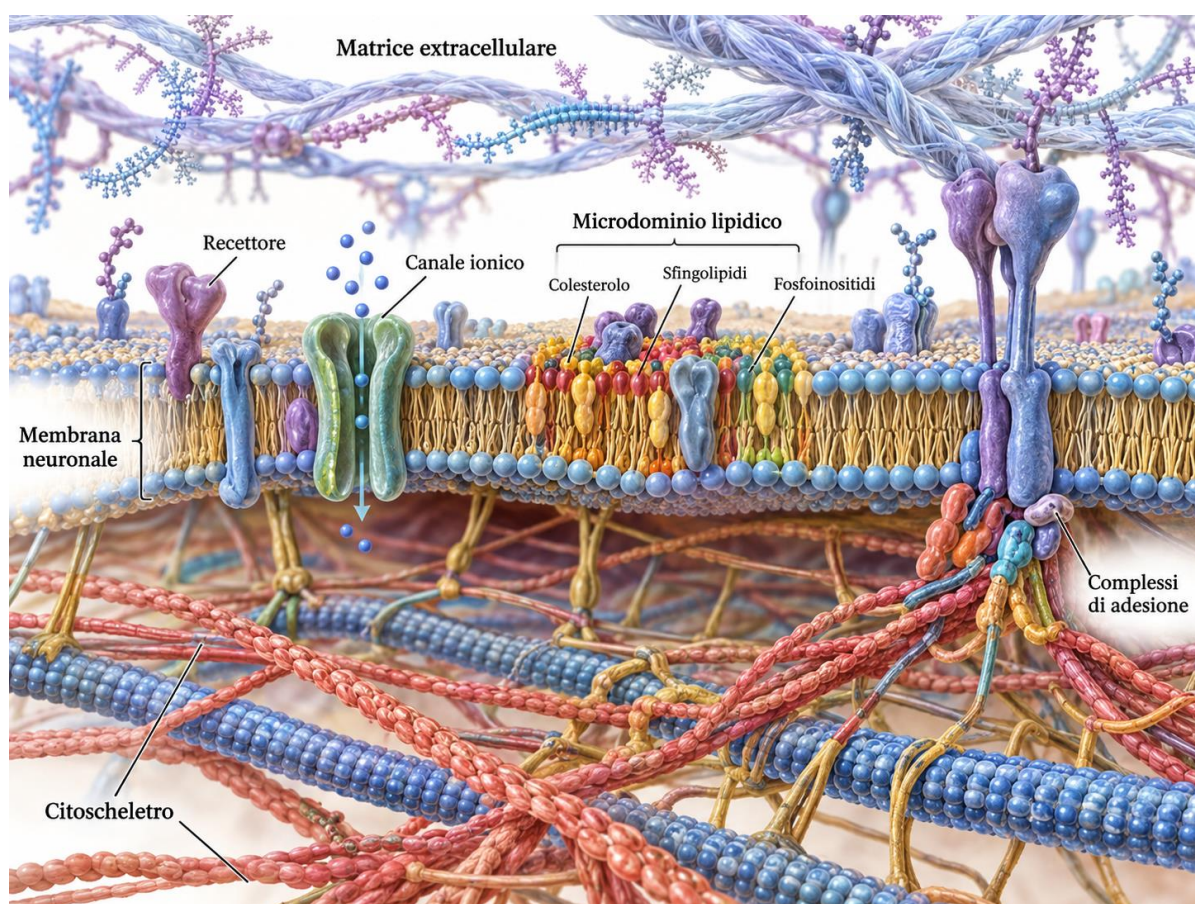
Sfingolipidi, ceramidi e gangliosidi

Sfingolipidi e gangliosidi partecipano all'organizzazione delle membrane e alla segnalazione. Le ceramidi possono aumentare in alcuni stati metabolici e influenzare vie di stress cellulare.

Queste molecole mostrano che la categoria dei grassi comprende famiglie con funzioni molto differenti. Il metabolismo lipidico non può essere ridotto alla semplice quantità totale di grasso.

Mielina e conduzione saltatoria

Membrana, citoscheletro e continuità meccanica



Membrana neuronale, citoscheletro, microdominio lipidico e matrice extracellulare.

La membrana neuronale è collegata al citoscheletro e, attraverso complessi di adesione, al microambiente extracellulare. Questa continuità consente di trasformare variazioni meccaniche in

segnali intracellulari e di mantenere organizzati recettori, canali e domini di membrana. La funzione della membrana dipende quindi sia dalla composizione lipidica sia dalla struttura che la sostiene.

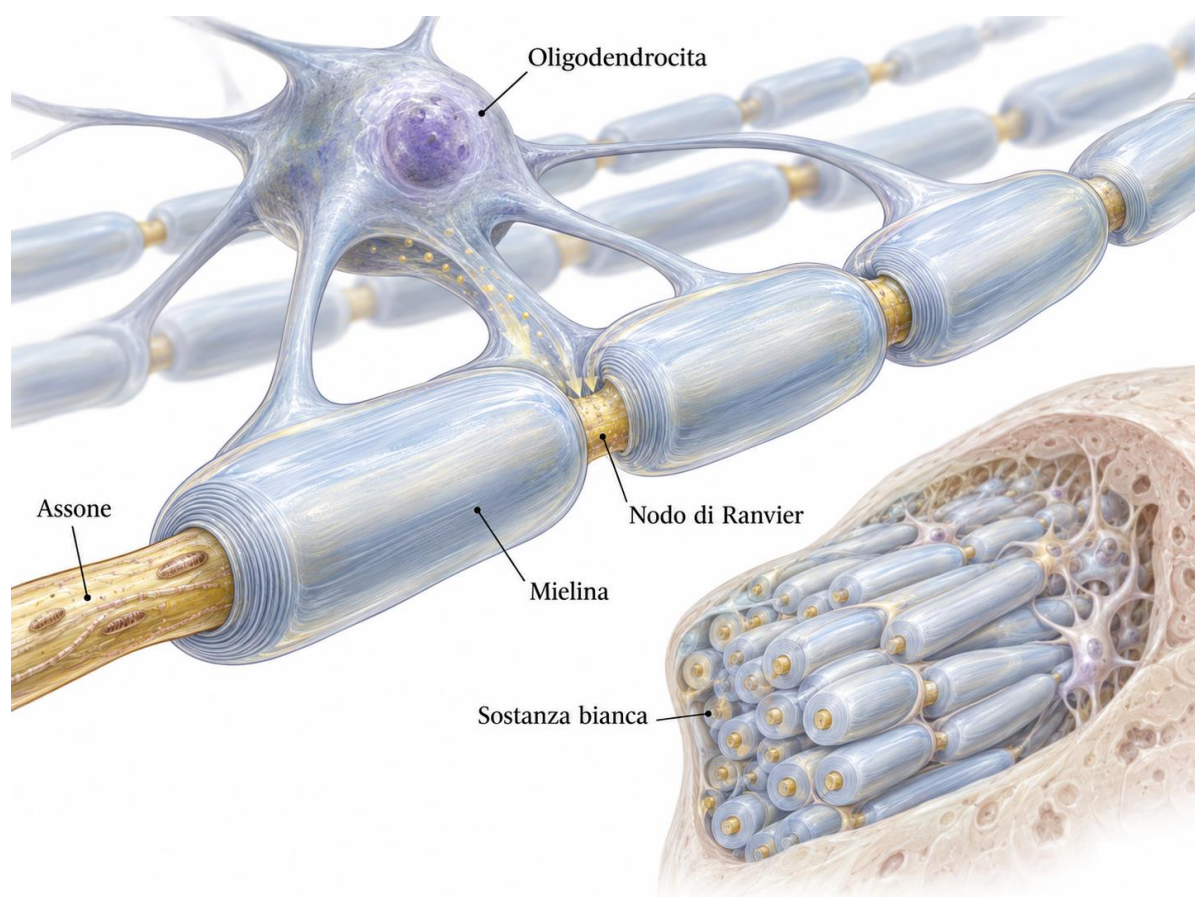
I lipidi non sono distribuiti in modo casuale. Colesterolo, sfingolipidi e fosfoinositidi partecipano alla formazione di microdomini che avvicinano specifiche proteine di segnalazione. Alterare la composizione della membrana significa quindi modificare anche la probabilità con cui recettori e canali si incontrano, vengono internalizzati oppure tornano sulla superficie.

La mielina porta questo principio all'estremo: una membrana altamente specializzata permette la conduzione saltatoria ma richiede un continuo rapporto metabolico tra oligodendrocita e assone. Una degenerazione della sostanza bianca può quindi riflettere contemporaneamente alterazioni lipidiche, energetiche, vascolari e gliali.

La mielina avvolge gli assoni e permette una trasmissione molto più rapida ed efficiente. Gli oligodendrociti costruiscono questa guaina ricca di lipidi e contemporaneamente sostengono metabolicamente l'assone.

La perdita di integrità della sostanza bianca può rallentare la comunicazione tra regioni anche quando i corpi neuronali sono ancora presenti. La connettività dipende quindi dalla qualità degli assoni e della mielina.

Piccoli vasi e sostanza bianca



Assone mielinizzato, oligodendrocita, nodo di Ranvier e sostanza bianca.

La sostanza bianca, costituita soprattutto da assoni mielinizzati, oligodendrociti, altre cellule gliali e piccoli vasi, dipende da una microcircolazione capace di sostenere assoni lunghi e oligodendrociti. La malattia dei piccoli vasi può compromettere progressivamente questa rete.

Lesioni della sostanza bianca possono quindi influenzare velocità di elaborazione, funzioni esecutive e marcia. Il rapporto tra vasi e mielina rappresenta un ulteriore esempio della natura sistemica della funzione cerebrale.

Fermati un attimo

Una membrana neuronale non è una parete inerte. Essa rappresenta il luogo nel quale energia, struttura e informazione si incontrano continuamente.

Take home message

Membrane e mielina dipendono da una composizione lipidica finemente regolata. Fosfolipidi, DHA, colesterolo e sfingolipidi sostengono funzione e segnalazione mentre astrociti e oligodendrociti coordinano distribuzione e mantenimento.

Messaggi chiave

- Le membrane neuronali sono strutture dinamiche.
- DHA aumenta fluidità ma richiede protezione redox.
- Il colesterolo è essenziale per cervello e mielina.
- APOE collega trasporto lipidico e rischio di Alzheimer.
- Gli oligodendrociti sostengono sia mielina sia metabolismo assonale.

Capitolo 6

Calcio intracellulare, glutammato ed eccitotossicità

Il calcio come linguaggio cellulare

Il calcio intracellulare funziona come un segnale capace di attivare rilascio di neurotrasmettitori, enzimi, espressione genica e plasticità. La cellula mantiene però la concentrazione di calcio libero molto più bassa rispetto all'ambiente extracellulare.

Questa differenza permette di generare segnali rapidi. Ogni aumento deve essere temporaneo e localizzato. La perdita di questo controllo trasforma una molecola indispensabile in un carico potenzialmente tossico.

Glutammato: principale neurotrasmettitore eccitatorio

Il glutammato permette una grande parte della trasmissione eccitatoria cerebrale. I recettori ionotropi del glutammato AMPA, NMDA e kainato possiedono proprietà differenti e collaborano nella trasmissione e nella plasticità.

L'attivazione dei recettori NMDA richiede glutammato e una depolarizzazione sufficiente a rimuovere il blocco fisiologico esercitato dal magnesio. Questa doppia condizione rende il recettore un vero rilevatore di coincidenza sinaptica.

NMDA e ingresso di calcio

Il recettore NMDA permette ingresso di calcio e collega direttamente attività sinaptica a modificazioni intracellulari. Un'attivazione ben regolata contribuisce all'apprendimento.

Un'attivazione eccessiva oppure persistente può invece aumentare troppo il calcio intracellulare. Enzimi proteolitici, lipasi, mitocondri e sistemi redox possono così essere spinti verso una condizione di danno.

Astroцитi e rimozione del glutammato

Gli astroцитi rimuovono rapidamente il glutammato dallo spazio sinaptico attraverso trasportatori ad alta affinità. Il neurotrasmettitore viene convertito in glutammina e restituito ai neuroni attraverso il ciclo glutammato-glutammina.

Un'insufficiente rimozione può prolungare lo stimolo eccitatorio. La sicurezza della sinapsi dipende quindi non soltanto dal neurone che rilascia glutammato ma anche dalla capacità gliale di ripulire l'ambiente.

Eccitotossicità

L'eccitotossicità descrive il danno prodotto da un'eccessiva attivazione dei sistemi eccitatori. Ischemia e grave insufficienza energetica possono provocare un rapido aumento di glutammato extracellulare perché i gradienti ionici e i trasportatori non vengono più mantenuti.

Nelle neurodegenerazioni croniche il fenomeno può essere più sottile. Piccoli squilibri ripetuti tra eccitazione, energia e calcio possono contribuire nel tempo alla vulnerabilità senza produrre una crisi acuta.

Mitocondri e reticolo endoplasmatico

Il reticolo endoplasmatico costituisce un importante deposito intracellulare di calcio mentre i mitocondri possono assorbire parte del segnale. Il contatto tra questi organelli permette una comunicazione stretta tra calcio e metabolismo.

Un eccessivo trasferimento verso i mitocondri può però compromettere la funzione respiratoria. La gestione del calcio deve quindi coordinare membrana, reticolo e mitocondri.

GABA e bilanciamento della rete

Il GABA rappresenta il principale neurotrasmettitore inibitorio del cervello adulto. L'equilibrio tra eccitazione e inibizione determina la stabilità delle reti.

Un'eccessiva inibizione comprometterebbe la funzione mentre un'eccessiva eccitazione aumenterebbe rumore e rischio di danno. Il cervello sano non cerca il minimo livello di attività ma un'attività organizzata.

Iperattività nelle fasi iniziali

Alcune fasi precoci dell'Alzheimer possono mostrare iperattività di specifiche reti invece che semplice perdita di funzione. Il fenomeno può rappresentare compensazione oppure disorganizzazione.

Questa osservazione mostra che la neurodegenerazione non procede sempre attraverso una riduzione lineare dell'attività. Una rete può diventare inizialmente inefficiente e iperattiva prima di perdere progressivamente connessioni.

Magnesio e blocco fisiologico

Il magnesio contribuisce al blocco voltaggio-dipendente del recettore NMDA in condizioni di riposo. Questa funzione mostra perché il minerale possieda una rilevanza fisiologica nella regolazione dell'eccitabilità.

La presenza di questo ruolo non significa però che una supplementazione possa correggere automaticamente ogni forma di eccitotossicità. Lo stato del sistema dipende da energia, recettori, glia, trasportatori e metabolismo del calcio.

Fermati un attimo

Il glutammato non è tossico per natura e il calcio non è un nemico. Il danno compare quando segnali fisiologici perdono il controllo di intensità, durata e localizzazione.

Take home message

L'eccitotossicità nasce dall'interazione tra glutammato, calcio, energia e capacità gliale di mantenere il microambiente. Il problema non è la presenza dell'eccitazione ma la perdita del suo controllo.

Messaggi chiave

- Il calcio è un segnale che deve rimanere transitorio.
- NMDA collega attività sinaptica e ingresso di calcio.
- Gli astrociti rimuovono glutammato dallo spazio extracellulare.
- L'insufficienza energetica può favorire eccitotossicità.
- GABA e glutammato devono rimanere in equilibrio dinamico.

Capitolo 7

Neuroinfiammazione, microglia e astrociti

L'infiammazione cerebrale possiede una funzione

L'infiammazione non rappresenta necessariamente un errore. Il tessuto nervoso deve riconoscere infezioni, cellule danneggiate e detriti. Una risposta controllata permette rimozione e riparazione.

Il problema nasce quando l'attivazione rimane persistente oppure diventa sproporzionata. In questa situazione mediatori infiammatori, complemento e modificazioni gliali possono contribuire alla perdita di funzione.

Microglia in sorveglianza

La microglia estende continuamente i propri processi e controlla il microambiente. Essa può fagocitare detriti, produrre mediatori e modificare le sinapsi.

La vecchia divisione rigida tra microglia M1 dannosa e M2 protettiva risulta troppo semplice. Gli stati microgliali formano un continuum influenzato dalla regione, dalla fase della malattia e dai segnali locali.

Astroцитi reattivi

Gli astrociti possono modificare profondamente il proprio comportamento in risposta al danno. La reattività può contribuire alla protezione ma può anche alterare glutammato, metabolismo e supporto sinaptico.

Anche in questo caso non esiste un unico stato reattivo. La funzione dipende dal contesto e dal tempo. La glia cambia insieme alla malattia.

DAMP, segnali molecolari di danno, e inflammasoma

Cellule danneggiate possono liberare DAMP, cioè damage-associated molecular patterns, segnali molecolari di pericolo che attivano recettori dell'immunità innata. Complessi come l'inflammasoma NLRP3, piattaforma multiproteica dell'immunità innata, partecipano alla maturazione di citochine infiammatorie.

Queste vie possono amplificare un processo iniziato da altre cause. Proteine aggregate, danno mitocondriale e alterazioni lisosomiali possono quindi convergere sull'attivazione immunitaria.

Complemento e sinapsi

Il sistema del complemento partecipa fisiologicamente al rimodellamento delle connessioni durante lo sviluppo. Alcune neurodegenerazioni possono riattivare in modo anomalo componenti di questo programma.

La marcatura eccessiva delle sinapsi può favorire una rimozione prematura. La perdita sinaptica può così precedere la morte dei neuroni e contribuire direttamente ai sintomi.

Barriera ematoencefalica e immunità periferica

L'endotelio cerebrale regola il rapporto tra sangue e tessuto nervoso. Una barriera alterata può modificare l'esposizione del cervello a mediatori periferici.

L'infiammazione sistemica può inoltre influenzare la microglia senza richiedere una completa apertura della barriera. Segnali endoteliali, vie nervose e molecole circolanti permettono una comunicazione continua.

Metabolismo e infiammazione

Insulino-resistenza, adiposità viscerale e sedentarietà possono creare un ambiente sistemico caratterizzato da maggiore produzione di mediatori infiammatori. Questa condizione non determina automaticamente una neurodegenerazione ma può ridurre il margine di compensazione.

Il metabolismo immunitario della microglia cambia inoltre durante l'attivazione. Energia e infiammazione rappresentano quindi sistemi strettamente collegati.

Alzheimer, Parkinson e SLA

Alzheimer, Parkinson e SLA mostrano tutte una componente gliale e immunitaria ma il ruolo non è identico. La microglia può reagire ad amiloide, alfa-sinucleina oppure degenerazione assonale attraverso programmi differenti.

La presenza dell'infiammazione in molte malattie non significa che essa rappresenti un'unica causa comune. Essa può essere causa in alcuni passaggi, conseguenza in altri e amplificatore durante la progressione.

Spegnere tutto non sarebbe fisiologico

Una soppressione immunitaria indiscriminata eliminerebbe anche funzioni necessarie alla sorveglianza e alla riparazione. La terapia ideale dovrebbe modificare gli stati patologici mantenendo le capacità protettive.

La sfida consiste quindi nel comprendere quali segnali risultano dannosi in una specifica fase. La neuroinfiammazione deve essere modulata e non semplicemente abolita.

Fermati un attimo

La microglia non è un interruttore acceso o spento. Essa cambia stato in risposta al contesto e può proteggere, riparare oppure contribuire al danno.

Take home message

La neuroinfiammazione rappresenta una risposta dinamica nella quale microglia, astrociti, endotelio e immunità periferica interagiscono. Il significato della risposta dipende dalla fase e dal contesto.

Messaggi chiave

- Microglia e astrociti possiedono molteplici stati funzionali.

- NLRP3 può amplificare segnali di danno.
- Il complemento può partecipare alla perdita sinaptica.
- Infiammazione sistemica e cervello comunicano continuamente.
- La modulazione è più fisiologica della soppressione indiscriminata.

Capitolo 8

Proteostasi

La vita di una proteina

Ogni proteina deve essere sintetizzata, ripiegata, trasportata, utilizzata e infine degradata. La cellula possiede chaperoni e sistemi di controllo che accompagnano queste fasi.

L'insieme dei meccanismi che mantengono quantità, struttura e localizzazione delle proteine viene definito proteostasi. La neurodegenerazione può emergere quando la produzione di proteine alterate supera la capacità di controllarle.

Chaperoni e folding

Le proteine devono assumere una conformazione tridimensionale appropriata per funzionare. I chaperoni facilitano il ripiegamento e impediscono interazioni inappropriate.

Una proteina mal ripiegata può essere recuperata oppure indirizzata alla degradazione. La capacità di scegliere rapidamente tra riparazione e rimozione rappresenta una componente della riserva cellulare.

Oligomeri e aggregati

Le proteine alterate possono formare oligomeri e successivamente aggregati più grandi. Le forme visibili non sono necessariamente quelle più tossiche.

Oligomeri solubili possono interagire con membrane, sinapsi e proteine prima della comparsa di depositi macroscopici. L'aggregato può quindi rappresentare una fase avanzata di un problema iniziato molto prima.

Ubiquitina e proteasoma

Molte proteine citosoliche vengono marcate con ubiquitina e indirizzate al proteasoma. Questo complesso degrada proteine danneggiate oppure non più necessarie.

Un aumento eccessivo del carico oppure una riduzione della capacità proteasomiale può favorire accumulo. La proteostasi dipende quindi anche dal rapporto tra produzione e capacità di smaltimento.

Reticolo endoplasmatico e UPR, risposta alle proteine non correttamente ripiegate

Le proteine destinate a membrane e secrezione attraversano il reticolo endoplasmatico. Un eccesso di proteine mal ripiegate attiva la unfolded protein response.

La unfolded protein response (UPR), risposta cellulare alle proteine non correttamente ripiegate nel reticolo endoplasmatico, riduce temporaneamente la sintesi, aumenta i sistemi di controllo e cerca di ristabilire l'equilibrio. Se lo stress persiste, la stessa risposta può contribuire all'attivazione di vie di morte cellulare.

Beta-amiloide e tau

L'elaborazione di APP, proteina precursore dell'amiloide, può generare beta-amiloide mentre tau, proteina associata ai microtubuli, può perdere la normale relazione con i microtubuli e formare aggregati. Queste proteine mostrano due modalità differenti di alterazione proteostatica.

La patologia Alzheimer non può essere ridotta alla semplice quantità delle due proteine. Clearance, compartimentalizzazione, interazione con glia e stato della rete modificano profondamente le conseguenze.

Alfa-sinucleina e TDP-43

Alfa-sinucleina è una proteina presinaptica capace di modificare la propria conformazione e aggregare nelle sinucleinopatie. TDP-43 partecipa al metabolismo dell'RNA e forma inclusioni in gran parte dei casi di SLA e in molte demenze frontotemporali.

La diversità delle proteine patologiche mostra che la proteostasi rappresenta un problema generale mentre il bersaglio molecolare cambia tra le malattie.

Propagazione prion-like

Alcune proteine patologiche possono favorire il misfolding di molecole della stessa proteina e diffondersi lungo reti con un comportamento definito prion-like. Il termine descrive un principio conformazionale e non significa che Alzheimer oppure Parkinson siano malattie prioniche contagiose.

La propagazione può contribuire alla progressione anatomica ma dipende anche da connettività, vulnerabilità regionale e sistemi di clearance.

Invecchiamento e riserva proteostatica

Con l'età diminuisce l'efficienza di diversi sistemi di controllo. Proteasoma, autofagia, chaperoni e risposta allo stress possono diventare meno elastici.

La cellula può funzionare per anni grazie a una riserva elevata e diventare successivamente vulnerabile quando questa riserva si riduce. L'età aumenta quindi il rischio anche perché restringe il margine proteostatico.

Fermati un attimo

L'aggregato che vediamo al microscopio può essere soltanto il risultato finale di un problema iniziato molto prima nel controllo qualità della proteina.

Take home message

La proteostasi mantiene l'intero ciclo di vita delle proteine. Neurodegenerazione e invecchiamento possono emergere quando folding, riparazione e smaltimento non riescono più a compensare la formazione di proteine alterate.

Messaggi chiave

- Proteostasi significa controllo dell'intero ciclo di vita delle proteine.
- Gli oligomeri possono essere più perturbanti degli aggregati visibili.
- Proteasoma e UPR svolgono funzioni complementari.
- Le proteinopatie possiedono bersagli differenti ma condividono problemi di qualità.
- L'invecchiamento riduce la riserva proteostatica.

Capitolo 9

Autofagia, lisosomi e sistemi di riciclo cellulare

Autofagia: un sistema di manutenzione

La cellula deve eliminare proteine, organelli e componenti che non possono più essere utilizzati. L'autofagia permette di sequestrare parte di questo materiale e indirizzarlo verso i lisosomi.

La macroautofagia forma autofagosomi che devono fondersi con il compartimento lisosomiale. La semplice presenza di molti autofagosomi non dimostra quindi che il sistema funzioni bene perché il processo deve arrivare fino alla degradazione finale.

Il flusso autofagico

Il parametro realmente importante è il flusso autofagico completo. La cellula deve formare l'autofagosoma, trasportarlo, fonderlo con il lisosoma e degradarne il contenuto.

Un aumento degli intermedi può indicare una maggiore attività oppure un blocco a valle. Questa distinzione spiega perché la frase "aumentare l'autofagia" possa essere biologicamente ambigua se non si considera l'intero percorso.

Lisosomi: molto più di sacchetti digestivi

I lisosomi possiedono un ambiente acido e numerosi enzimi capaci di degradare proteine, lipidi e altre macromolecole. Il materiale recuperato può essere restituito al metabolismo cellulare.

Il lisosoma partecipa inoltre alla segnalazione nutrizionale e alla regolazione di vie come mTOR. Riciclo e percezione dello stato energetico risultano quindi strettamente collegati.

Mitofagia

La mitofagia rappresenta una forma selettiva di autofagia rivolta ai mitocondri danneggiati. Vie come PINK1/Parkin contribuiscono a riconoscere organelli che hanno perso la normale funzione.

La rimozione tempestiva limita la produzione di segnali di danno e permette alla rete mitocondriale di mantenere una migliore qualità. Una mitofagia insufficiente può quindi amplificare stress redox e deficit energetico.

Chaperone-mediated autophagy

La chaperone-mediated autophagy riconosce specifiche proteine attraverso segnali molecolari e le trasferisce direttamente nel lisosoma. Questa via differisce dalla macroautofagia perché non richiede la formazione di un autofagosoma che inglobi materiale.

Alfa-sinucleina e altre proteine possono interagire con questi sistemi. Un'alterazione della selettività oppure del trasporto contribuisce quindi al problema proteostatico.

GBA1 (gene della glucocerebrosidasi) e Parkinson

GBA1 è il gene che codifica per la glucocerebrosidasi lisosomiale, un enzima coinvolto nel metabolismo degli sfingolipidi. Alcune varianti aumentano il rischio di malattia di Parkinson e mostrano il collegamento tra metabolismo lisosomiale e alfa-sinucleina.

Una funzione lisosomiale compromessa può favorire accumulo proteico mentre l'accumulo di alfa-sinucleina può a sua volta peggiorare il sistema lisosomiale. Il processo può quindi diventare autoalimentato.

mTOR e AMPK: sensori di nutrienti ed energia

mTOR, proteina chinasi che segnala abbondanza di nutrienti e crescita, favorisce programmi anabolici mentre AMPK, enzima sensore dello stato energetico, risponde a condizioni di ridotta disponibilità energetica. Entrambe le vie influenzano l'autofagia.

La cellula deve alternare fasi di sintesi e fasi di riciclo in relazione alle necessità. Un'attivazione permanente di un solo programma ridurrebbe la flessibilità del sistema.

Digiuno ed esercizio

Digiuno ed esercizio possono modulare AMPK, mTOR e autofagia. Il significato dipende però dalla durata, dall'intensità e dalla condizione del soggetto.

Un anziano sarcopenico non possiede la stessa capacità di tollerare una restrizione prolungata rispetto a una persona con obesità viscerale e buona massa muscolare. Lo stimolo biologico deve quindi essere personalizzato.

Quando il sistema di smaltimento si blocca

Un lisosoma inefficiente può trasformare un aumento dell'autofagia iniziale in un accumulo di materiale non degradato. Stimolare soltanto la prima parte della via può diventare inutile.

La fisiologia richiede quindi una capacità coordinata di riconoscere, trasportare, degradare e riciclare. La qualità del sistema di smaltimento conta più della semplice quantità di materiale indirizzato verso di esso.

Fermati un attimo

Aumentare l'ingresso dei rifiuti in un sistema di smaltimento bloccato non rende il sistema più efficiente.

Take home message

Autofagia e lisosomi formano un sistema di riciclo che deve funzionare dall'inizio alla fine. La qualità del flusso conta più della semplice attivazione di un singolo passaggio.

Messaggi chiave

- Il flusso autofagico è più importante del numero di autofagosomi.
- I lisosomi degradano e riciclano materiali cellulari.

- La mitofagia collega proteostasi e qualità mitocondriale.
- GBA1 mostra il ruolo dei lisosomi nelle sinucleinopatie.
- mTOR e AMPK collegano nutrienti, energia e riciclo.

Capitolo 10

Barriera ematoencefalica, endotelio, microcircolo e perfusione cerebrale

Una barriera viva

La barriera ematoencefalica nasce dall'organizzazione dell'endotelio cerebrale insieme a periciti, astrociti e matrice basale. Le giunzioni strette limitano il passaggio paracellulare mentre trasportatori specifici regolano l'ingresso dei nutrienti.

Questa struttura protegge il tessuto nervoso senza isolarlo completamente. La barriera deve permettere un continuo scambio selettivo e deve adattarsi allo stato metabolico e infiammatorio dell'organismo.

Il glicocalice endoteliale

Il glicocalice riveste la superficie interna dei vasi e partecipa alla percezione delle forze generate dal flusso. Esso contribuisce alla funzione endoteliale e alla regolazione dell'interazione con cellule e molecole circolanti.

Un'alterazione del glicocalice modifica il modo in cui la parete percepisce lo shear stress. La salute vascolare dipende quindi anche da strutture microscopiche che non vengono normalmente considerate durante una semplice misurazione della pressione.

Ossido nitrico e adattamento

L'endotelio produce ossido nitrico in risposta a segnali chimici e meccanici. Il NO contribuisce alla vasodilatazione e alla regolazione del tono vascolare.

Una ridotta biodisponibilità di NO può compromettere la capacità di aumentare il flusso nelle regioni attive. La disfunzione endoteliale diventa quindi un problema neurologico quando limita il corretto rapporto tra richiesta e perfusione.

Neurovascular coupling

Quando una popolazione neuronale aumenta l'attività, il flusso locale deve crescere in pochi secondi. Neuroni e astrociti inviano segnali ai vasi e modulano il diametro delle arteriole.

Questa risposta è alla base anche del segnale osservato in alcune tecniche di neuroimaging funzionale. Una riduzione del coupling può produrre una situazione nella quale l'attività aumenta senza ricevere un incremento di risorse proporzionato.

Autoregolazione cerebrale

Il cervello cerca di mantenere un flusso relativamente stabile nonostante le variazioni della pressione arteriosa. Questo meccanismo funziona entro un intervallo e può adattarsi alla storia pressoria del soggetto.

L'ipertensione cronica può spostare la curva di autoregolazione verso valori più elevati. Una riduzione pressoria eccessivamente rapida oppure intensa può quindi compromettere la perfusione in persone con adattamenti vascolari di lunga durata.

Ipotensione e perfusione

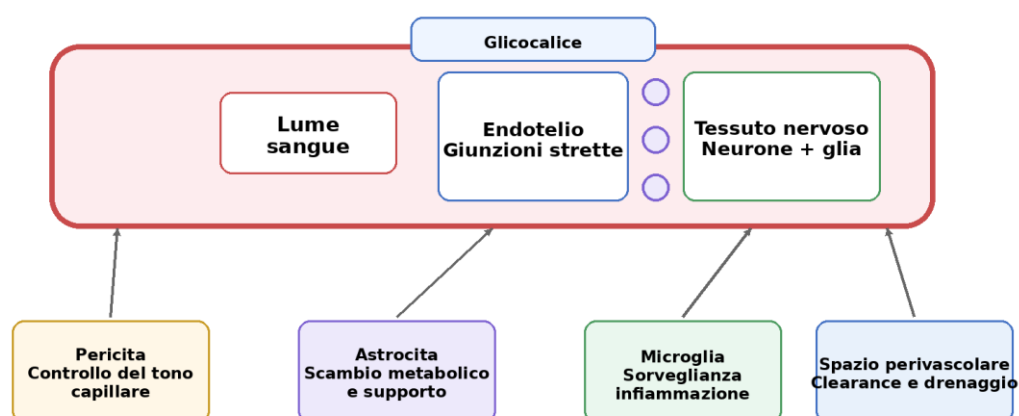
Una pressione troppo bassa può diventare problematica in presenza di stenosi, disautonomia oppure ridotta riserva vascolare. Il rischio può aumentare durante la notte oppure durante il passaggio in ortostatismo.

Il controllo della pressione non dovrebbe quindi essere interpretato come una semplice ricerca del valore più basso. L'obiettivo deve proteggere sia la parete vascolare sia la perfusione effettiva.

Rigidità arteriosa e pulsatilità

Matrice vascolare, glicocalice e spazio perivascolare

Unità neurovascolare, glicocalice e barriera ematoencefalica



Unità neurovascolare, glicocalice e barriera ematoencefalica.

La parete vascolare e lo spazio perivascolare formano una continuità funzionale tra sangue e tessuto nervoso. Il glicocalice endoteliale percepisce lo shear stress e partecipa alla regolazione dell'ossido nitrico mentre la matrice della parete condiziona elasticità e trasmissione della pulsazione. Con l'invecchiamento, glicazione, infiammazione e rimodellamento del collagene possono irrigidire questa interfaccia.

La pulsatilità non ha soltanto un significato emodinamico. Le oscillazioni pressorie, insieme a respirazione e movimento dei fluidi, contribuiscono alla dinamica degli spazi perivascolari. Un vaso

troppo rigido può trasmettere energia eccessiva ai piccoli vasi e contemporaneamente perdere parte della capacità di adattare il flusso alla richiesta locale.

Il cervello deve quindi essere protetto sia dall'insufficienza di perfusione sia da una pulsazione meccanica eccessiva. Questa doppia esigenza spiega perché il valore pressorio isolato non descriva completamente la qualità della circolazione cerebrale.

Le grandi arterie elastiche attenuano l'onda pressoria generata dal cuore. Quando diventano rigide, una quota maggiore di energia pulsatile raggiunge la microcircolazione.

Il cervello possiede piccoli vasi particolarmente sensibili a questo carico. La rigidità arteriosa può quindi trasferire un problema nato nelle grandi arterie verso la sostanza bianca e i capillari cerebrali.

Malattia dei piccoli vasi

I piccoli vasi possono sviluppare alterazioni che favoriscono lacune, microinfarti, microemorragie e lesioni della sostanza bianca. Il danno può accumularsi lentamente senza produrre un grande ictus evidente.

La conseguenza funzionale riguarda spesso velocità di elaborazione, funzioni esecutive e marcia. La componente vascolare può inoltre sommarsi a una neurodegenerazione primaria e ridurre la soglia alla quale compaiono i sintomi.

Sonno, apnee e metabolismo

Apnee ostruttive, ipossia intermittente, insulino-resistenza e infiammazione sistemica possono peggiorare la funzione endoteliale. Il microcircolo cerebrale riceve quindi l'influenza di processi che originano in altri distretti.

La salute della barriera e dei vasi deve essere considerata all'interno della fisiologia sistemica. Una risonanza può mostrare soltanto la conseguenza finale di un problema iniziato anni prima.

Fermati un attimo

Una risonanza può mostrare la conseguenza finale di un problema vascolare iniziato molti anni prima nella parete dei piccoli vasi.

Take home message

Proteggere il cervello significa proteggere anche endotelio, barriera ematoencefalica, autoregolazione e capacità dei vasi di adattare il flusso alla richiesta.

Messaggi chiave

- BBB e microcircolo formano un'unità funzionale.
- NO e glicocalice partecipano alla regolazione vascolare.
- L'autoregolazione dipende anche dalla storia pressoria.
- Rigidità arteriosa e pulsatilità possono danneggiare i piccoli vasi.
- Ipotesione e ipertensione possono entrambe compromettere il cervello in contesti differenti.

Capitolo 11

Insulina cerebrale, glucosio e flessibilità metabolica

Il cervello utilizza glucosio ma non soltanto glucosio

Il cervello utilizza prevalentemente glucosio nelle condizioni ordinarie perché la richiesta energetica è continua e elevata. Il trasporto attraverso la barriera e l'ingresso nelle cellule avvengono attraverso sistemi specifici.

La dipendenza dal glucosio non significa però assenza di flessibilità. In condizioni di digiuno prolungato oppure di chetosi il cervello può aumentare l'utilizzo dei corpi chetonici mentre il lattato può partecipare allo scambio energetico tra astrociti e neuroni.

Insulina nel sistema nervoso

L'insulina attraversa la barriera attraverso meccanismi regolati e attiva recettori presenti nel cervello. La via di segnalazione intracellulare PI3K-Akt influenza metabolismo, plasticità e sopravvivenza cellulare.

Il ruolo cerebrale dell'insulina differisce da quello periferico classico sulla captazione del glucosio. La segnalazione insulinica partecipa quindi anche alla regolazione della funzione neuronale.

Insulino-resistenza periferica e cerebrale

Una persona può sviluppare insulino-resistenza nei tessuti periferici e alterazioni della segnalazione insulinica cerebrale. Le due condizioni possono essere collegate ma non sono sinonimi.

Iperinsulinemia, infiammazione e metabolismo lipidico possono modificare l'ambiente cerebrale. La presenza di diabete tipo 2 aumenta il rischio di deterioramento cognitivo attraverso meccanismi sia vascolari sia metabolici.

IDE, amiloide e insulina

Insulin-degrading enzyme (IDE) partecipa alla degradazione di diversi peptidi, compresa l'insulina e beta-amiloide. Questa osservazione ha alimentato l'interesse per il rapporto tra iperinsulinemia e clearance amiloide.

Il sistema rimane però più complesso di una semplice competizione. Produzione, compartimenti e altre vie di degradazione contribuiscono al risultato. Il dato meccanicistico deve quindi essere interpretato senza trasformarlo in una spiegazione unica dell'Alzheimer.

GSK-3 β e tau

La segnalazione insulinica può influenzare GSK-3 β , enzima coinvolto anche nella fosforilazione di tau. Una ridotta attività della via Akt può quindi modificare processi che interessano citoscheletro e proteostasi.

Questo collegamento mostra perché metabolismo e proteinopatia possano incontrarsi. La presenza di una via condivisa non significa però che una semplice correzione dell'insulina elimini la patologia tau.

AGE e RAGE

Un'esposizione prolungata a glucosio elevato favorisce la formazione di prodotti avanzati della glicazione. Gli AGE possono modificare proteine e interagire con recettori come RAGE.

La glicazione può influenzare endotelio, infiammazione e matrice extracellulare. Il controllo metabolico protegge quindi il cervello anche attraverso la riduzione del danno sistemico ai vasi.

Variabilità e ipoglicemia

La media glicemica non descrive completamente la qualità del controllo. Picchi frequenti e ipoglicemie possono produrre un'esposizione biologica differente rispetto a un profilo più stabile.

L'ipoglicemia grave rappresenta un rischio diretto per il cervello. Nell'anziano trattato farmacologicamente l'obiettivo deve quindi evitare sia iperglicemia persistente sia eccessiva aggressività terapeutica.

Astroцитi, glicogeno e lattato

Gli astroцитi possiedono riserve di glicogeno più significative rispetto ai neuroni e possono produrre lattato. Il cosiddetto astrocyte-neuron lactate shuttle descrive una possibile cooperazione nella quale il lattato sostiene alcune richieste neuronali.

Il metabolismo cerebrale deve quindi essere considerato una collaborazione tra cellule. Il neurone non riceve semplicemente combustibile dal sangue ma vive dentro una rete metabolica.

Corpi chetonici

Beta-idrossibutirrato e acetoacetato possono essere utilizzati dal cervello. La loro disponibilità aumenta durante digiuno prolungato, diete chetogeniche oppure uso di trigliceridi a media catena.

L'interesse nell'Alzheimer nasce anche dal fatto che il metabolismo dei chetoni può rimanere relativamente conservato quando l'utilizzo del glucosio risulta ridotto. Questo razionale non dimostra però che la chetosi rappresenti una terapia universale.

Il termine diabete tipo 3

L'espressione "diabete tipo 3" viene talvolta utilizzata in modo divulgativo per descrivere alterazioni insuliniche nell'Alzheimer. Il termine può aiutare a richiamare l'attenzione sul metabolismo ma non rappresenta una classificazione clinica equivalente al diabete tipo 1 oppure 2.

L'Alzheimer rimane una malattia multifattoriale nella quale metabolismo, amiloide, tau, vasi e infiammazione interagiscono.

Fermati un attimo

Un cervello metabolicamente sano non deve scegliere tra glucosio e chetoni. Esso deve possedere la capacità di utilizzare i substrati appropriati senza perdere la stabilità della rete.

Take home message

Insulina e metabolismo glucidico influenzano il cervello attraverso segnalazione, energia, glicazione e salute vascolare. La flessibilità metabolica conta più della ricerca di un unico combustibile ideale.

Messaggi chiave

- Il cervello utilizza soprattutto glucosio ma può usare anche chetoni.
- La segnalazione insulinica cerebrale possiede funzioni proprie.
- Diabete tipo 2 aumenta il rischio attraverso vie metaboliche e vascolari.
- Variabilità glicemica e ipoglicemie meritano attenzione.
- Il termine “diabete tipo 3” è descrittivo e non una diagnosi clinica.

Capitolo 12

Colesterolo cerebrale, APOE e metabolismo lipidico

Il cervello è ricco di colesterolo

Il colesterolo costituisce una componente essenziale di membrane, mielina e sinapsi. Una quota significativa del colesterolo dell'organismo si trova nel sistema nervoso.

La barriera ematoencefalica limita l'ingresso delle lipoproteine plasmatiche e il cervello sintetizza quindi gran parte del proprio colesterolo localmente. Questo metabolismo deve essere distinto da quello del colesterolo circolante.

Colesterolo plasmatico e cerebrale non sono equivalenti

Un'elevata concentrazione di LDL nel sangue può aumentare il rischio aterosclerotico e quindi il rischio cerebrovascolare. Questo meccanismo riguarda principalmente la parete arteriosa.

Il colesterolo neuronale possiede invece funzioni strutturali e viene gestito attraverso una rete locale. Ridurre i due compartimenti a un unico numero produce inevitabilmente confusione.

Astroцитi e lipoproteine cerebrali

Gli astroцитi sintetizzano colesterolo e lo distribuiscono sotto forma di particelle lipoproteiche. I neuroni possono così ricevere lipidi necessari a membrane e sinapsi.

La distribuzione richiede apolipoproteine e trasportatori. Il metabolismo lipidico cerebrale rappresenta quindi una rete intercellulare invece che una semplice produzione autonoma di ogni neurone.

Apolipoproteina E: APOE2, APOE3 e APOE4

L'apolipoproteina E, abbreviata APOE, esiste in differenti varianti comuni. APOE3 rappresenta la forma più frequente mentre APOE4 aumenta il rischio di Alzheimer e APOE2 può avere un effetto relativamente protettivo in alcuni contesti.

L'isoforma APOE4 non determina però automaticamente la malattia. Molte persone portatrici non sviluppano demenza mentre molti soggetti con Alzheimer non possiedono APOE4. Il gene modifica la probabilità e non rappresenta una sentenza.

Lipidazione di APOE e ABCA1

APOE deve essere correttamente lipidata per trasportare lipidi in modo efficiente. Trasportatori come ABCA1 partecipano a questo processo.

Un'alterazione della lipidazione può modificare traffico del colesterolo, clearance dell'amiloide e comportamento delle cellule gliali. La qualità della particella conta quindi insieme alla quantità di APOE.

APOE4, amiloide e barriera

APOE4 può influenzare deposizione e clearance di beta-amiloide ma i suoi effetti superano l'amiloide. La variante può modificare periciti, barriera ematoencefalica, risposta immunitaria e metabolismo lipidico.

Questa molteplicità spiega perché il rischio associato a APOE4 non possa essere ridotto a un unico meccanismo.

TREM2 e microglia lipidica

La microglia deve gestire lipidi provenienti da membrane danneggiate e mielina. Recettori come TREM2 partecipano alla risposta a questi segnali.

In condizioni di neurodegenerazione le cellule possono accumulare lipidi e modificare profondamente il proprio metabolismo. Il rapporto tra immunità e lipidi rappresenta quindi un importante nodo della malattia.

Ossisteroli e 24S-idrossicolesterolo

Il colesterolo cerebrale non può attraversare facilmente la barriera nella sua forma originaria. Il cervello può convertirlo in ossisteroli come 24S-idrossicolesterolo che possiedono maggiore capacità di uscire dal sistema nervoso.

Questi derivati svolgono anche funzioni di segnalazione. La gestione del colesterolo implica quindi sintesi, trasporto, conversione ed eliminazione.

Statine e cervello: evitare semplificazioni

Le statine riducono la sintesi di colesterolo periferico e il rischio cardiovascolare in specifiche popolazioni. Le diverse molecole possiedono però proprietà farmacocinetiche differenti e il metabolismo cerebrale rimane relativamente separato.

La valutazione deve distinguere rischio vascolare, indicazione farmacologica ed eventuali effetti individuali. Il fatto che il cervello necessiti di colesterolo non dimostra che un'elevata LDL plasmatica sia protettiva mentre il rischio cardiovascolare non dimostra che il colesterolo cerebrale sia dannoso.

Fermati un attimo

Il colesterolo del sangue e quello del cervello appartengono a sistemi collegati ma non sovrapponibili. Confonderli impedisce di comprendere sia la fisiologia neuronale sia il rischio vascolare.

Take home message

Il colesterolo è indispensabile per il sistema nervoso. APOE e altre proteine ne regolano il trasporto locale mentre il rischio vascolare legato ai lipidi plasmatici deve essere considerato attraverso un meccanismo distinto.

Messaggi chiave

- Il cervello sintetizza gran parte del proprio colesterolo.
- APOE4 aumenta il rischio ma non determina la malattia.
- Lipidazione e trasporto sono parte essenziale del metabolismo cerebrale.
- APOE influenza anche barriera e immunità.
- Colesterolo cerebrale e LDL plasmatica non devono essere confusi.

Capitolo 13

Ferro, rame, zinco e altri metalli nel cervello

Metalli essenziali e potenzialmente reattivi

Il cervello utilizza ferro, rame, zinco, manganese, magnesio e altri elementi in numerosi processi. Questi minerali partecipano a enzimi, catena respiratoria, sintesi di neurotrasmettitori e struttura delle proteine.

La stessa reattività che li rende utili può diventare pericolosa quando quantità, forma chimica oppure localizzazione non sono controllate. L'omeostasi dei metalli richiede quindi trasporto, deposito e distribuzione estremamente precisi.

Ferro ed energia

Il ferro partecipa ai centri ferro-zolfo e all'eme presenti in molte proteine della catena respiratoria. Una carenza può compromettere produzione energetica e mielinizzazione.

Un eccesso di ferro labile può invece favorire reazioni redox e perossidazione lipidica. La quantità totale deve quindi essere distinta dalla frazione chimicamente disponibile.

Ferritina e ferro labile

La ferritina immagazzina ferro in una forma relativamente sicura. Il ferro libero oppure debolmente legato possiede invece maggiore capacità di partecipare a reazioni redox.

La ferritina sierica non misura direttamente il ferro labile cerebrale. Il sangue e il tessuto nervoso costituiscono compartimenti differenti e i biomarcatori periferici devono essere interpretati con cautela.

Substantia nigra e neuromelanina

La substantia nigra contiene quantità rilevanti di ferro e neuromelanina. La neuromelanina può legare metalli e altre molecole mentre i neuroni dopaminergici affrontano contemporaneamente un elevato carico metabolico.

Nel Parkinson l'accumulo di ferro in specifiche regioni rappresenta un elemento della fisiopatologia ma non dimostra che l'intera malattia derivi da un semplice eccesso sistemico di ferro.

Dopamina e ambiente redox

La dopamina può auto-ossidarsi e generare specie reattive. I neuroni dopaminergici devono quindi gestire un ambiente chimicamente complesso nel quale ferro, metabolismo mitocondriale e dopamina possono interagire.

Questa combinazione contribuisce alla vulnerabilità selettiva della substantia nigra. La protezione richiede sistemi di deposito, antiossidanti e riciclo efficienti.

Rame

Il rame partecipa alla citocromo c ossidasi, alla Cu/Zn-superossido dismutasi e ad altri enzimi. La ceruloplasmina contribuisce al trasporto e al metabolismo del ferro.

Una carenza di rame può produrre manifestazioni neurologiche mentre un eccesso non correttamente legato può aumentare la reattività. L'equilibrio con lo zinco possiede particolare importanza.

Zinco

Lo zinco svolge funzioni strutturali ed enzimatiche e può essere rilasciato in alcune sinapsi. Esso modula recettori NMDA e altre proteine.

La quantità extracellulare deve essere regolata perché un eccesso può diventare tossico. Zinco e rame condividono inoltre meccanismi di assorbimento e una supplementazione elevata di zinco può favorire carenza di rame.

Manganese

Il manganese è un cofattore necessario a diversi enzimi ma un'esposizione eccessiva può produrre una sindrome neurologica con caratteristiche parkinsoniane.

Questo esempio mostra quanto sia importante distinguere requisito fisiologico ed esposizione tossica. La curva dose-risposta dei minerali possiede spesso una zona ottimale compresa tra due estremi sfavorevoli.

Magnesio, sodio, potassio e calcio

Magnesio, sodio, potassio e calcio non vengono generalmente descritti come metalli di transizione ma rappresentano elementi centrali dell'eccitabilità neuronale. I gradienti di sodio e potassio permettono il potenziale di membrana mentre calcio e magnesio modulano segnalazione ed eccitabilità.

La funzione neurologica dipende quindi da minerali che agiscono sia come componenti enzimatici sia come portatori di carica.

Imaging e compartimenti

Tecniche di risonanza sensibili alla suscettibilità possono fornire informazioni indirette sulla distribuzione di ferro in specifiche regioni. Queste misure non devono essere confuse con la concentrazione sierica.

Il cervello possiede compartimenti propri e la valutazione deve sempre distinguere sangue, cellule e deposito tissutale. La supplementazione deve essere guidata da indicazioni reali invece che dalla semplice idea che un minerale coinvolto nel cervello debba essere assunto in quantità elevate.

Fermati un attimo

Un minerale può essere indispensabile e potenzialmente tossico nello stesso momento. La differenza dipende dalla quantità, dalla forma chimica e dal compartimento nel quale si trova.

Take home message

Ferro, rame e zinco sostengono funzioni essenziali ma richiedono una regolazione rigorosa. Il problema neurologico nasce spesso dalla perdita della corretta distribuzione più che dalla semplice quantità totale.

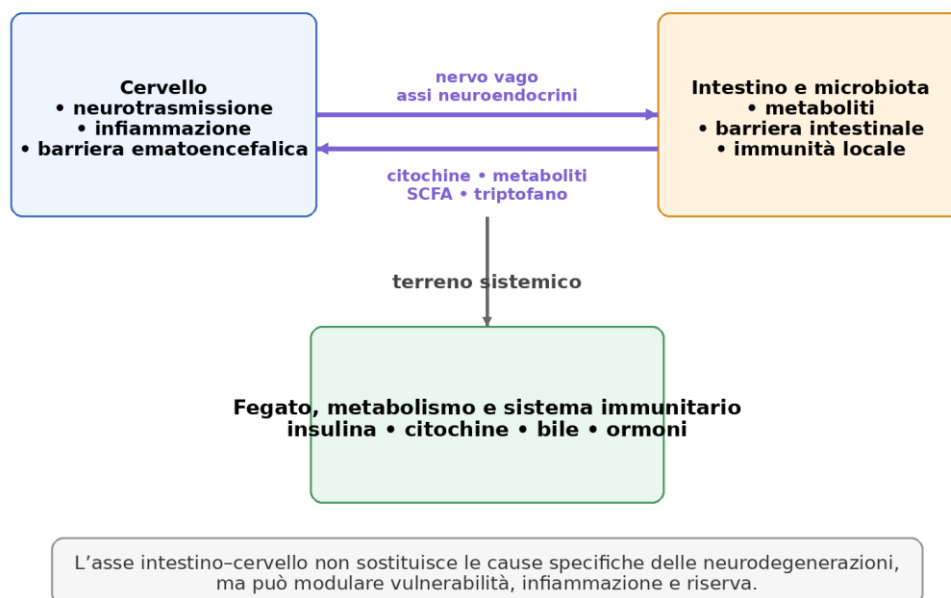
Messaggi chiave

- Ferro e rame partecipano alla bioenergetica ma possono aumentare lo stress redox.
- Ferritina e ferro labile non sono equivalenti.
- Substantia nigra combina ferro, neuromelanina e metabolismo dopaminergico.
- Zinco e rame devono rimanere in equilibrio.
- I valori ematici non descrivono automaticamente la situazione cerebrale.

Capitolo 14

Microbiota, barriera intestinale e asse intestino-cervello

Asse intestino-cervello



Asse intestino-cervello.

Un asse bidirezionale

Intestino e cervello comunicano attraverso sistema nervoso autonomo, nervo vago, ormoni, metaboliti e immunità. Il microbiota partecipa a questa rete producendo molecole che possono influenzare barriera, metabolismo e segnali periferici.

La comunicazione procede in entrambe le direzioni. Stress, sonno e attività del sistema nervoso modificano motilità e ambiente intestinale mentre il tratto gastrointestinale invia continuamente informazioni al cervello.

Il microbiota è un ecosistema

La semplice lista delle specie presenti non descrive completamente la funzione del microbiota. Ceppi differenti possono possedere proprietà diverse e la stessa comunità può produrre metaboliti differenti in relazione alla dieta.

La funzione metabolica risulta quindi spesso più informativa della semplice composizione tassonomica. Il microbiota deve essere interpretato come un ecosistema dinamico.

Acidi grassi a corta catena

La fermentazione di alcune fibre produce acetato, propionato e butirrato. Questi acidi grassi a corta catena possono influenzare colonociti, immunità e metabolismo.

Una parte del loro effetto riguarda il mantenimento della barriera intestinale e la segnalazione sistemica. Il loro significato dipende però dalle concentrazioni e dal contesto.

La barriera intestinale

Mucus, giunzioni tra cellule epiteliali, immunità mucosale e microbiota contribuiscono a separare il contenuto intestinale dall'ambiente interno. Un'alterazione della barriera può aumentare il passaggio di componenti microbiche.

Il termine "permeabilità intestinale" deve essere utilizzato con precisione perché esistono differenti gradi e meccanismi. Non ogni sintomo gastrointestinale dimostra automaticamente una barriera patologicamente aperta.

LPS e immunità

Lipopolysaccharide e altri componenti batterici possono attivare l'immunità innata quando raggiungono compartimenti nei quali non dovrebbero essere presenti. Il fenomeno può contribuire a un'inflammatione sistemica di basso grado in specifiche condizioni.

Questo meccanismo non dimostra che LPS rappresenti una causa universale delle neurodegenerazioni. Il segnale intestinale costituisce uno dei molti fattori che possono modulare il terreno.

Nervo vago

Il nervo vago trasporta numerose informazioni viscerali verso il sistema nervoso centrale e modula risposte autonome. Metaboliti e cellule enteroendocrine possono influenzare le terminazioni vagali.

Il vago rappresenta quindi una via di comunicazione rapida tra intestino e cervello. La sua funzione non può però essere ridotta alla semplice idea di "tono vagale alto uguale salute".

Cellule enteroendocrine e GLP-1

Le cellule enteroendocrine percepiscono nutrienti e producono segnali come GLP-1, ormone incretinico che modula appetito e metabolismo, e PYY, peptide YY con azione anoressizzante e regolatoria. Queste molecole influenzano appetito, metabolismo e sistema nervoso.

Il tratto gastrointestinale funziona quindi come un importante organo sensoriale ed endocrino. Il cervello riceve informazioni sulla composizione e sullo stato dell'intestino attraverso più vie contemporanee.

Triptofano, chinurenina e indoli

Il triptofano può essere utilizzato per produrre serotonina oppure entrare nella via della chinurenina. Il microbiota può inoltre generare indoli e altri metaboliti aromatici.

Questi percorsi collegano nutrizione, immunità e segnalazione nervosa. La quantità di triptofano nella dieta non determina però direttamente la quantità di serotonina cerebrale perché trasporto, competizione e metabolismo regolano il sistema.

Asse intestino-fegato-cervello

Il sangue proveniente dall'intestino attraversa il fegato prima di raggiungere la circolazione sistemica. Il fegato trasforma metaboliti, acidi biliari e componenti potenzialmente nocivi.

L'asse intestino-cervello deve quindi comprendere anche questa interfaccia metabolica. Il fegato modifica ciò che effettivamente raggiunge l'organismo.

Parkinson e intestino

Stipsi e alterazioni dell'olfatto possono precedere di anni i sintomi motori del Parkinson. Alfa-sinucleina patologica è stata osservata anche nel sistema nervoso enterico e sono stati proposti modelli di propagazione lungo il vago.

Le ipotesi "body-first" e "brain-first" cercano di descrivere differenti sottotipi. I dati suggeriscono un'eterogeneità reale ma non permettono di sostenere che ogni Parkinson inizi nell'intestino.

Alzheimer e microbiota

Diversi studi hanno osservato associazioni tra Alzheimer e composizione del microbiota. La direzione causale rimane però difficile da definire perché dieta, farmaci, attività fisica e malattia stessa modificano l'ecosistema.

Il microbiota rappresenta quindi un campo interessante ma non ancora un test diagnostico universale oppure una causa sufficiente.

Prebiotici, probiotici e postbiotici

Viroma, metaboliti e reti microbiche

Il microbiota intestinale non comprende soltanto batteri. Virus, batteriofagi, archei e funghi partecipano all'ecosistema e possono modificare la competizione tra specie, il trasferimento di materiale genetico e la produzione di metaboliti. Il viroma intestinale rappresenta quindi una componente ancora incompletamente compresa dell'asse intestino-cervello.

I metaboliti costituiscono il linguaggio attraverso il quale una parte di questo ecosistema comunica con l'ospite. Acidi grassi a corta catena, derivati del triptofano, acidi biliari modificati e numerose molecole microbiche possono agire su epitelio, immunità, fegato e vie neurali. Il significato dipende però da dose, sede e contesto; la stessa molecola può avere effetti differenti in compartimenti diversi.

La valutazione clinica deve quindi evitare due estremi: ignorare il microbiota oppure attribuirgli qualsiasi alterazione neurologica. La qualità della barriera, la dieta abituale, la motilità intestinale, i farmaci e la composizione complessiva dell'ecosistema devono essere interpretati insieme.

I prebiotici forniscono substrati selettivamente utilizzati dai microrganismi mentre i probiotici contengono microrganismi vivi con caratteristiche definite. I postbiotici utilizzano componenti oppure prodotti microbici.

L'effetto dipende dal ceppo, dalla dose e dalla condizione del soggetto. La semplice etichetta "probiotico" non descrive un intervento preciso.

Fermati un attimo

Il microbiota non è un organo che controlla tutto. Esso rappresenta un ecosistema inserito in una rete che comprende dieta, barriera intestinale, fegato, immunità, nervo vago e cervello.

Take home message

L'asse intestino-cervello è reale e bidirezionale. Il suo significato nelle neurodegenerazioni dipende però dal contesto e non giustifica l'idea di un'unica causa intestinale per malattie differenti.

Messaggi chiave

- Microbiota e cervello comunicano attraverso molte vie.
- La funzione microbica conta oltre alla composizione.
- Barriera intestinale e immunità sono strettamente collegate.
- Parkinson può presentare una lunga fase gastrointestinale ma non tutti i casi iniziano nell'intestino.
- Probiotici e prebiotici richiedono precisione di ceppo, funzione e contesto.

Capitolo 15

Sonno, sistema glinfatico e clearance cerebrale

Il sonno è una fase attiva

Durante il sonno il cervello modifica attività elettrica, metabolismo, ormoni e connettività. NREM e REM rappresentano stati differenti con funzioni specifiche.

Il sonno profondo partecipa al consolidamento della memoria e alla regolazione di numerosi processi fisiologici. Considerarlo una semplice interruzione dell'attività diurna impedisce di comprenderne il valore biologico.

Il modello glinfatico

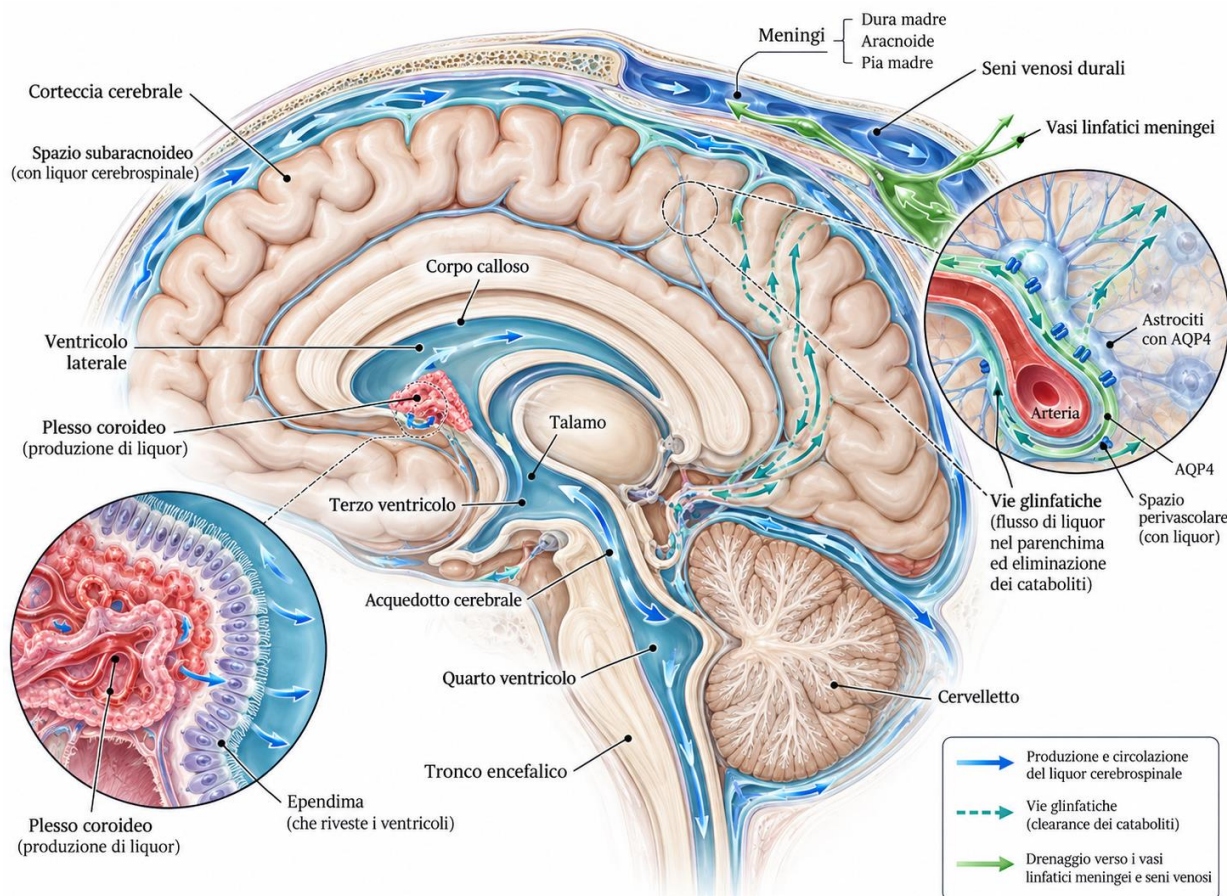
Il sistema glinfatico descrive un flusso di liquido lungo spazi perivascolari capace di contribuire allo scambio tra liquido cerebrospinale e interstiziale. Gli astrociti e la distribuzione di AQP4 partecipano a questo processo.

Gli studi hanno mostrato che lo stato di sonno può modificare la dinamica dei fluidi e la clearance di alcuni soluti. Il sistema non rappresenta però l'unica via attraverso la quale il cervello elimina metaboliti.

Liquor cerebrospinale, ventricoli, ependima e plessi coroidei

Il liquor cerebrospinale viene prodotto soprattutto dai plessi coroidei, cioè strutture vascolo-epiteliali situate nei ventricoli. Questo fluido non è un semplice riempitivo, ma partecipa alla distribuzione di nutrienti, alla rimozione di metaboliti, all'omeostasi ionica e alla protezione meccanica del sistema nervoso centrale.

Dai ventricoli laterali il liquor passa nel terzo ventricolo, attraversa l'acquedotto cerebrale, raggiunge il quarto ventricolo e poi gli spazi subaracnoidei che circondano encefalo e midollo. L'ependima riveste le cavità ventricolari, mentre il sistema glinfatico descrive lo scambio tra liquor, spazi perivascolari e liquido interstiziale del parenchima. Meningi, seni venosi durali e vasi linfatici meningei completano una rete di clearance che va letta nel suo insieme, non come una singola via isolata.



Liquor cerebrospinale, plessi coroidei, sistema glinfatico e drenaggio meningeo.

Acquaporina-4 (AQP4) e polarizzazione astrocitaria

L'acquaporina-4 (AQP4) è un canale d'acqua di membrana concentrato soprattutto nelle terminazioni astrocitarie che circondano i vasi. La corretta localizzazione sembra contribuire all'efficienza degli scambi perivascolari.

Con l'età e in alcune patologie la distribuzione può diventare meno ordinata. La perdita di polarizzazione può quindi ridurre la capacità di mantenere un'efficiente dinamica dei fluidi.

Sonno e beta-amiloide

Privazione e frammentazione del sonno possono modificare i livelli di beta-amiloide mentre la patologia amiloide può a sua volta disturbare le reti che regolano il sonno.

Il rapporto diventa quindi bidirezionale. Un sonno alterato può aumentare vulnerabilità mentre la neurodegenerazione può peggiorare ulteriormente il sonno.

Tau e attività neuronale

Anche tau può essere influenzata dall'attività neuronale e dalla qualità del sonno. Aumenti acuti di specifiche forme sono stati osservati dopo privazione.

Il significato a lungo termine dipende dalla fase biologica e dalla capacità di clearance. Il sonno deve quindi essere considerato un modulatore e non una spiegazione unica delle proteinopatie.

Le meningi e il sistema linfatico

Vasi linfatici meningei contribuiscono al drenaggio di componenti del sistema nervoso verso strutture linfatiche cervicali. La scoperta ha modificato la visione classica del cervello come organo privo di collegamenti linfatici.

Clearance cerebrale, drenaggio meningeo e barriera devono essere considerati come parti di un sistema multicomponente.

Pulsazione arteriosa e respirazione

Respirazione, pulsazione e vie linfatiche meningeali

La clearance cerebrale dipende da più forze contemporaneamente. Pulsazioni arteriose, respirazione, pressione intracranica e caratteristiche degli spazi perivascolari influenzano il movimento dei fluidi. Le vie linfatiche meningeali collegano inoltre il compartimento intracranico con strutture linfatiche cervicali e con la risposta immunitaria periferica.

La polarizzazione di AQP4 sugli endfeet astrocitari appare particolarmente importante perché organizza gli scambi d'acqua nella zona perivascolare. Invecchiamento, trauma e patologie vascolari possono alterare questa distribuzione. Non basta quindi possedere la stessa quantità totale di acquaporina: conta anche dove la proteina si trova.

Il sonno profondo favorisce condizioni associate a una migliore clearance ma non deve essere trasformato nell'idea che il cervello si pulisca esclusivamente durante la notte. La manutenzione cerebrale è continua; il sonno modifica lo stato della rete e può rendere più efficienti alcuni passaggi.

Il movimento dei fluidi dipende anche da pulsazione vascolare, respirazione e pressioni intracraniche. La rigidità arteriosa può quindi avere conseguenze che superano la semplice perfusione.

Vasi e clearance si incontrano nuovamente. La qualità della meccanica vascolare può contribuire al modo in cui i liquidi vengono mossi attorno alle strutture cerebrali.

Apnee ostruttive

Le apnee producono ipossia intermittente, attivazione simpatica e frammentazione del sonno. Il problema può influenzare pressione, metabolismo e funzione cognitiva.

Un soggetto può trascorrere molte ore a letto e possedere comunque un sonno biologicamente inefficace. La qualità deve quindi essere valutata insieme alla durata.

Pressione notturna

Durante la notte la pressione tende fisiologicamente a ridursi in molti soggetti. Un calo eccessivo può però diventare problematico in presenza di autoregolazione compromessa oppure stenosi.

Sonno e perfusione non devono quindi essere valutati separatamente. La notte rappresenta una fase nella quale cambiano simultaneamente attività cerebrale, pressione e metabolismo.

Caffeina, alcol e farmaci

Caffeina assunta troppo tardi può ridurre profondità e continuità del sonno mentre l'alcol può facilitare inizialmente l'addormentamento ma frammentare la seconda parte della notte.

Farmaci sedativi possono modificare architettura e respirazione. La qualità del sonno dipende quindi anche da sostanze che la persona assume durante la giornata.

Disturbo comportamentale del sonno REM

Il disturbo comportamentale del sonno REM può precedere di anni alcune sinucleinopatie. La perdita della normale atonia muscolare durante il REM permette di agire fisicamente i sogni.

Questo segnale possiede particolare valore prodromico quando viene confermato adeguatamente. Esso mostra come il sonno possa diventare anche una finestra diagnostica sulla neurodegenerazione.

Fermati un attimo

Il cervello non "si spegne" durante il sonno. Esso entra in una modalità differente nella quale memoria, metabolismo, fluidi e sistemi autonomici vengono riorganizzati.

Take home message

Il sonno sostiene memoria, regolazione metabolica e clearance attraverso più meccanismi. La qualità del sonno conta almeno quanto la durata e le apnee rappresentano un importante fattore modificabile.

Messaggi chiave

- NREM e REM possiedono funzioni differenti.
- Il sistema glinfatico è una parte della clearance cerebrale.
- AQP4 e spazi perivascolari partecipano agli scambi di fluidi.
- Apnee e frammentazione possono compromettere la salute cerebrale.
- Il disturbo comportamentale REM può precedere alcune sinucleinopatie.

Capitolo 16

Ritmi circadiani e cronobiologia cerebrale

Il tempo biologico

La fisiologia non avviene nello stesso modo durante tutte le ore. Temperatura, cortisolo, melatonina, metabolismo e stato di vigilanza oscillano secondo ritmi organizzati.

Il ritmo circadiano permette all'organismo di anticipare il giorno e la notte invece di reagire passivamente. La previsione riduce il costo dell'adattamento perché prepara i sistemi prima che lo stimolo arrivi.

Nucleo soprachiasmatico

Il nucleo soprachiasmatico dell'ipotalamo rappresenta il principale coordinatore circadiano. Esso riceve informazioni luminose direttamente dalla retina attraverso cellule gangliari contenenti melanopsina.

La luce diventa quindi un segnale biologico capace di sincronizzare orologi e non soltanto uno stimolo visivo.

CLOCK, BMAL1, PER e CRY

Nelle cellule esistono circuiti molecolari nei quali proteine come CLOCK e BMAL1 attivano geni tra cui PER e CRY. I prodotti di questi geni ritornano a inibire il sistema generando un'oscillazione di circa ventiquattro ore.

Questi orologi regolano numerosi geni metabolici e cellulari. Il ritmo circadiano è quindi presente anche nei tessuti periferici e non soltanto nel cervello.

Melatonina e oscurità

La melatonina è un'indolamina prodotta prevalentemente dalla ghiandola pineale. La sua secrezione aumenta durante la fase biologica notturna e segnala all'organismo che è iniziato il periodo di oscurità. La luce intensa serale può ritardare oppure attenuare questo segnale.

La melatonina deve quindi essere interpretata principalmente come informazione temporale. Il suo significato supera l'effetto sedativo percepito. A dosi più alte la molecola mostra anche proprietà antiossidanti e un potenziale ruolo di supporto mitocondriale, che però non sostituiscono la necessità di rispettare il corretto timing circadiano.

Cortisolo e risveglio

Il cortisolo possiede un ritmo con valori generalmente più elevati nella prima parte della giornata. La risposta al risveglio contribuisce alla transizione verso lo stato attivo.

Una perdita di ampiezza oppure un'elevazione persistente serale può riflettere alterazioni di sonno, stress e ritmo. Il valore singolo deve quindi essere interpretato rispetto all'orario.

Orologi periferici e pasti

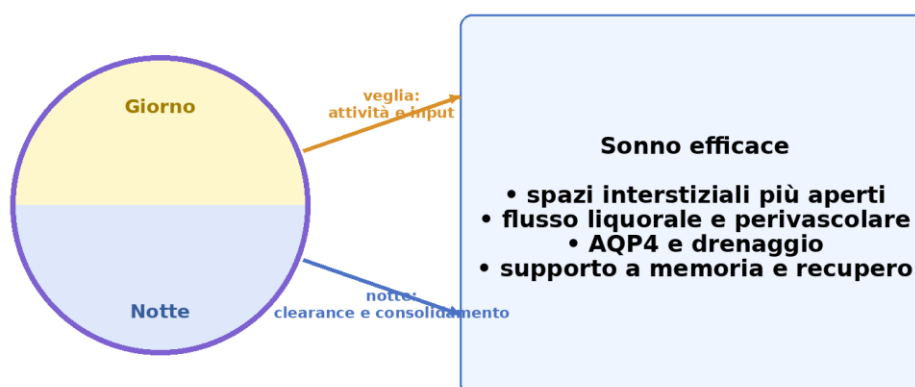
Fegato, muscolo, tessuto adiposo e intestino possiedono orologi propri. Il timing dei pasti rappresenta uno dei segnali capaci di sincronizzarli.

Mangiare regolarmente durante la fase notturna può creare una discordanza tra segnali luminosi e metabolici. La crononutrizione cerca di mantenere maggiore coerenza tra fase attiva e introduzione di energia.

Esercizio come zeitgeber

Ritmi di mitocondri, autofagia e barriera

Sonno, ritmi circadiani e clearance glinfatica



Sonno, ritmi circadiani e clearance glinfatica.

Gli orologi circadiani regolano anche processi cellulari che nel libro sono stati descritti separatamente. Biogenesi mitocondriale, dinamica dei substrati, sistemi antiossidanti e vie di riciclo non mantengono la stessa attività durante tutte le ventiquattro ore. Anche endotelio e barriera ematoencefalica presentano ritmi di trasporto e segnalazione.

Questa organizzazione suggerisce che il momento di uno stimolo possa modificarne il significato biologico. Luce mattutina, attività durante la fase diurna e pasti distribuiti prevalentemente nella fase attiva rinforzano segnali concordanti. Luce intensa, pasti abbondanti e attività stimolante nel cuore della notte inviano invece segnali che possono risultare discordanti.

Il concetto utile non consiste nell'imporre un orario identico a tutti ma nel ricostruire un vero giorno biologico e una vera notte biologica. Il cronotipo modifica l'orario preciso mentre l'alternanza tra attività e recupero rimane il principio fondamentale.

Anche l'esercizio può modificare la fase di alcuni ritmi periferici. Il momento della giornata influenza inoltre temperatura, forza e risposta metabolica.

Non esiste un unico orario perfetto per ogni persona ma la regolarità e la coerenza con il ciclo sonno-veglia possono aumentare la qualità dello stimolo.

Chronotype e invecchiamento

Le persone differiscono nella tendenza a essere più attive precocemente oppure più tardi. Il cronotipo deriva da genetica, età e ambiente.

Con l'invecchiamento l'ampiezza di alcuni ritmi può ridursi. Una buona esposizione alla luce mattutina e una vita attiva durante il giorno possono aiutare a rinforzare la distinzione tra fase diurna e notturna.

Jet lag sociale e lavoro notturno

Orari di sonno molto differenti tra giorni lavorativi e fine settimana creano una forma di jet lag sociale. Il lavoro notturno impone una discordanza ancora più profonda tra luce, sonno e metabolismo.

Il sistema può adattarsi parzialmente ma un'esposizione cronica alla desincronizzazione aumenta il carico fisiologico. Metabolismo e funzione cardiovascolare risultano particolarmente sensibili.

Neurodegenerazione e ritmo

Alzheimer e Parkinson possono alterare progressivamente i sistemi che organizzano ritmo sonno-veglia. Il sundowning nella demenza mostra come il comportamento possa cambiare in relazione alla fase della giornata.

Il rapporto è bidirezionale perché il ritmo alterato può peggiorare sonno e metabolismo mentre la neurodegenerazione può indebolire gli orologi centrali e periferici.

Fermati un attimo

Un intervento può essere corretto nella quantità e incoerente nel tempo. Il corpo interpreta anche l'orario come parte del messaggio biologico.

Take home message

La cronobiologia mostra che luce, sonno, pasti ed esercizio devono essere considerati anche per il momento nel quale avvengono. La salute circadiana richiede una chiara distinzione tra giorno biologico e notte biologica.

Messaggi chiave

- Il nucleo soprachiasmatico coordina il ritmo centrale.

- La luce è il principale zeitgeber del sistema circadiano.
- Melatonina e cortisolo devono essere interpretati nel tempo.
- Pasti ed esercizio sincronizzano anche gli orologi periferici.
- Neurodegenerazione e disallineamento circadiano possono alimentarsi reciprocamente.

Capitolo 17

Stress cronico, cortisolo, asse HPA e sistema nervoso autonomo

Stress come risposta adattativa

Lo stress rappresenta una risposta a una richiesta che obbliga l'organismo ad adattarsi. Un'attivazione acuta può aumentare attenzione, disponibilità energetica e capacità di reagire.

Il problema nasce quando l'attivazione rimane persistente oppure quando il recupero diventa insufficiente. La fisiologia dello stress deve quindi essere letta attraverso intensità, durata e capacità di spegnere la risposta.

Asse HPA: ipotalamo-ipofisi-surrene

L'ipotalamo produce CRH, ormone di rilascio della corticotropina; l'ipofisi rilascia ACTH, ormone adrenocorticotropo; il surrene produce cortisolo. Il cortisolo esercita un feedback sui livelli superiori e contribuisce a limitare la risposta quando lo stimolo termina.

Una regolazione efficiente richiede quindi sia capacità di attivazione sia capacità di ritorno. L'alterazione può riguardare entrambe.

Il cortisolo è indispensabile

Il cortisolo regola metabolismo, pressione, risposta immunitaria e adattamento allo stress. Considerarlo semplicemente un ormone dannoso produce una visione errata.

Dose, durata e momento della secrezione determinano l'effetto. Un picco appropriato al mattino possiede un significato differente da un'elevazione persistente durante la notte.

Ippocampo e glucocorticoidi

L'ippocampo contiene recettori sensibili ai glucocorticoidi e partecipa al feedback dell'asse HPA. Lo stress cronico può modificare plasticità e funzione ippocampale.

L'effetto non segue però una relazione lineare. Un'attivazione moderata può sostenere alcune forme di memoria mentre livelli eccessivi oppure prolungati possono diventare sfavorevoli.

Amigdala e corteccia prefrontale

L'amigdala partecipa alla valutazione della rilevanza emotiva mentre la corteccia prefrontale contribuisce al controllo e alla pianificazione. Lo stress intenso può spostare temporaneamente il comportamento verso risposte più rapide e meno riflessive.

Un'esposizione cronica può quindi modificare il modo in cui il cervello distribuisce le proprie risorse. Questa alterazione funzionale non equivale automaticamente a una neurodegenerazione.

Sistema simpatico e parasimpatico

Il sistema nervoso autonomo regola cuore, vasi, intestino e numerose funzioni involontarie. La risposta simpatica aumenta la disponibilità immediata di risorse mentre la componente parasimpatica partecipa a recupero e digestione.

La salute autonoma richiede flessibilità. Un sistema capace soltanto di rimanere in un'elevata attivazione oppure incapace di aumentare la risposta quando necessario possiede una ridotta capacità adattativa.

HRV, variabilità della frequenza cardiaca: utile ma non assoluta

La variabilità della frequenza cardiaca può fornire informazioni sulla modulazione autonoma. Il valore dipende però da respirazione, postura, età, farmaci e metodo di misura.

Una HRV elevata non rappresenta automaticamente salute e una HRV bassa non diagnostica da sola una condizione. Il parametro deve essere interpretato nel contesto.

Allostasi e carico allostatico

L'allostasi descrive la capacità di mantenere stabilità attraverso il cambiamento. Pressione, frequenza cardiaca, cortisolo e metabolismo vengono modificati per affrontare le richieste.

Quando la richiesta diventa cronica, il costo di questi adattamenti può accumularsi. Il carico allostatico rappresenta quindi l'usura prodotta da una regolazione continuamente sollecitata.

Stress, metabolismo e composizione corporea

Un'attivazione cronica può favorire alterazioni del sonno, aumento dell'appetito, riduzione dell'attività fisica e accumulo di grasso viscerale. Questi cambiamenti possono a loro volta aumentare infiammazione e insulino-resistenza.

Il rapporto tra stress e metabolismo è quindi bidirezionale. La conseguenza biologica dipende anche dai comportamenti che lo stress induce.

Stress e neuroinfiammazione

Segnali glucocorticoidi e autonomici possono modificare la risposta immunitaria e la reattività microgliale. Un'esposizione persistente può facilitare una condizione di maggiore sensibilità a successivi stimoli.

Questo fenomeno non significa che lo stress causi da solo Alzheimer oppure Parkinson. Esso può però ridurre la riserva attraverso sonno, metabolismo, pressione e immunità.

Resilienza come capacità di recupero

La resilienza non consiste nel non provare stress. Un organismo resiliente riesce ad attivarsi quando serve e successivamente ritorna verso uno stato di equilibrio.

Sonno, esercizio, relazioni, respirazione e organizzazione della giornata possono influenzare questa capacità. La gestione dello stress deve quindi creare condizioni concrete di recupero invece di limitarsi a un generico invito a rilassarsi.

Fermati un attimo

Il problema non è attivare la risposta allo stress. Il problema nasce quando il sistema non riesce più a disattivarla e a recuperare.

Take home message

Stress, asse HPA e sistema nervoso autonomo formano una rete adattativa. La salute dipende dalla flessibilità della risposta e dalla capacità di recuperare invece che dalla soppressione assoluta dello stress.

Messaggi chiave

- Il cortisolo è un ormone adattativo e non un nemico.
- L'asse HPA funziona attraverso attivazione e feedback.
- L'allostasi mantiene stabilità attraverso il cambiamento.
- Stress cronico può agire su sonno, metabolismo e immunità.
- La resilienza coincide soprattutto con la capacità di recuperare.

Capitolo 18

Sedentarietà, exercise physiology, BDNF e neuroplasticità

Il movimento come segnale biologico

Il movimento modifica simultaneamente muscolo, vasi, metabolismo, sistema nervoso autonomo e cervello. La contrazione muscolare aumenta la richiesta energetica e produce segnali che informano l'organismo sulla necessità di adattarsi.

L'attività fisica non può quindi essere descritta soltanto come consumo calorico. Essa rappresenta un linguaggio fisiologico attraverso il quale il corpo aggiorna continuamente la propria capacità funzionale.

Il muscolo come organo di segnalazione

Durante l'esercizio il muscolo modifica la produzione di miochine e metaboliti. Questi segnali possono influenzare tessuto adiposo, fegato, immunità e sistema nervoso.

La qualità del muscolo modifica inoltre la gestione del glucosio. Una massa muscolare funzionale rappresenta quindi un importante deposito metabolico e una fonte di segnali sistemici.

BDNF e plasticità

BDNF sostiene sopravvivenza neuronale, plasticità sinaptica e adattamento. L'esercizio può aumentare segnali associati a BDNF attraverso meccanismi periferici e centrali.

Il fattore neurotrofico non deve essere interpretato come una semplice molecola da aumentare indiscriminatamente. Il suo effetto dipende dalla rete, dall'attività e dal contesto metabolico.

IGF-1 (fattore di crescita insulino-simile 1) e VEGF (fattore di crescita endoteliale vascolare)

L'attività fisica può influenzare anche IGF-1, cioè il fattore di crescita insulino-simile 1, e VEGF, cioè il fattore di crescita endoteliale vascolare. Il primo partecipa alla crescita e al metabolismo mentre il secondo sostiene adattamenti vascolari.

La neuroplasticità richiede infatti sia capacità cellulare di modificarsi sia una perfusione capace di sostenere il nuovo lavoro. Vasi e neuroni devono adattarsi insieme.

Ippocampo e memoria

Studi sperimentali e clinici hanno collegato attività fisica e funzione ippocampale. L'esercizio può sostenere memoria e plasticità attraverso effetti su metabolismo, perfusione e fattori trofici.

La neurogenesi adulta nell'uomo rimane un campo complesso e non deve essere utilizzata come spiegazione unica. Il beneficio dell'esercizio può emergere anche senza attribuirlo necessariamente alla nascita di grandi quantità di nuovi neuroni.

Mitocondri e PGC-1 α

L'esercizio stimola adattamenti mitocondriali attraverso vie che comprendono AMPK e PGC-1 α . Il tessuto muscolare aumenta la capacità ossidativa mentre segnali sistemici possono influenzare altri organi.

Una moderata produzione di ROS partecipa a questo adattamento. L'effetto mostra perché un'eccessiva soppressione farmacologica o nutraceutica dei segnali redox possa interferire con l'ormesi.

Sedentarietà e inattività fisica non sono sinonimi

Una persona può raggiungere la quantità settimanale di esercizio raccomandata e trascorrere comunque molte ore seduta. Il comportamento sedentario rappresenta quindi un'esposizione distinta.

Interrompere frequentemente la seduta con brevi periodi di movimento modifica il metabolismo rispetto a una lunga immobilità continua. La giornata deve essere considerata oltre alla singola seduta di allenamento.

NEAT e movimento quotidiano

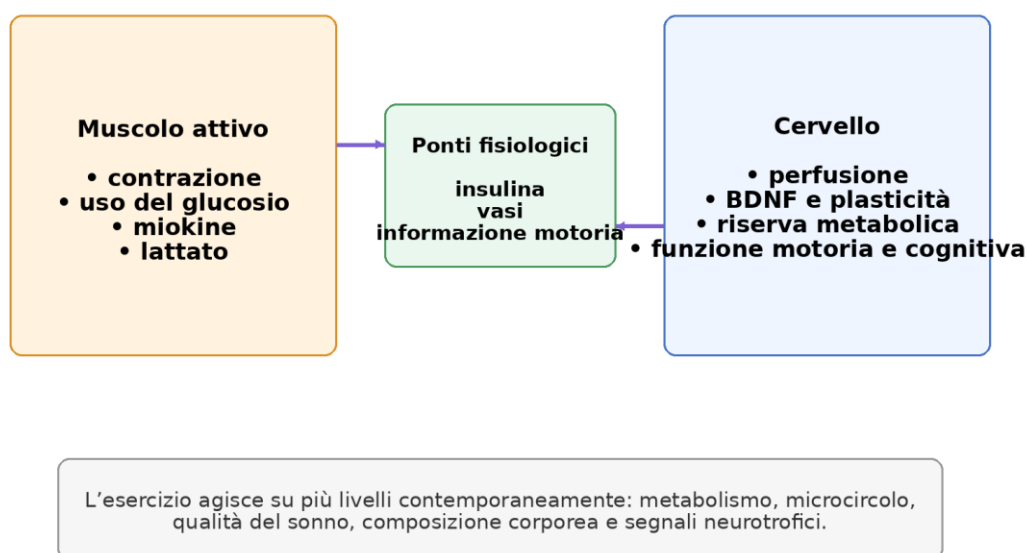
Il non-exercise activity thermogenesis comprende cammino, spostamenti, lavori domestici e altri movimenti non strutturati. Questa attività può rappresentare una parte rilevante della spesa energetica e della stimolazione muscolare quotidiana.

La prevenzione neurologica deve quindi includere una vita fisicamente attiva e non soltanto esercizio programmato.

Aerobico, forza, potenza, equilibrio

Lattato, kynurenina e segnali muscolo-cervello

Dialogo muscolo-cervello



Dialogo muscolo-cervello.

Il lattato prodotto durante l'attività non rappresenta soltanto un residuo da eliminare. Esso può essere ossidato come combustibile e agire come segnale metabolico. Nel sistema nervoso il rapporto tra produzione e utilizzo del lattato partecipa al dialogo tra astrociti e neuroni e può contribuire alla risposta adattativa all'esercizio.

Il muscolo modifica inoltre il metabolismo della kynurenina, una via collegata al triptofano e alla comunicazione tra metabolismo periferico e sistema nervoso. L'allenamento può favorire la conversione periferica di alcuni intermedi verso composti che attraversano meno facilmente la barriera ematoencefalica. Questo meccanismo è uno degli esempi più interessanti di come un adattamento muscolare possa modificare indirettamente l'ambiente cerebrale.

Le miochine completano il quadro. Nessuna singola molecola spiega i benefici neurologici dell'esercizio; il valore del movimento deriva dalla convergenza di segnali meccanici, metabolici, vascolari e neurotrofici. Per questo motivo la combinazione di attività aerobica, forza, potenza, equilibrio e coordinazione possiede un significato superiore alla ricerca di un unico esercizio "per il cervello".

L'esercizio aerobico aumenta capacità cardiorespiratoria mentre il lavoro contro resistenza protegge massa e forza. La potenza permette di produrre forza rapidamente e l'equilibrio richiede un'integrazione tra sensi, cervello e muscoli.

Queste qualità possiedono funzioni complementari. Un programma completo deve quindi evitare di ridurre l'attività fisica a una sola modalità.

Cammino complesso e dual task

Camminare in un ambiente reale richiede orientamento, correzione posturale e adattamento. Il dual task aggiunge una richiesta cognitiva e mostra quanto movimento e attenzione siano interdipendenti.

La capacità di camminare mentre si conversa oppure si pianifica un'azione può ridursi nelle neurodegenerazioni. L'allenamento deve quindi includere progressivamente complessità quando la sicurezza lo consente.

VO2max e riserva

La capacità aerobica riflette l'efficienza integrata di cuore, polmoni, circolo e muscoli. Un VO2max maggiore rappresenta un'importante componente della riserva funzionale.

Il dato non misura direttamente la salute del cervello ma descrive la capacità dell'organismo di sostenere richieste metaboliche. Un cervello inserito in un sistema più efficiente dispone generalmente di un margine maggiore.

Parkinson e apprendimento motorio

Nel Parkinson esercizi basati su ampiezza, ritmo, cueing, cioè segnali esterni ritmici, visivi oppure uditivi che guidano il movimento, e coordinazione possono aiutare a utilizzare circuiti alternativi. Attività che combinano movimento e attenzione aumentano la richiesta adattativa.

Il programma deve essere personalizzato perché freezing, ipotensione, equilibrio e fluttuazioni farmacologiche modificano sicurezza e risposta.

Fermati un attimo

Il cervello non riceve beneficio dall'esercizio perché il muscolo "brucia calorie". Il beneficio nasce perché l'intero organismo viene costretto ad adattare energia, vasi, segnali e controllo motorio.

Take home message

L'exercice physiology collega muscolo e cervello attraverso perfusione, metabolismo, fattori trofici e apprendimento motorio. La sedentarietà deve essere ridotta anche nei soggetti che si allenano.

Messaggi chiave

- Il muscolo produce segnali sistemici durante la contrazione.
- BDNF partecipa alla plasticità ma non agisce isolatamente.
- Esercizio aerobico e forza svolgono funzioni complementari.
- Sedentarietà e inattività fisica sono concetti differenti.
- La complessità motoria rappresenta anche uno stimolo cognitivo.

Capitolo 19

Invecchiamento biologico, senescenza cellulare e perdita della riserva

Età cronologica ed età biologica

L'età rappresenta il principale fattore di rischio per molte neurodegenerazioni ma persone della stessa età possono mostrare condizioni biologiche molto differenti. L'età cronologica misura il tempo trascorso mentre quella biologica cerca di descrivere la qualità dei sistemi.

La differenza dipende da genetica, esposizioni, malattie, attività fisica, sonno e numerosi altri fattori. Invecchiare non significa quindi seguire una traiettoria identica.

Invecchiamento cerebrale eterogeneo

Il cervello cambia con l'età attraverso modificazioni di volume, connettività, mielina e metabolismo. Questi cambiamenti non coincidono automaticamente con una neurodegenerazione.

Un rallentamento di alcune funzioni può appartenere all'invecchiamento fisiologico mentre una progressiva perdita di autonomia richiede una valutazione differente. La distinzione evita sia la sottovalutazione sia la medicalizzazione eccessiva.

Riserva cerebrale e cognitiva

La riserva cerebrale descrive in parte la quantità di struttura disponibile mentre la riserva cognitiva riguarda la capacità di utilizzare reti e strategie in modo efficiente.

Istruzione, lavoro, attività mentale, relazioni e movimento possono contribuire a costruire questa riserva. Essa non impedisce la patologia ma può ritardare il momento nel quale il danno diventa clinicamente evidente.

Invecchiamento mitocondriale

Con l'età possono ridursi qualità mitocondriale, capacità di biogenesi e flessibilità della risposta allo stress. Mutazioni del DNA mitocondriale e alterazioni di mitofagia possono accumularsi.

Il problema non consiste soltanto in una minore produzione di ATP. Il sistema perde anche la capacità di aumentare rapidamente l'energia quando la richiesta cresce.

Proteostasi e riparazione

Chaperoni, proteasoma, autofagia e risposta al danno mantengono le proteine entro un equilibrio. L'invecchiamento può ridurre l'efficienza di questi sistemi.

La stessa quantità di stress che un organismo giovane riesce a compensare può quindi diventare più problematica nell'età avanzata. La perdita della riserva rappresenta un principio comune a molte vie.

DNA e stabilità genomica

Il DNA subisce continuamente danni che devono essere riparati. Con il tempo aumentano alterazioni somatiche e può ridursi la precisione dei sistemi di manutenzione.

I telomeri rappresentano un indicatore importante nelle cellule proliferanti ma possiedono un significato più complesso nei neuroni post-mitotici. Utilizzarli come misura universale dell'invecchiamento cerebrale sarebbe quindi semplicistico.

Senescenza cellulare

La senescenza rappresenta uno stato nel quale alcune cellule smettono di proliferare ma rimangono metabolicamente attive e modificano il proprio profilo secretorio. Il cosiddetto SASP, senescence-associated secretory phenotype o fenotipo secretorio associato alla senescenza, può influenzare l'ambiente circostante.

Nel cervello esistono cellule gliali, vascolari e progenitrici che possono mostrare caratteristiche senescenti. Il concetto deve essere applicato con cautela ai neuroni perché essi non sono cellule proliferanti classiche.

Immunosenescenza e inflamming

Con l'età il sistema immunitario modifica la capacità di rispondere a nuovi stimoli e può mantenere un tono infiammatorio più elevato. Il termine inflamming descrive questa tendenza.

La microglia può diventare più reattiva e meno efficiente nella rimozione dei detriti. La combinazione tra immunosenescenza periferica e cambiamenti gliali modifica quindi il terreno neurologico.

Barriera e microcircolo

Endotelio, periciti e sostanza bianca possono diventare più vulnerabili con l'età. La rigidità arteriosa aumenta e la riserva vascolare può ridursi.

Una piccola lesione che un organismo giovane compenserebbe facilmente può produrre conseguenze maggiori in presenza di una rete già compromessa.

Sarcopenia e fragilità

Invecchiamento della matrice e perdita di elasticità biologica

L'invecchiamento modifica non soltanto le cellule ma anche il materiale che le circonda. Glicazione, cross-link del collagene e rimodellamento della matrice extracellulare possono aumentare la rigidità di tessuti e pareti vascolari. La conseguenza non è soltanto meccanica perché la cellula percepisce la rigidità dell'ambiente e modifica in risposta espressione genica, adesione e metabolismo.

Anche il glicocalice endoteliale tende a diventare più vulnerabile in presenza di stress metabolico e infiammatorio. La perdita di questa interfaccia altera il modo in cui il vaso percepisce il flusso e può

contribuire alla disfunzione microcircolatoria. Invecchiamento cellulare e invecchiamento del microambiente devono quindi essere considerati insieme.

La riserva biologica può essere letta anche come elasticità del sistema: capacità di aumentare la produzione energetica, modificare il flusso, riparare una proteina, sostituire un mitocondrio e recuperare dopo uno stress. La fragilità compare quando più di questi margini si riducono contemporaneamente.

La perdita di massa e forza muscolare riduce movimento, sensibilità insulinica e capacità di recuperare da una malattia. La fragilità descrive una ridotta riserva complessiva che rende il soggetto più vulnerabile a eventi relativamente piccoli.

Un episodio infettivo oppure una breve immobilizzazione può quindi produrre una perdita funzionale sproporzionata. La prevenzione deve proteggere la riserva prima che venga consumata.

Plasticità durante tutta la vita

Il cervello anziano conserva capacità di apprendimento e adattamento. L'entità può ridursi ma non scomparire.

Movimento, novità, attività cognitiva e relazioni continuano a generare richieste adattative. L'invecchiamento sano non coincide con il tentativo di rimanere biologicamente giovani ma con il mantenimento della maggiore funzione possibile.

Delirium come esempio di bassa riserva

Un anziano fragile può sviluppare confusione acuta durante un'infezione, una disidratazione oppure dopo un farmaco. Il delirium mostra come una perturbazione sistemica possa superare temporaneamente la capacità di compensazione cerebrale.

La comparsa non equivale necessariamente a una nuova demenza. Il fenomeno deve però essere considerato un segnale di vulnerabilità e di riserva ridotta.

Fermati un attimo

Due persone della stessa età non possiedono necessariamente la stessa età biologica. La differenza emerge soprattutto dalla quantità di riserva che i loro sistemi conservano.

Take home message

L'invecchiamento aumenta il rischio perché riduce progressivamente la riserva di molti sistemi. La prevenzione deve quindi proteggere mitocondri, proteostasi, vasi, muscolo e capacità di adattamento.

Messaggi chiave

- Età cronologica ed età biologica non coincidono.
- La riserva modifica la soglia dei sintomi.
- Senescenza e inflammaging possono alterare il microambiente.
- Sarcopenia riduce la riserva metabolica e funzionale.

- La plasticità persiste anche nell'età avanzata.

Capitolo 20

Genetica, epigenetica e nutrigenomica

Gene non significa destino

Il patrimonio genetico contribuisce alla vulnerabilità ma la maggior parte delle neurodegenerazioni comuni non deriva da una singola mutazione deterministica. Varianti differenti modificano il rischio e interagiscono con età e ambiente.

La genetica deve quindi distinguere cause ad alta penetranza e fattori probabilistici. Confondere questi due livelli produce paure oppure false certezze.

Mutazioni nell'Alzheimer familiare

Mutazioni di APP, cioè il gene che codifica per la proteina precursore dell'amiloide, e di PSEN1 e PSEN2, geni delle preseniline, possono provocare forme autosomiche dominanti di Alzheimer con elevata penetranza. Questi casi rappresentano una piccola quota rispetto alla forma sporadica.

Lo studio delle forme familiari ha però permesso di comprendere importanti meccanismi della produzione di beta-amiloide e ha influenzato l'intera ricerca sulla malattia.

Genetica del Parkinson

SNCA, gene che codifica l'alfa-sinucleina, LRRK2, gene che codifica una proteina chinasi, PINK1 e PRKN, geni coinvolti nel controllo di qualità mitocondriale, possono aumentare il rischio oppure causare specifiche forme di Parkinson. Essi convergono su vie che comprendono alfa-sinucleina, mitocondri e lisosomi.

La genetica mostra quindi che fenotipi clinicamente simili possono nascere da meccanismi differenti. Questa eterogeneità possiede importanti conseguenze terapeutiche.

Genetica della SLA

C9orf72, SOD1, TARDBP e FUS rappresentano alcuni dei principali geni associati alla SLA. Le mutazioni colpiscono processi differenti che comprendono metabolismo dell'RNA, proteostasi e funzione cellulare.

La disponibilità di terapie molecolari per specifiche mutazioni trasforma progressivamente il test genetico da strumento descrittivo a potenziale strumento terapeutico.

Architettura poligenica

Nelle forme sporadiche molte varianti comuni contribuiscono ciascuna con effetti relativamente piccoli. La somma crea una predisposizione distribuita.

I polygenic risk score cercano di quantificare questa componente ma la loro utilità clinica dipende dalla popolazione e dalla capacità di cambiare realmente una decisione. Il numero non sostituisce il fenotipo.

APOE4 come esempio

APOE4 aumenta il rischio di Alzheimer ma non possiede penetranza completa. Il significato dipende da età, sesso, altri geni e fattori sistemici.

Questa variante mostra chiaramente la differenza tra predisposizione e diagnosi. Un soggetto APOE4 può non sviluppare malattia mentre una persona senza APOE4 può svilupparla.

Epigenetica

Metilazione del DNA, modificazioni degli istoni e RNA non codificanti regolano l'espressione genica senza cambiare la sequenza del DNA. Questi meccanismi rispondono anche allo stato metabolico.

L'epigenetica non annulla la genetica ma modifica il modo in cui il genoma viene utilizzato. Il rapporto tra ambiente e gene diventa quindi dinamico.

Metaboliti come regolatori

Acetil-CoA, NAD⁺ e S-adenosilmetionina partecipano a reazioni che influenzano lo stato epigenetico. Disponibilità energetica e nutrienti possono quindi raggiungere il livello della regolazione genica.

Questo collegamento non significa che una dieta possa riscrivere liberamente il genoma. La regolazione rimane vincolata da tessuto, enzimi e storia biologica.

MicroRNA

I microRNA possono regolare la traduzione e la stabilità di numerosi RNA messaggeri. Alterazioni del loro profilo vengono studiate in diverse neurodegenerazioni.

Il loro valore potrebbe diventare diagnostico oppure terapeutico ma la rete è complessa perché un singolo microRNA può influenzare molti bersagli.

Orologi epigenetici

Modelli basati su metilazione possono stimare un'età biologica statistica. Questi orologi rappresentano strumenti interessanti per la ricerca.

La loro interpretazione individuale richiede cautela perché non misurano direttamente la quantità di neurodegenerazione oppure la funzione di uno specifico organo.

Nutrigenetica e nutrigenomica

La nutrigenetica studia come il genotipo modifica la risposta ai nutrienti mentre la nutrigenomica studia come nutrienti e pattern alimentari influenzano l'espressione genica.

Le due discipline possono contribuire alla personalizzazione ma devono evitare di trasformare associazioni deboli in prescrizioni rigide.

Folate, B12, colina e metilazione

Folati, B12 e colina partecipano al metabolismo a un carbonio e alla produzione di S-adenosilmetionina. Una carenza può compromettere specifiche reazioni.

Un eccesso di substrato non garantisce però una regolazione epigenetica migliore. Le vie possiedono enzimi, feedback e limiti fisiologici.

Il test genetico deve rispondere a una domanda

Un test possiede valore quando cambia diagnosi, rischio familiare, scelta terapeutica oppure monitoraggio. Analizzare molte varianti senza una domanda precisa può generare risultati di significato incerto.

Quando il risultato ha conseguenze familiari, il counseling genetico rappresenta parte integrante del processo.

Fermati un attimo

Conoscere una variante genetica è utile quando cambia realmente il modo in cui interpretiamo il rischio, formuliamo la diagnosi oppure scegliamo la terapia.

Take home message

I geni definiscono possibilità e vulnerabilità ma la loro espressione avviene dentro un organismo e un ambiente. Genetica, epigenetica e fenotipo devono essere interpretati insieme.

Messaggi chiave

- Mutazioni ad alta penetranza e varianti di rischio sono differenti.
- La maggior parte delle neurodegenerazioni comuni è multifattoriale.
- Epigenetica collega ambiente e regolazione genica.
- Nutrigenetica e nutrigenomica descrivono domande diverse.
- Il test genetico richiede un'indicazione e spesso counseling.

Capitolo 21

Malattia di Alzheimer: oltre la memoria

Alzheimer non significa ogni demenza

La malattia di Alzheimer rappresenta una specifica patologia neurodegenerativa e non coincide con tutte le forme di demenza. La demenza descrive una perdita di funzione sufficientemente importante da compromettere l'autonomia mentre la causa può essere Alzheimer malattia vascolare, corpi di Lewy oppure altre condizioni.

La distinzione risulta fondamentale perché diagnosi biologica e trattamento dipendono dalla causa. Un disturbo di memoria non permette quindi da solo di formulare la diagnosi.

Una lunga fase silenziosa

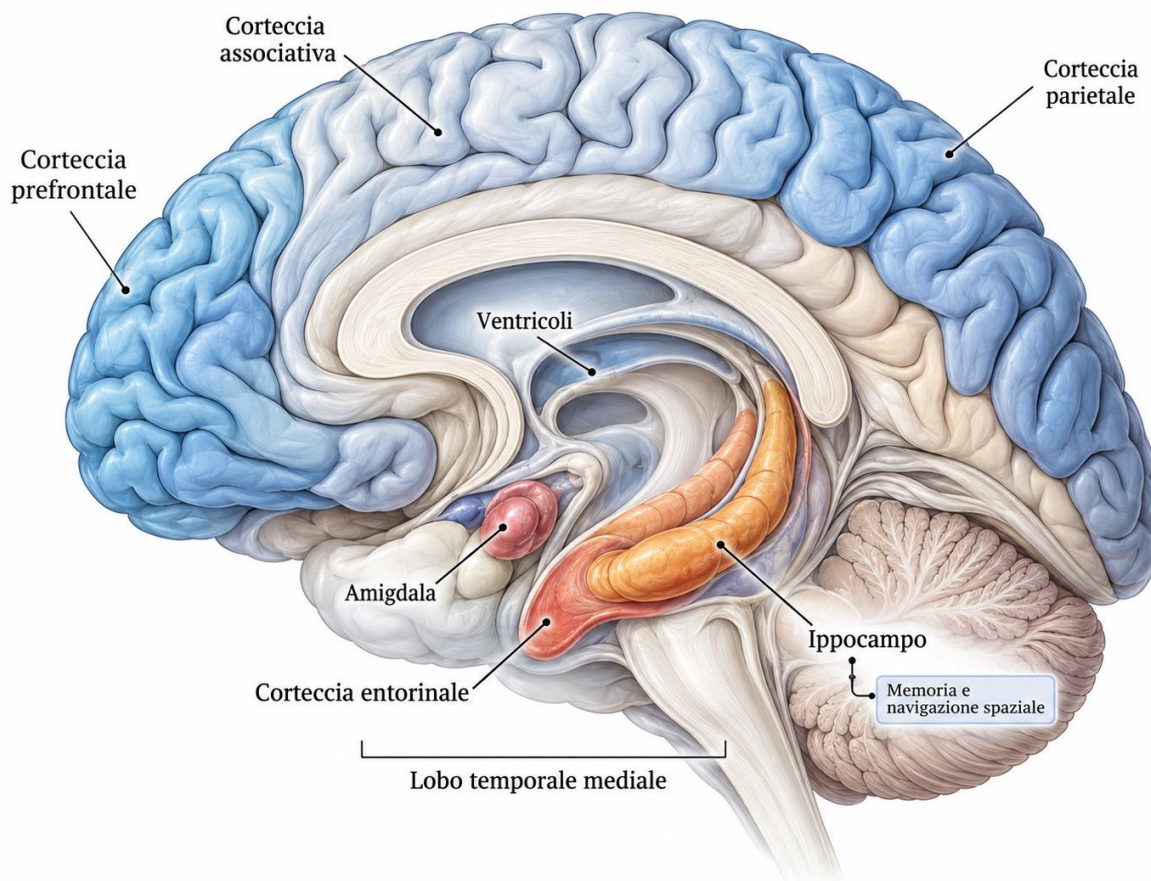
La patologia Alzheimer può iniziare molti anni prima della comparsa dei sintomi. Beta-amiloide può accumularsi durante una fase nella quale la persona mantiene una buona funzione grazie alla riserva e alla plasticità.

La diagnosi clinica rappresenta quindi spesso una fase biologicamente avanzata rispetto all'inizio del processo. Questo intervallo rende particolarmente importante la ricerca di biomarcatori e strategie preventive.

Ippocampo, corteccia entorinale e memoria episodica

Le regioni temporali mediali possiedono un ruolo centrale nella formazione della memoria episodica. Alterazioni della corteccia entorinale e dell'ippocampo possono compromettere progressivamente la capacità di apprendere nuove informazioni.

Il problema iniziale non consiste semplicemente nel "dimenticare". La persona può mostrare una ridotta capacità di immagazzinare oppure recuperare episodi recenti rispetto al proprio livello abituale.



Lobo temporale mediale: ippocampo, corteccia entorinale e aree corticali coinvolte nella memoria episodica.

Disfunzione sinaptica prima della morte neuronale

Le sinapsi possono diventare inefficienti prima che i neuroni vengano persi. Oligomeri amiloidi, alterazioni di tau, metabolismo e neuroinfiammazione possono modificare la trasmissione.

Questa fase offre teoricamente un margine maggiore per preservare la funzione perché una rete disfunzionale può essere più recuperabile di una rete distrutta.

APP (proteina precursore dell'amiloide) e beta-amiloide

APP, cioè amyloid precursor protein o proteina precursore dell'amiloide, è una proteina di membrana che può essere processata attraverso vie differenti. La via amiloidogenica produce frammenti tra cui A β 42 che possiede una maggiore tendenza all'aggregazione.

La quantità cerebrale dipende sia dalla produzione sia dalla clearance. Depositi possono quindi aumentare per un'alterazione di più passaggi e non soltanto per una produzione eccessiva.

Oligomeri e placche

Le placche rappresentano aggregati visibili ma forme oligomeriche solubili possono interferire con la funzione sinaptica. La quantità di placche non correla perfettamente con la gravità clinica.

La patologia amiloide deve quindi essere interpretata come un continuum di forme molecolari invece che come una semplice presenza oppure assenza di placche.

Tau: proteina associata ai microtubuli

La proteina tau, una proteina associata ai microtubuli, stabilizza fisiologicamente i microtubuli. Nella malattia può modificare la fosforilazione, perdere la normale localizzazione e formare aggregati.

La distribuzione della tau patologica tende a correlare più strettamente con il deterioramento clinico rispetto alla sola quantità di amiloide. La progressione anatomica segue inoltre pattern relativamente riconoscibili.

L'ipotesi amiloide è diventata più complessa

L'amiloide possiede un ruolo importante ma la malattia non segue necessariamente una cascata lineare nella quale un unico evento spiega tutto. Tau, microglia, vasi, metabolismo e barriera interagiscono in una rete.

La risposta terapeutica agli anticorpi anti-amiloide mostra che ridurre il bersaglio può rallentare la progressione senza produrre un recupero equivalente. Questo risultato rafforza l'idea di una patologia multicomponente.

APOE4 e genetica

APOE4 aumenta il rischio e può influenzare amiloide, trasporto lipidico, microglia e barriera. APP, PSEN1 e PSEN2 causano invece rare forme familiari ad alta penetranza.

Questi due esempi mostrano la differenza tra una variante di rischio comune e una mutazione causale rara.

Microglia, TREM2 e complemento

La microglia interagisce con placche, lipidi e sinapsi. Varianti di TREM2 possono modificare il rischio mentre il complemento può contribuire alla rimozione sinaptica.

La risposta immunitaria può contenere inizialmente il danno e successivamente diventare meno efficace oppure eccessivamente reattiva. Il tempo modifica quindi il significato della stessa via biologica.

Metabolismo e vasi

Ipometabolismo glucidico, insulino-resistenza, rigidità arteriosa e malattia dei piccoli vasi possono coesistere con la patologia Alzheimer. Le forme miste diventano particolarmente frequenti con l'età.

La componente vascolare può abbassare la soglia alla quale la patologia neurodegenerativa diventa sintomatica. Proteggere la circolazione mantiene quindi valore anche quando la diagnosi biologica è Alzheimer.

Biomarcatori

Liquor, PET e biomarcatori ematici possono identificare amiloide e tau. La risonanza descrive struttura e componente vascolare mentre la neuropsicologia misura la funzione.

La diagnosi moderna integra questi livelli. Un biomarcatore positivo non indica da solo quanta autonomia la persona perderà oppure in quale tempo.

MCI, deterioramento cognitivo lieve, e diagnosi differenziale

Il mild cognitive impairment descrive una riduzione misurabile che non compromette ancora in modo marcato l'autonomia. Esso può derivare da Alzheimer ma anche da altre condizioni e non sempre evolve verso una demenza.

Depressione, farmaci, disturbi del sonno, ipotiroidismo, carenze vitaminiche e altre condizioni devono essere considerate. La diagnosi precoce deve evitare sia ritardo sia sovradiagnosi.

Terapia e prevenzione

Inibitori dell'acetilcolinesterasi e memantina agiscono soprattutto sui sintomi. Terapie anti-amiloide possono rallentare la progressione in soggetti selezionati nelle fasi iniziali ma richiedono conferma biologica e monitoraggio per ARIA.

Controllo vascolare, attività fisica, sonno, udito, vista e nutrizione rimangono importanti perché agiscono sulla riserva e sulle comorbidità. La terapia specifica e la protezione del terreno non sono alternative.

Fermati un attimo

La quantità di amiloide non coincide con la quantità di memoria persa. Tra patologia e sintomo esistono tau, sinapsi, vasi, metabolismo e soprattutto riserva.

Take home message

L'Alzheimer è una malattia biologicamente complessa che inizia prima dei sintomi. Diagnosi e terapia devono integrare amiloide, tau, funzione, componente vascolare e riserva individuale.

Messaggi chiave

- Alzheimer non coincide con ogni demenza.
- La fase preclinica può durare molti anni.
- Tau correla strettamente con la progressione anatomica e clinica.
- APOE4 aumenta il rischio ma non determina la malattia.
- La diagnosi moderna integra biomarcatori e funzione.

Capitolo 22

Malattia di Parkinson: oltre il tremore

Una malattia multisistemica

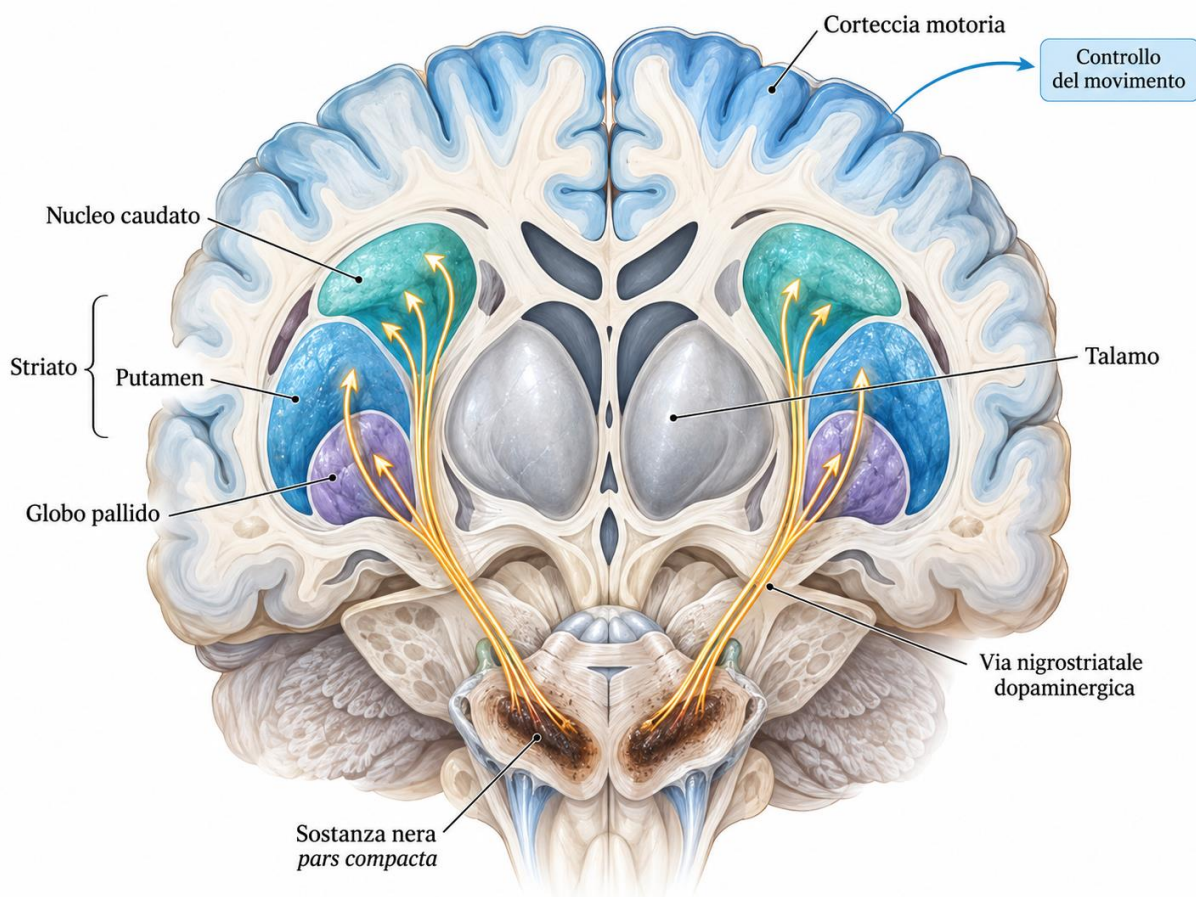
Il Parkinson viene spesso identificato con il tremore ma il disturbo coinvolge movimento, sonno, intestino, olfatto, sistema autonomico, umore e in alcuni casi cognizione.

Il tremore può essere assente mentre bradicinesia e rigidità rappresentano elementi centrali del quadro motorio. La malattia deve quindi essere considerata molto più ampia del suo sintomo più noto.

Substantia nigra e dopamina

I neuroni della substantia nigra pars compacta proiettano allo striato e modulano i gangli della base. La dopamina contribuisce a selezionare e facilitare i programmi motori appropriati.

La perdita delle terminazioni nigrostriatali modifica l'equilibrio delle vie diretta e indiretta e rende il movimento più difficile da iniziare e scalare.



Gangli della base, substantia nigra pars compacta e via nigrostriatale dopaminergica.

Perché questi neuroni sono vulnerabili

I neuroni dopaminergici possiedono arborizzazioni molto estese, attività pacemaker e un'elevata richiesta energetica. Il controllo del calcio e il metabolismo della dopamina aggiungono ulteriori pressioni.

Ferro, neuromelanina e specie reattive completano un ambiente particolarmente impegnativo. La vulnerabilità selettiva nasce probabilmente dalla somma di più caratteristiche.

Alfa-sinucleina

Alfa-sinucleina partecipa fisiologicamente alla funzione presinaptica ma può modificare la propria conformazione e formare aggregati. I corpi di Lewy contengono alfa-sinucleina insieme ad altre componenti.

Gli oligomeri possono interagire con membrane e sistemi di traffico. La proteinopatia si intreccia quindi con lisosomi, mitocondri e trasporto assonale.

GBA1, LRRK2, PINK1 e Parkin

Varianti di GBA1 collegano funzione lisosomiale e Parkinson mentre LRRK2 influenza traffico vescicolare e altre vie. PINK1 e Parkin partecipano al controllo della qualità mitocondriale.

Questi geni mostrano che malattie clinicamente simili possono nascere da nodi differenti della stessa rete cellulare.

Dopamina e stress redox

La dopamina può essere ossidata e generare prodotti reattivi. Il neurone deve quindi mantenere un deposito vescicolare efficiente e limitare l'esposizione citosolica.

La disfunzione mitocondriale può ridurre la capacità di gestire questo carico. Bioenergetica e neurotrasmettitore diventano così strettamente collegati.

Prodromi

Stipsi, iposmia (incapacità di riconoscere gli odori), disturbo comportamentale del sonno REM e alcune alterazioni autonome possono precedere i segni motori. Nessun singolo sintomo possiede però specificità sufficiente per diagnosticare Parkinson da solo.

La combinazione di più segnali e biomarcatori può aumentare la probabilità pre-test e identificare sottogruppi a rischio.

Body-first e brain-first

Alcuni modelli propongono che in una parte dei soggetti la patologia inizi in strutture periferiche e raggiunga successivamente il cervello mentre in altri inizi centralmente.

La distinzione potrebbe spiegare differenti sequenze prodromiche e autonome. Essa rappresenta però un modello in evoluzione e non una classificazione definitiva applicabile a ogni persona.

Sintomi non motori

Depressione, apatia, disturbi del sonno, dolore, ipotensione ortostatica e disturbi urinari possono compromettere la qualità di vita tanto quanto la bradicinesia.

La gestione deve quindi includere l'intero fenotipo. Una terapia concentrata soltanto sul tremore rischia di ignorare le principali limitazioni reali del soggetto.

Cognizione e demenza a corpi di Lewy

Una parte dei soggetti sviluppa deterioramento cognitivo. Quando demenza e parkinsonismo compaiono con una specifica relazione temporale e con caratteristiche come allucinazioni e fluttuazioni si considera anche lo spettro dei corpi di Lewy.

Parkinson e demenza a corpi di Lewy condividono una sinucleinopatia ma possiedono fenotipi clinici differenti.

Diagnosi

La diagnosi rimane prevalentemente clinica. DaT-SPECT può sostenere la presenza di una perdita dopaminergica presinaptica quando il quadro è incerto ma non distingue perfettamente tutte le forme degenerative.

MRI aiuta a escludere alternative mentre nuovi test di amplificazione dell'alfa-sinucleina stanno avvicinando la diagnosi biologica.

Levodopa e fluttuazioni

La levodopa viene convertita in dopamina e rappresenta il trattamento sintomatico più efficace. Con la progressione il sistema perde la capacità di tamponare le variazioni di concentrazione e possono comparire periodi OFF e discinesie.

La distribuzione dei pasti e delle proteine può interferire con assorbimento e trasporto in alcuni soggetti. La terapia deve quindi essere adattata alla giornata reale.

Exercise physiology e riabilitazione

Esercizi di ampiezza, ritmo, equilibrio, forza e capacità aerobica possono sostenere funzione e autonomia. Cueing e strategie esterne aiutano a utilizzare circuiti alternativi quando l'automatismo motorio è compromesso.

Logopedia e valutazione della deglutizione diventano importanti nelle fasi appropriate. La gestione del Parkinson è quindi necessariamente multidisciplinare.

Fermati un attimo

Il tremore è soltanto una possibile espressione visibile. Il Parkinson coinvolge una rete che comprende dopamina, mitocondri, lisosomi, sonno, intestino e sistema autonomico.

Take home message

Il Parkinson è una sinucleinopatia multisistemica con grande eterogeneità. La terapia deve considerare sintomi motori, non motori, fase prodromica e riserva funzionale.

Messaggi chiave

- Bradicinesia rappresenta un elemento motorio centrale.
- Alfa-sinucleina interagisce con membrane e sistemi di riciclo.
- GBA1 e PINK1/Parkin collegano lisosomi e mitocondri.
- Sintomi non motori possono precedere quelli motori.
- Esercizio e terapia dopaminergica agiscono su livelli complementari.

Capitolo 23

Deterioramento cognitivo vascolare e demenza vascolare

Uno spettro e non una singola malattia

Il deterioramento cognitivo vascolare comprende condizioni che vanno da lievi deficit fino alla demenza. Il danno può derivare da grandi ictus, piccoli infarti, malattia dei piccoli vasi, microemorragie oppure ipoperfusione.

La varietà dei meccanismi spiega perché non esista un unico profilo clinico. Anatomia, quantità di lesioni e riserva determinano la manifestazione.

La sostanza bianca e la connettività

Le vie di sostanza bianca collegano regioni lontane e permettono una comunicazione efficiente. La malattia dei piccoli vasi può produrre iperintensità FLAIR e ridurre progressivamente la connettività.

Il soggetto può mostrare rallentamento, difficoltà esecutive e alterazioni della marcia prima di sviluppare un importante deficit di memoria.

Infarti strategici

Una lesione relativamente piccola può produrre conseguenze importanti quando colpisce una regione strategica per memoria, attenzione oppure linguaggio.

La quantità totale di tessuto danneggiato non coincide quindi sempre con la gravità del deficit. La sede anatomica modifica il significato della lesione.

Ipertensione

L'ipertensione cronica danneggia progressivamente le arteriole e modifica l'autoregolazione. Il rischio si costruisce spesso durante decenni prima della comparsa dei sintomi.

Il controllo pressorio rappresenta quindi uno dei principali interventi preventivi. L'obiettivo deve però evitare una riduzione eccessiva nei soggetti con riserva perfusiva ridotta.

Variabilità e profilo notturno

Il valore medio non descrive oscillazioni diurne, ipotensioni ortostatiche oppure cali notturni. Queste variazioni possono assumere particolare significato nelle persone fragili.

Il monitoraggio delle ventiquattro ore può quindi fornire informazioni che una singola misurazione non mostra.

Rigidità arteriosa

La rigidità delle grandi arterie aumenta la trasmissione della pulsatilità ai piccoli vasi. Il cervello riceve così una maggiore energia meccanica a ogni battito.

Questo meccanismo collega invecchiamento vascolare sistemico e danno cerebrale. Proteggere l'aorta e le grandi arterie significa anche proteggere la microcircolazione.

Diabete, fumo e dislipidemia

Diabete e fumo accelerano disfunzione endoteliale e aterosclerosi. La dislipidemia aumenta il rischio di malattia delle grandi arterie in specifici profili.

Questi fattori possono agire contemporaneamente e moltiplicare il rischio. La prevenzione vascolare deve quindi essere multidimensionale.

Fibrillazione atriale

La fibrillazione atriale può generare emboli che raggiungono il cervello. Gli eventi possono essere grandi oppure relativamente piccoli e contribuire al carico vascolare.

La prevenzione cardioembolica richiede una valutazione specifica del rischio e non può essere sostituita da strategie generiche.

Microbleeds e angiopatia amiloide

Le microemorragie visibili con sequenze sensibili alla suscettibilità possono riflettere differenti patologie vascolari. La distribuzione lobare può suggerire angiopatia amiloide mentre sedi profonde sono più spesso associate a malattia ipertensiva dei piccoli vasi.

Questi reperti modificano anche il bilancio tra rischio ischemico e rischio emorragico.

Patologia mista

Alzheimer e danno vascolare coesistono frequentemente nell'anziano. La presenza di una patologia non esclude l'altra.

Il danno vascolare può abbassare la soglia clinica della patologia Alzheimer. La diagnosi deve quindi evitare categorie troppo rigide quando il cervello mostra più processi contemporaneamente.

Diagnostica

MRI permette di valutare sostanza bianca, lacune, microbleeds e atrofia. Angioimaging, ecografia, valutazione cardiaca e monitoraggio pressorio completano il quadro quando indicati.

La neuropsicologia può mostrare un profilo con particolare coinvolgimento esecutivo e rallentamento ma il fenotipo rimane variabile.

Prevenzione e riabilitazione

Controllo di pressione e metabolismo, cessazione del fumo, esercizio e trattamento dei fattori cardiaci riducono la probabilità di nuovi eventi. La riabilitazione sfrutta la plasticità delle reti residue.

Cammino, equilibrio e forza devono essere considerati insieme alla cognizione perché il danno vascolare colpisce spesso circuiti che integrano funzione motoria ed esecutiva.

Fermati un attimo

Il cervello può accumulare per anni piccoli danni vascolari senza un grande ictus evidente. La somma può diventare clinicamente importante quando la riserva non riesce più a compensare.

Take home message

Il deterioramento cognitivo vascolare deriva da molte forme di danno circolatorio. Pressione, rigidità arteriosa, piccoli vasi e rischio cardioembolico devono essere valutati insieme alla funzione cognitiva.

Messaggi chiave

- La malattia vascolare cognitiva comprende uno spettro ampio.
- Sostanza bianca e funzioni esecutive sono spesso coinvolte.
- Ipertensione e rigidità arteriosa costruiscono rischio nel tempo.
- Microbleeds e infarti silenti possiedono valore clinico.
- Patologie vascolari e Alzheimer possono coesistere.

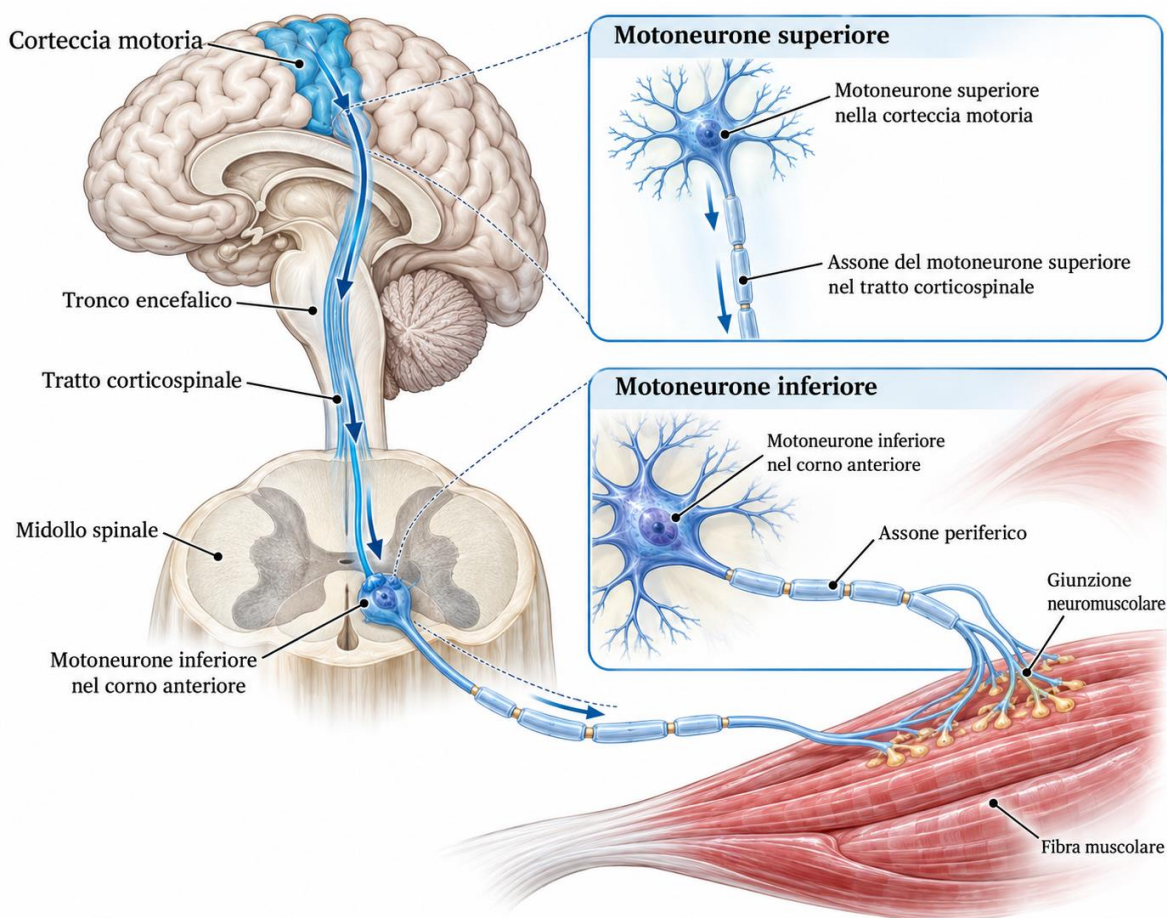
Capitolo 24

Sclerosi laterale amiotrofica

Motoneuroni superiori e inferiori (SLA)

La SLA colpisce i motoneuroni della corteccia e quelli del tronco encefalico e del midollo. Il danno ai motoneuroni superiori produce spasticità e iperreflessia mentre quello ai motoneuroni inferiori provoca debolezza, atrofia e fascicolazioni.

La combinazione di questi segni in differenti distretti orienta la diagnosi. Il profilo può iniziare in modo focale e successivamente diffondersi.



Via corticospinale, motoneurone inferiore, nervo periferico e giunzione neuromuscolare nella SLA.

Assoni lunghi e costo energetico

I motoneuroni possiedono assoni estremamente lunghi e devono mantenere grandi unità motorie. Trasporto assonale, metabolismo e integrità della giunzione neuromuscolare richiedono una notevole quantità di energia.

Questa architettura contribuisce alla vulnerabilità selettiva. Un piccolo deficit di trasporto può produrre conseguenze importanti alle terminazioni distali.

Denervazione e reinnervazione

Quando un motoneurone viene perso, quelli vicini possono espandere le proprie ramificazioni e reinnervare alcune fibre muscolari. Questa compensazione può mantenere la forza per un periodo.

L'elettromiografia può mostrare segni di denervazione e reinnervazione anche quando la debolezza clinica non è ancora evidente. Il muscolo diventa quindi una finestra sulla perdita neuronale.

TDP-43

Nella maggior parte dei casi di SLA si osservano alterazioni di TDP-43. La proteina partecipa al metabolismo dell'RNA e la sua perdita dal nucleo insieme all'accumulo citoplasmatico può disturbare numerose funzioni.

La patologia di TDP-43 collega inoltre SLA e una parte delle demenze frontotemporal.

C9orf72, SOD1, FUS e TARDBP: geni coinvolti nella SLA

Mutazioni di C9orf72, gene coinvolto nel traffico vescicolare e nell'autofagia, rappresentano un'importante causa genetica mentre SOD1, FUS e TARDBP, anch'essi geni associati alla SLA, spiegano altri sottogruppi. I meccanismi differiscono e comprendono tossicità proteica, metabolismo dell'RNA e alterazioni cellulari.

La stessa diagnosi clinica può quindi nascondere biologie differenti. Questa distinzione diventa sempre più importante con lo sviluppo di terapie molecolari.

Glutammato ed eccitotossicità

La regolazione del glutammato può risultare alterata nella SLA e contribuire all'eccessivo carico eccitatorio. Il motoneurone possiede caratteristiche che possono renderlo particolarmente sensibile all'ingresso di calcio.

L'eccitotossicità rappresenta però un nodo della rete e non una spiegazione unica della malattia.

Glia e danno non cell-autonomous

Astroцити, microglia e oligodendrociti possono influenzare la sopravvivenza dei motoneuroni. Il danno non deriva quindi necessariamente soltanto da un difetto interno al neurone.

La SLA offre un esempio importante di malattia nella quale l'ambiente cellulare modifica la progressione di una popolazione neuronale geneticamente oppure metabolicamente vulnerabile.

Mitocondri, reticolo e autofagia

Disfunzione mitocondriale, stress del reticolo endoplasmatico e alterazioni dell'autofagia compaiono in diversi modelli di SLA. Questi sistemi possono alimentarsi reciprocamente.

Il trasporto lungo l'assone rappresenta un ulteriore punto critico perché organelli e proteine devono raggiungere terminazioni molto lontane.

Sensibilità e movimenti oculari

La sensibilità rimane generalmente relativamente conservata rispetto alla funzione motoria e alcuni sistemi oculomotori possono essere risparmiati per molto tempo. Questa selettività mostra che la malattia non colpisce tutte le popolazioni neuronali allo stesso modo.

Comprendere perché alcune cellule resistano potrebbe fornire informazioni utili sui meccanismi di protezione.

Spettro cognitivo e frontotemporale

Una parte dei soggetti presenta alterazioni esecutive, comportamentali oppure linguistiche. SLA e demenza frontotemporale formano quindi uno spettro biologico in alcuni casi.

La valutazione non deve limitarsi alla forza muscolare perché cognizione e comportamento possono modificare decisioni e gestione.

Nutrizione e disfagia

Disfagia, debolezza e aumento del costo respiratorio possono favorire perdita di peso. La riduzione della massa corporea peggiora ulteriormente la riserva.

La gestione nutrizionale deve quindi essere precoce e può richiedere adattamento della consistenza oppure supporto enterale quando indicato.

Respirazione

La debolezza dei muscoli respiratori rappresenta una delle principali complicanze. Capacità vitale, forza inspiratoria, sonno e tosse devono essere monitorati.

La ventilazione non invasiva può migliorare funzione e qualità di vita in soggetti appropriati. La gestione respiratoria rappresenta quindi una parte centrale della terapia.

Comunicazione e autonomia

La perdita della voce oppure della motricità delle mani può rendere difficile la comunicazione senza compromettere necessariamente la capacità cognitiva. Dispositivi di comunicazione aumentativa, eye tracking e voice banking possono preservare l'autonomia espressiva.

La tecnologia può quindi trasformare una capacità residua in una funzione concreta.

Farmaci e terapie genetiche

Riluzolo e edaravone possiedono indicazioni specifiche mentre terapie antisenso possono essere utilizzate in sottogruppi genetici definiti come SOD1. Il principio mostra il passaggio da una terapia basata soltanto sul fenotipo a una terapia guidata dalla biologia.

L'identificazione genetica assume quindi valore clinico quando modifica realmente la strategia.

Fermati un attimo

La SLA non è soltanto una malattia del muscolo. Il muscolo mostra la conseguenza finale della perdita di una rete motoria che comprende neurone, assone, giunzione neuromuscolare, glia e metabolismo.

Take home message

La SLA rappresenta un gruppo eterogeneo di malattie del motoneurone. Diagnosi, respirazione, nutrizione, comunicazione e genetica devono essere integrate fin dalle fasi iniziali.

Messaggi chiave

- Motoneuroni superiori e inferiori possono essere coinvolti contemporaneamente.
- TDP-43 rappresenta una patologia centrale nella maggior parte dei casi.
- La genetica identifica sottogruppi biologicamente differenti.
- Respirazione e nutrizione sono componenti fondamentali della gestione.
- Tecnologie assistive possono preservare comunicazione e autonomia.

Capitolo 25

Altre malattie neurodegenerative

Famiglie molecolari

Le malattie neurodegenerative possono essere raggruppate anche attraverso le proteine maggiormente coinvolte. Tau, alfa-sinucleina, TDP-43, prioni e huntingtina rappresentano esempi di famiglie molecolari.

La stessa proteina può produrre fenotipi differenti perché anatomia, tipo di cellula e conformazione patologica modificano il risultato.

Demenza frontotemporale

La variante comportamentale della demenza frontotemporale può modificare disinibizione, apatia, empatia, flessibilità e comportamento alimentare prima di produrre un importante deficit di memoria.

Il problema può essere inizialmente interpretato come caratteriale oppure psichiatrico. La progressione e la distribuzione dei deficit aiutano a riconoscere la natura neurologica.

Afasie primarie progressive

Le afasie primarie progressive comprendono forme semantiche, non fluenti e logopeniche. Il linguaggio rappresenta il dominio inizialmente più compromesso mentre altre funzioni possono rimanere relativamente conservate.

Le varianti cliniche possono essere associate a patologie molecolari differenti. Il fenotipo non predice quindi sempre con certezza la proteina sottostante.

Demenza a corpi di Lewy

La demenza a corpi di Lewy può presentare fluttuazioni cognitive, allucinazioni visive, parkinsonismo e disturbo comportamentale del sonno REM. La sensibilità ad alcuni antipsicotici rappresenta un elemento clinicamente importante.

La malattia appartiene allo spettro delle sinucleinopatie e condivide aspetti con Parkinson ma il profilo cognitivo e temporale possiede caratteristiche proprie.

Atrofia multisistemica

L'atrofia multisistemica è una sinucleinopatia nella quale l'alfa-sinucleina si accumula prevalentemente negli oligodendrociti. Disautonomia, parkinsonismo e segni cerebellari possono combinarsi in modo variabile.

La risposta alla levodopa risulta spesso meno robusta rispetto al Parkinson idiopatico. Ipotensione ortostatica e disturbi autonomici possono diventare centrali.

Paralisi sopranucleare progressiva

La PSP è una taupatia caratterizzata frequentemente da instabilità precoce, rigidità assiale e alterazioni dei movimenti oculari verticali. Il fenotipo può però essere più variabile nelle fasi iniziali.

Le cadute rappresentano un'importante fonte di disabilità. L'attenzione deve quindi includere sicurezza e gestione posturale.

Sindrome corticobasale

La sindrome corticobasale può manifestarsi con parkinsonismo asimmetrico, aprassia, distonia e fenomeni come l'arto alieno. La patologia sottostante non è sempre la degenerazione corticobasale classica.

La differenza tra sindrome clinica e diagnosi neuropatologica mostra ancora una volta che fenotipo e biologia non coincidono perfettamente.

Malattia di Huntington

Huntington deriva da un'espansione CAG nel gene HTT e si trasmette con modalità autosomica dominante. Corea, disturbi psichiatrici e deterioramento cognitivo possono comparire in combinazioni differenti.

Il test predittivo in una persona asintomatica possiede profonde implicazioni psicologiche e familiari e richiede counseling dedicato.

Malattie da prioni

Le malattie prioniche come la forma sporadica della malattia di Creutzfeldt-Jakob possono progredire rapidamente. La proteina patologica assume una conformazione capace di indurre il misfolding di altre molecole.

La velocità di progressione rappresenta un importante elemento diagnostico. Una demenza che evolve in poche settimane oppure mesi richiede una valutazione differenziale urgente.

Atassie spinocerebellari

Numerose atassie ereditarie colpiscono cervelletto e circuiti correlati. Il quadro comprende coordinazione, equilibrio, linguaggio e movimenti oculari.

La genetica può identificare specifiche espansioni oppure mutazioni. Il termine atassia descrive quindi un fenotipo condiviso da malattie biologicamente differenti.

Atassia di Friedreich

L'atassia di Friedreich deriva da alterazioni della frataxina e coinvolge metabolismo mitocondriale e cluster ferro-zolfo. La malattia può interessare sistema nervoso, cuore e metabolismo.

Questo esempio mostra ancora una volta che una neurodegenerazione può essere sistemica e coinvolgere organi differenti attraverso un comune meccanismo molecolare.

Leucodistrofie e mielina

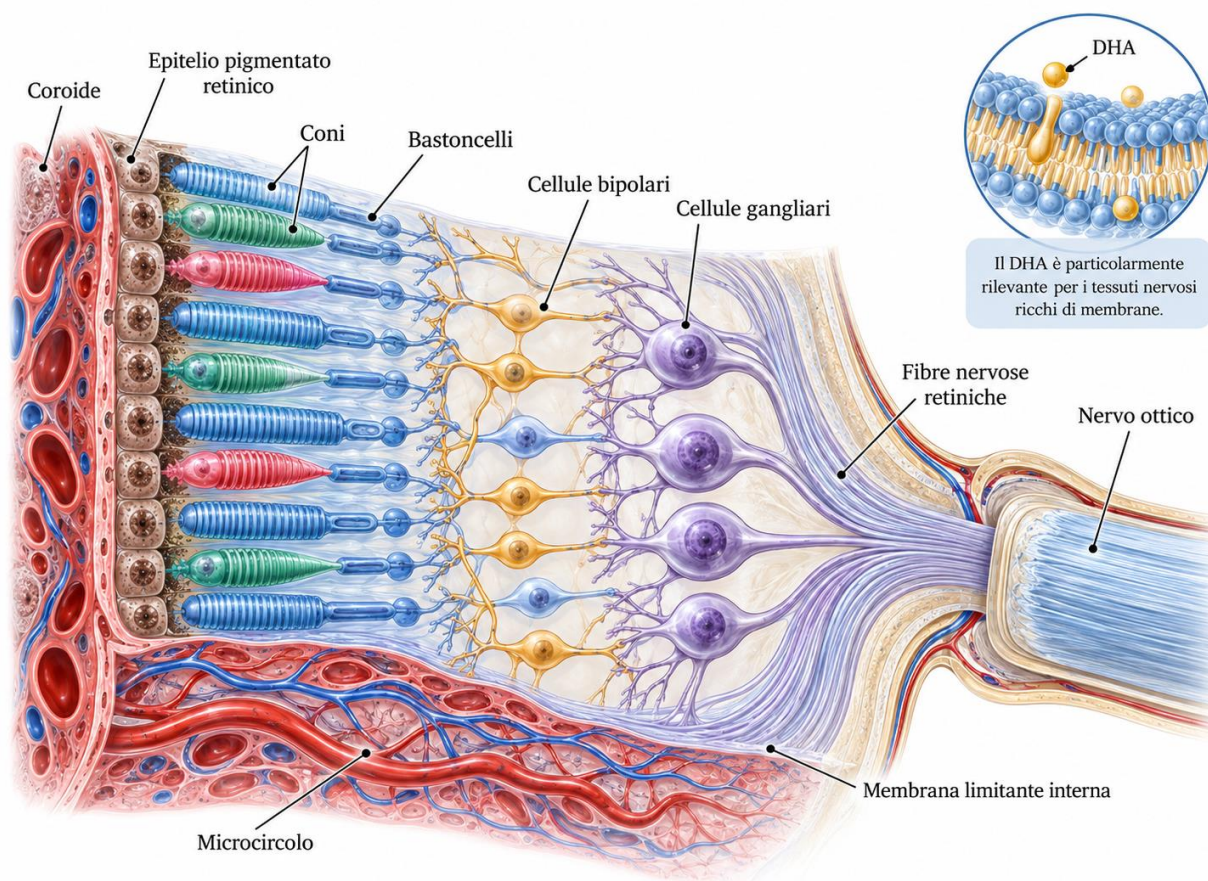
Le leucodistrofie colpiscono soprattutto la sostanza bianca attraverso difetti genetici del metabolismo oppure della mielina. Alcune forme possono manifestarsi anche in età adulta.

Il riconoscimento è importante perché il pattern radiologico e la genetica possono distinguere condizioni che clinicamente assomigliano ad altre neurodegenerazioni.

Retina e nervo ottico

Retina e nervo ottico appartengono al sistema nervoso centrale. La retina possiede una richiesta energetica molto elevata ed è particolarmente ricca di acido docosaesaenoico (DHA), concentrato soprattutto nelle membrane dei fotorecettori. Il DHA contribuisce alla fluidità delle membrane, alla fototrasduzione e alla funzione sinaptica. Glaucoma e alcune degenerazioni retiniche condividono con le neurodegenerazioni meccanismi come stress mitocondriale, perdita assonale e alterazioni della perfusione.

Il razionale fisiologico non deve essere confuso con una dimostrazione terapeutica. Nell'AREDS2 l'aggiunta di 350 mg/die di DHA e 650 mg/die di EPA alla formulazione di base non ha ridotto in modo significativo la progressione verso la degenerazione maculare avanzata. Per glaucoma e nervo ottico sono stati studiati protocolli con quantità di DHA vicine a 1 g/die, talvolta associate a EPA e citicolina, ma le evidenze rimangono preliminari e non permettono di definire una dose terapeutica universale. Il DHA rimane quindi un componente strutturale importante della retina, mentre il beneficio della supplementazione dipende dalla patologia, dalla fase e dal contesto clinico.



Retina, nervo ottico e organizzazione anatomico-funzionale delle principali cellule retiniche.

Quadro comparativo delle principali neurodegenerazioni

La tabella seguente riassume alcuni elementi utili per il confronto tra le principali neurodegenerazioni trattate nel volume. Non sostituisce il ragionamento clinico, ma aiuta a tenere insieme anatomia, biologia e presentazione funzionale.

Condizione	Strutture e cellule più vulnerabili	Proteine o meccanismi caratteristici	Esordio o segni iniziali frequenti	Biomarcatori o strumenti utili
Malattia di Alzheimer	Ippocampo, corteccia entorinale, reti temporo-parietali	Beta-amiloide, tau patologica, disfunzione sinaptica	Memoria episodica, disorientamento, ridotta capacità di apprendere nuove informazioni	Liquor con Aβ42/Aβ40 e p-tau, PET amiloide o tau, MRI volumetrica
Malattia di Parkinson	Neuroni dopaminergici della substantia nigra pars compacta, circuiti dei gangli della base	Alfa-sinucleina, deficit dopaminergico, lisosomi e mitocondri	Bradicinesia, rigidità, iposmia, stipsi, disturbo del sonno REM	Esame clinico, DaT-SPECT, polisonnografia, biomarcatori sinucleinici
Demenza a corpi di Lewy	Reti corticali e sottocorticali con sinucleinopatia diffusa	Alfa-sinucleina, fluttuazioni di rete, vulnerabilità colinergica	Fluttuazioni cognitive, allucinazioni visive, parkinsonismo, disturbo del sonno REM	Valutazione clinica, DaT-SPECT, PSG, biomarcatori di alfa-sinucleina
Deterioramento cognitivo vascolare	Piccoli vasi, sostanza bianca, circuiti fronto-sottocorticali	Ictus, malattia dei piccoli vasi, ipoperfusione cronica	Rallentamento, deficit esecutivi, disturbi della marcia	MRI FLAIR o SWI, valutazione vascolare, controllo dei fattori di rischio

Sclerosi amiotrofica	laterale	Motoneuroni corticali e spinali, vie corticospinali, giunzione neuromuscolare	TDP-43, C9orf72, SOD1, eccitotossicità, trasporto assonale	Debolezza fascicolazioni, spasticità	focale, atrofia,	Esame EMG, NfL, genetica selezionata
-------------------------	----------	--	--	--	---------------------	--

Nodi comuni e vulnerabilità selettiva

Proteostasi, mitocondri, lisosomi, lipidi, calcio, microcircolo e trasporto assonale ricompaiono in molte malattie. La convergenza non elimina la specificità ma aiuta a comprendere i punti di fragilità ricorrenti.

La vulnerabilità selettiva dipende dalla lunghezza degli assoni, dalla richiesta energetica, dalla gestione del calcio e dal supporto gliale. La stessa perturbazione può quindi essere tollerata da alcune cellule e non da altre.

Fermati un attimo

Una proteina patologica non possiede un unico volto clinico. Il fenotipo nasce dall'incontro tra la biologia molecolare e la rete anatomica che diventa vulnerabile.

Take home message

Le neurodegenerazioni rare e atipiche mostrano che la stessa proteina può produrre malattie differenti e che fenotipo clinico, genetica e neuropatologia devono essere distinti.

Messaggi chiave

- Tau, alfa-sinucleina e TDP-43 possono comparire in fenotipi differenti.
- FTD può iniziare con comportamento oppure linguaggio.
- DLB e MSA appartengono alle sinucleinopatie ma differiscono clinicamente.
- Huntington rappresenta una malattia monogenica ad alta penetranza.
- Le malattie rare aiutano a comprendere meccanismi comuni.

Capitolo 26

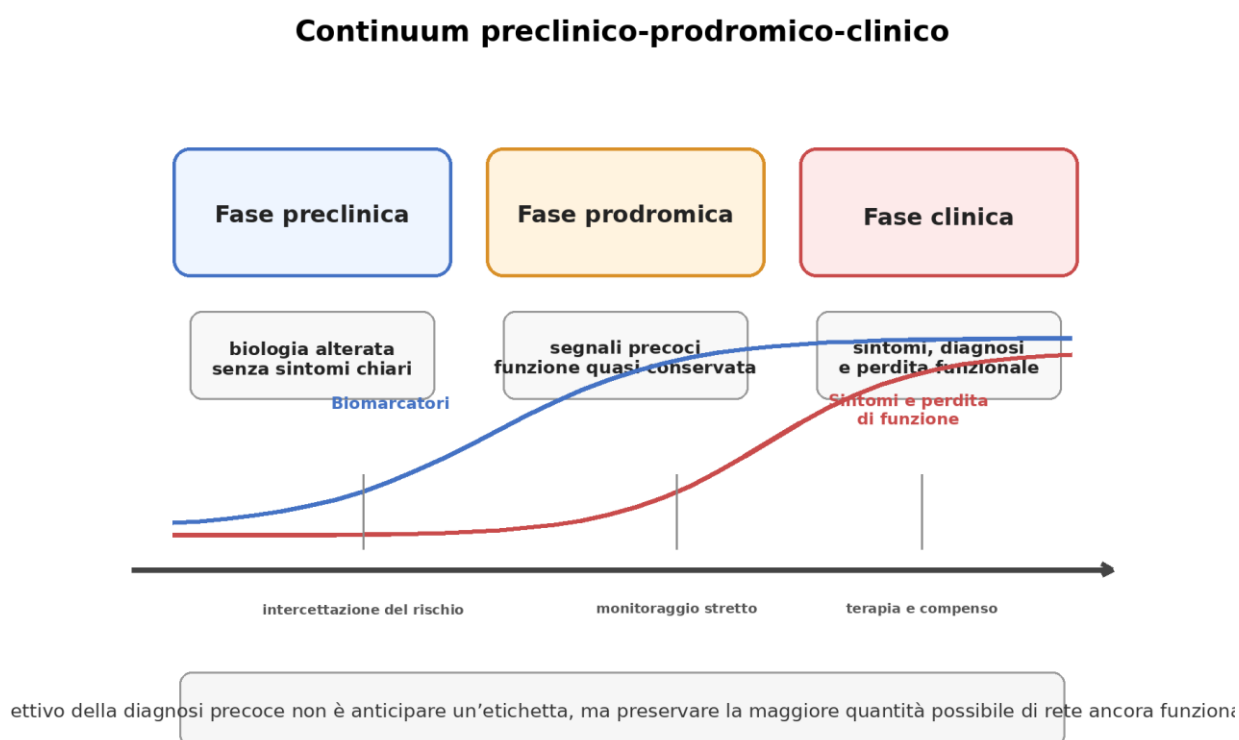
Segnali precoci e fase preclinica della neurodegenerazione

La malattia può precedere i sintomi

Molte neurodegenerazioni iniziano biologicamente molto prima della diagnosi. Il cervello compensa perdita sinaptica, alterazioni metaboliche e proteinopatie attraverso riserva e plasticità.

La comparsa dei sintomi indica quindi spesso il superamento di una soglia e non l'inizio del processo. Questa distinzione cambia profondamente il significato della diagnosi precoce.

Preclinico e prodromico



Continuum preclinico-prodromico-clinico.

Una fase preclinica indica la presenza di processi biologici senza sintomi chiaramente attribuibili alla malattia. Una fase prodromica comprende invece manifestazioni iniziali insufficienti per la diagnosi completa.

I termini devono essere utilizzati con precisione perché possiedono implicazioni differenti per ricerca, counseling e trattamento.

Declino cognitivo soggettivo

Una persona può percepire un peggioramento rispetto al proprio livello abituale pur ottenendo risultati ancora normali ai test. Il declino cognitivo soggettivo possiede molte possibili cause.

Stress, depressione, sonno e farmaci possono produrre la stessa percezione. Il valore aumenta quando il cambiamento risulta persistente, progressivo e coerente con altri segnali.

Il baseline personale

Una misura nella norma rispetto alla popolazione può rappresentare comunque un declino importante per una persona che partiva da un livello molto elevato. Il confronto longitudinale con se stessi può quindi essere particolarmente informativo.

La diagnosi precoce dovrebbe cercare cambiamenti della traiettoria invece di affidarsi soltanto a una soglia statistica.

Attività strumentali della vita quotidiana

Gestire denaro, farmaci, appuntamenti, cucina e spostamenti richiede memoria e funzioni esecutive. Piccoli errori in queste attività possono precedere un'evidente perdita dell'autonomia di base.

La valutazione deve considerare la complessità abituale della vita del soggetto. Un'attività mai svolta in precedenza non può essere utilizzata come prova di declino.

Segnali cognitivi

Memoria episodica, orientamento spaziale, linguaggio e comportamento possono modificarsi precocemente in differenti malattie. Il pattern possiede più valore del singolo sintomo.

Una difficoltà a trovare parole occasionalmente non equivale a un'afasia progressiva mentre ripetuti disorientamenti in luoghi familiari meritano un'attenzione differente.

Prodromi del Parkinson

Disturbo comportamentale del sonno REM, iposmia, stipsi e alterazioni autonome possono precedere il Parkinson. Nessun segnale è però sufficientemente specifico da solo.

La combinazione di più indicatori, genetica e biomarcatori può identificare popolazioni a rischio nelle quali seguire la traiettoria.

Marcia come biomcatore funzionale

Velocità, variabilità e capacità di gestire un dual task possono cambiare prima di un'evidente disabilità. La marcia integra funzione motoria, sensoriale e cognitiva.

Sensori indossabili permettono di misurare queste caratteristiche durante la vita reale e possono mostrare cambiamenti progressivi rispetto al baseline.

Voce, scrittura e digitale

Ritmo della voce, dimensione della grafia, velocità di digitazione e comportamento dello smartphone possono contenere segnali sottili. Gli algoritmi possono riconoscere pattern non facilmente percepibili.

Il valore clinico dipende però da standardizzazione, privacy e capacità di distinguere malattia da normale variabilità.

SLA: debolezza e fatica non sono sinonimi

La SLA può iniziare con debolezza focale, crampi, fascicolazioni oppure alterazioni bulbare. La sensazione di stanchezza generale possiede invece una specificità molto bassa.

La valutazione deve verificare una vera perdita di forza, la distribuzione e i segni del motoneurone.

Biomarcatori prima dei sintomi

Amiloide, tau, alfa-sinucleina patologica e neurofilamenti possono diventare rilevabili prima della piena manifestazione clinica in specifici contesti.

La positività non equivale però a una previsione certa del momento nel quale compariranno i sintomi. Il rapporto tra patologia e funzione dipende dalla riserva.

Neurofilament light chain (NfL): danno ma non causa

Neurofilament light chain aumenta quando gli assoni vengono danneggiati. Il biomarcatore può quindi segnalare attività neurodegenerativa ma non identifica da solo la malattia responsabile.

La stessa distinzione vale per altri marcatori di danno. Un test può misurare la conseguenza senza descrivere il meccanismo causale.

MRI normale non significa assenza di processo

Nelle fasi iniziali la risonanza strutturale può risultare sostanzialmente normale perché le alterazioni molecolari precedono la perdita macroscopica di tessuto.

Il confronto longitudinale può mostrare una velocità di atrofia più informativa del singolo esame. Il tempo aumenta quindi il valore della misura.

Cause reversibili e imitatori

Carenza di B12, alterazioni tiroidee, depressione, disturbi del sonno, farmaci, idrocefalo normoteso e altre condizioni possono imitare un deterioramento.

Una diagnosi precoce di neurodegenerazione deve quindi essere accompagnata da un'attenta diagnosi differenziale. Anticipare non significa semplificare.

Screening e probabilità pre-test

Utilizzare biomarcatori molto sensibili in popolazioni a basso rischio può generare falsi positivi e risultati difficili da interpretare. Il valore predittivo dipende dalla probabilità iniziale.

Lo screening deve quindi dimostrare che l'identificazione precoce produce un beneficio reale e modifica la gestione.

La finestra terapeutica

La fase preclinica offre la possibilità teorica di intervenire quando la rete conserva ancora una grande quantità di funzione. Il problema consiste nell'identificare con sufficiente precisione chi svilupperà una malattia clinicamente rilevante.

La ricerca cerca quindi di combinare biomarcatori, genetica e traiettorie per ridurre l'incertezza.

Fermati un attimo

Un segnale precoce non è una sentenza. Il valore nasce dalla traiettoria, dalla combinazione con altri dati e dalla probabilità che quel segnale rappresenti davvero l'inizio di una specifica malattia.

Take home message

La fase preclinica e prodromica rappresentano una finestra importante ma richiedono rigore. Baseline personale, biomarcatori e funzione devono essere integrati evitando sia ritardi sia sovradiagnosi.

Messaggi chiave

- Molte neurodegenerazioni iniziano anni prima dei sintomi.
- Preclinico e prodromico non sono sinonimi.
- La traiettoria personale può essere più informativa della singola soglia.
- NfL indica danno assonale ma non identifica la causa.
- La diagnosi precoce possiede valore quando modifica realmente la gestione.

Capitolo 27

Biomarcatori e diagnostica della neurodegenerazione

Diagnosi come integrazione

La diagnosi delle malattie neurodegenerative non può basarsi su un singolo esame. Il processo patologico coinvolge proteine, metabolismo, struttura cerebrale, funzione delle reti, movimento e comportamento.

Un biomarcatore può descrivere uno di questi livelli ma non necessariamente gli altri. La diagnostica moderna deve quindi integrare fenotipo clinico, biologia e tempo.

Patologia, danno e funzione

La presenza di beta-amiloide può indicare una specifica patologia molecolare. Un aumento dei neurofilamenti può segnalare danno assonale mentre un test neuropsicologico descrive la funzione residua.

Queste informazioni sono complementari. Una diagnosi accurata deve distinguere ciò che sta accadendo biologicamente da ciò che la persona riesce ancora a fare.

Sensibilità, specificità e probabilità pre-test

La sensibilità descrive la capacità di identificare correttamente i soggetti con la condizione mentre la specificità riguarda quelli senza la condizione. Nessuno dei due valori può essere interpretato senza considerare la probabilità iniziale.

Lo stesso test assume un significato differente in una persona sintomatica ad alto rischio e in un soggetto asintomatico. Il valore predittivo dipende quindi anche dalla popolazione nella quale viene applicato.

Anamnesi ed esame neurologico

La storia clinica rimane il primo strumento diagnostico. Velocità di progressione, distribuzione dei sintomi e cambiamento rispetto al funzionamento abituale orientano le ipotesi.

L'esame neurologico valuta forza, tono, riflessi, sensibilità, coordinazione marcia, movimenti oculari e linguaggio. La tecnologia deve seguire la domanda clinica invece di sostituirla.

Valutazione neuropsicologica

Test di memoria, attenzione, linguaggio e funzioni esecutive permettono di descrivere un profilo cognitivo. I risultati dipendono però anche da istruzione, lingua, udito, vista e stato emotivo.

La ripetizione nel tempo può mostrare una traiettoria. Il confronto longitudinale richiede strumenti comparabili e deve considerare l'effetto di apprendimento.

Esami di laboratorio per le diagnosi alternative

Emocromo, elettroliti, funzione epatica e renale, glicemia, HbA1c, tiroide, vitamina B12 e folati possono identificare condizioni che influenzano cognizione e funzione neurologica. Il pannello deve essere adattato al quadro.

Acido metilmalonico oppure olotranscobalamina possono essere utili quando la B12 totale non chiarisce la situazione. Rame e ceruloplasmina assumono valore in contesti selezionati.

Risonanza magnetica

MRI permette di osservare atrofia, sostanza bianca, infarti, microemorragie, tumori e idrocefalo. Sequenze T1, T2/FLAIR, diffusione e SWI rispondono a domande differenti.

La distribuzione dell'atrofia può orientare la diagnosi ma non identifica sempre la proteina patologica. Un volume ippocampale ridotto aumenta l'informazione soltanto quando viene interpretato nel contesto.

CT, tomografia computerizzata, e urgenza

La tomografia computerizzata possiede una minore capacità di caratterizzare alcuni dettagli rispetto alla risonanza ma risulta rapida e largamente disponibile. Essa è particolarmente utile in situazioni acute e quando MRI non può essere eseguita.

La scelta dello strumento dipende quindi dalla domanda e non da una gerarchia assoluta di sofisticazione.

FDG-PET: PET con fluorodesossiglucosio

FDG-PET, positron emission tomography con fluorodesossiglucosio, misura il metabolismo glucidico regionale. Pattern di ipometabolismo possono sostenere diagnosi come Alzheimer oppure alcune demenze frontotemporali.

Il dato descrive soprattutto il funzionamento delle reti e non la presenza di una specifica proteinopatia.

PET amiloide e tau

La PET amiloide identifica depositi di beta-amiloide mentre la PET tau permette di visualizzare la distribuzione di forme patologiche di tau. Le due tecniche rispondono a domande molecolari differenti.

Una PET amiloide positiva non dimostra che ogni sintomo dipenda dall'amiloide perché depositi possono essere presenti anche in persone ancora cognitivamente normali.

DaT-SPECT: imaging del trasportatore della dopamina

DaT-SPECT, cioè single-photon emission computed tomography mirata al trasportatore della dopamina, valuta il trasportatore della dopamina nello striato e può mostrare una perdita delle

terminazioni dopaminergiche presinaptiche. L'esame è utile soprattutto quando il parkinsonismo degenerativo rimane incerto.

La riduzione del segnale non distingue però perfettamente Parkinson idiopatico e parkinsonismi atipici.

Tecniche avanzate di risonanza

Diffusion tensor imaging, perfusione, risonanza funzionale, QSM e imaging della neuromelanina forniscono informazioni aggiuntive su connettività, flusso, ferro e specifiche regioni.

Alcune applicazioni appartengono ancora prevalentemente alla ricerca oppure a centri specialistici. Il valore clinico deve essere distinto dalla capacità tecnica di ottenere una misura.

Liquido cerebrospinale

A β 42, rapporto A β 42/A β 40, tau totale e tau fosforilata possono caratterizzare la biologia dell'Alzheimer. Il liquor può inoltre contribuire a escludere infezioni, infiammazioni e altre condizioni.

Il prelievo richiede una puntura lombare e deve quindi essere utilizzato quando l'informazione attesa modifica realmente la gestione.

Biomarcatori ematici

Forme di p-tau, cioè tau fosforilata, rapporto A β 42/A β 40, NfL, cioè neurofilament light chain, e GFAP, cioè glial fibrillary acidic protein, possono essere misurate nel sangue con metodiche ad alta sensibilità. Questi test stanno riducendo la necessità di procedure invasive in alcuni percorsi.

NfL indica prevalentemente danno assonale e possiede bassa specificità etiologica mentre GFAP riflette una risposta astrocitaria. La combinazione dei marcatori può quindi risultare più informativa del singolo valore.

Alfa-sinucleina e seed amplification

Tecniche di seed amplification cercano forme patologiche di alfa-sinucleina attraverso la capacità di indurre aggregazione di altre molecole. Il principio avvicina la diagnostica biologica delle sinucleinopatie.

Il risultato deve però essere interpretato in relazione alla matrice, al metodo e al fenotipo clinico.

Elettrofisiologia

EEG può risultare utile in encefalopatie, crisi epilettiche e alcune demenze rapidamente progressive. EMG e studi di conduzione rappresentano invece strumenti centrali nella valutazione della SLA e delle neuropatie.

Ogni tecnica misura una funzione specifica e deve essere scelta in relazione all'ipotesi.

Sonno, autonomia e olfatto

Polisonnografia può confermare disturbo comportamentale REM oppure apnee. Test autonomici e misurazioni ortostatiche aiutano a caratterizzare disautonomia mentre test olfattivi possono aggiungere informazione in alcuni parkinsonismi.

Questi strumenti possiedono valore soprattutto quando vengono integrati con il quadro complessivo.

Biomarcatori digitali

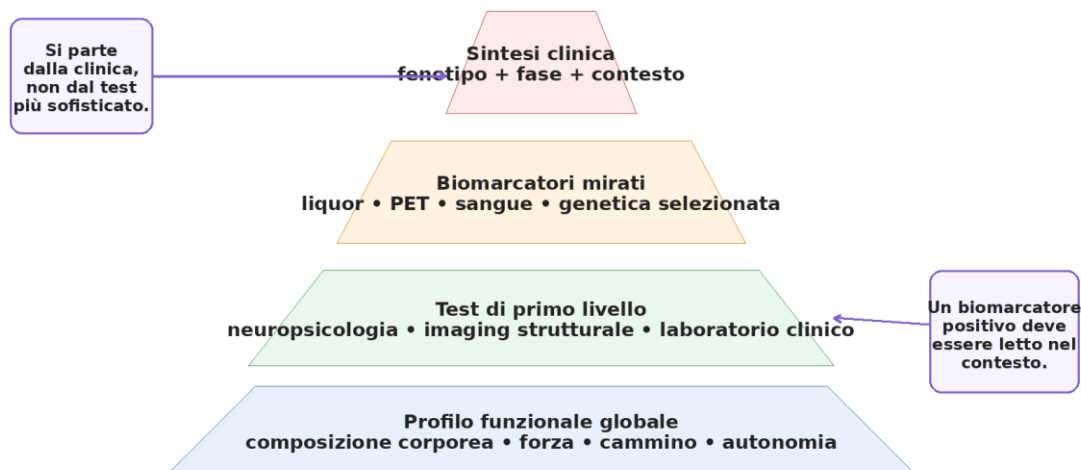
Tabella di orientamento dei biomarcatori

La tabella seguente sintetizza il significato dei principali biomarcatori citati nel capitolo. Il loro valore dipende sempre dal contesto clinico, dalla probabilità pre-test e dalla domanda clinica alla quale si sta cercando di rispondere.

Biomarcatore o metodica	Che cosa descrive soprattutto	Utilità clinica principale	Limiti interpretativi
Aβ42/Aβ40 nel liquor cerebrospinale	Patologia amiloide	Supporto alla diagnosi biologica di Alzheimer	Non misura da solo gravità clinica o velocità di progressione
p-tau nel liquor o nel plasma	Patologia tau associata ad Alzheimer	Aumenta specificità per processo Alzheimer	Va integrata con sintomi, età e altri esami
NfL, neurofilament light chain	Danno assonale	Indica attività di danno in diverse neurodegenerazioni	Non identifica da solo la causa del danno
GFAP, proteina fibrillare acida gliale	Attivazione astrocitaria e risposta gliale	Informazione complementare sul terreno neurogliale	Specificità limitata se usata isolatamente
PET amiloide	Deposito amiloide cerebrale	Conferma o esclude patologia amiloide in casi selezionati	Può essere positiva prima dei sintomi e non equivale a demenza
PET tau	Distribuzione della tau patologica	Correlazione anatomica con il processo neurodegenerativo	Disponibilità limitata e interpretazione specialistica
FDG-PET	Metabolismo glucidico regionale	Mostra pattern funzionali compatibili con specifici fenotipi	Non identifica direttamente la proteina patologica
DaT-SPECT	Integrità presinaptica dopaminergica	Supporto nei parkinsonismi con dubbio diagnostico	Non distingue perfettamente tutte le sinucleinopatie
MRI cerebrale	Struttura, atrofia, sostanza bianca, vasi	Esclude alternative e definisce pattern anatomici	Può essere normale nelle fasi iniziali
Seed amplification per alfa-sinucleina	Sinucleinopatia biologica	Supporto emergente per Parkinson e demenza a corpi di Lewy	Tecnica specialistica ancora in evoluzione

Una piramide diagnostica per non perdere il contesto

Piramide diagnostica della neurodegenerazione



Piramide diagnostica della neurodegenerazione.

Una diagnosi ordinata può essere immaginata come una piramide. Alla base rimangono storia clinica, esame neurologico e traiettoria nel tempo. Il secondo livello comprende funzione cognitiva, motoria, autonoma e sensoriale. Il terzo livello utilizza imaging strutturale e laboratorio per identificare danno e diagnosi alternative. Soltanto dopo diventano realmente informativi i biomarcatori molecolari e genetici più specifici.

Questa gerarchia evita l'errore di partire dal test più sofisticato e cercare successivamente una spiegazione clinica. Un biomarcatore positivo deve sempre essere ricondotto al fenotipo e alla domanda che ha motivato l'esame.

Anche composizione corporea, forza, velocità del cammino e capacità cardiorespiratoria possono contribuire al profilo complessivo. BIA e altre misure della composizione corporea non diagnosticano una neurodegenerazione ma aiutano a quantificare massa muscolare, idratazione e riserva periferica che possono modificare prognosi funzionale e tolleranza agli interventi.

Sensori possono misurare marcia, voce, tremore, sonno e attività quotidiana. Il vantaggio principale consiste nella possibilità di osservare la persona nel proprio ambiente e per periodi prolungati.

La sfida riguarda standardizzazione, privacy, qualità degli algoritmi e capacità di trasformare un cambiamento statistico in un'informazione clinicamente utile.

Genetica

Il test genetico può identificare una mutazione causale oppure una variante di rischio. APOE non costituisce una diagnosi di Alzheimer mentre SOD1 oppure HTT possono assumere significati molto differenti.

Il counseling risulta essenziale quando il risultato possiede implicazioni per familiari asintomatici.

Biomarcatori discordanti

Una persona può presentare amiloide positiva ma funzione relativamente conservata oppure un deterioramento importante con biomarcatori di una specifica patologia negativi. Queste discordanze richiedono un ragionamento invece che un'interpretazione automatica.

Comorbidità, fase della malattia, limiti del metodo e patologie miste possono spiegare il quadro.

Fermati un attimo

Un biomarcatore positivo non coincide con una malattia clinicamente manifesta. Una risonanza alterata non spiega automaticamente ogni sintomo e un test cognitivo ridotto non identifica da solo la causa.

Take home message

La diagnostica moderna integra clinica, imaging, biomarcatori molecolari, laboratorio e traiettoria nel tempo. Il test migliore è quello che risponde a una domanda concreta e modifica la gestione.

Messaggi chiave

- Patologia, danno e funzione rappresentano livelli differenti.
- La probabilità pre-test modifica il significato di ogni risultato.
- MRI, PET e biomarcatori ematici rispondono a domande diverse.
- NfL indica soprattutto danno assonale.
- Biomarcatore e diagnosi non sono sinonimi.

Capitolo 28

Nutrizione e neurodegenerazione: alimentare il cervello senza ridurre tutto al cibo

Energia continua e stabilità metabolica

Il cervello necessita di una disponibilità energetica continua. La glicemia deve rimanere compatibile con il fabbisogno e la cellula deve possedere mitocondri capaci di utilizzare i substrati.

La nutrizione influenza quindi la neurodegenerazione soprattutto attraverso metabolismo, vasi, membrane, micronutrienti, microbiota e conservazione della massa muscolare.

Iperglicemia e ipoglicemia

Una glicemia persistentemente elevata favorisce glicazione, disfunzione endoteliale e stress metabolico. Un'ipoglicemia significativa può invece compromettere direttamente la funzione cerebrale.

L'obiettivo non consiste nel ridurre il glucosio al minimo possibile ma nel mantenere una regolazione stabile e coerente con la fisiologia del soggetto.

Qualità dei carboidrati

La risposta a un alimento dipende da struttura, quantità di fibre, trasformazione, associazione con grassi e proteine e sensibilità insulinica individuale.

Una bevanda zuccherata produce un effetto differente rispetto a un alimento amidaceo inserito in un pasto completo. La categoria "carboidrati" comprende quindi stimoli metabolicamente molto diversi.

Fibre e microbiota

Le fibre rallentano in alcuni casi l'assorbimento e forniscono substrati fermentabili al microbiota. La fermentazione produce acidi grassi a corta catena che influenzano barriera intestinale e immunità.

La tolleranza deve però essere personalizzata perché disturbi gastrointestinali possono richiedere quantità e tipi differenti.

Proteine e muscolo

Gli aminoacidi servono alla sintesi di proteine, enzimi e neurotrasmettitori. Nell'anziano l'apporto proteico assume particolare importanza per contrastare sarcopenia e perdita di autonomia.

Una riduzione eccessiva delle proteine può quindi compromettere indirettamente la salute neurologica attraverso il muscolo.

Distribuzione proteica

La risposta anabolica può essere favorita da una distribuzione adeguata dei pasti proteici. Età massa muscolare e attività fisica modificano la quantità realmente necessaria.

Il fabbisogno non deve essere stabilito soltanto attraverso il peso totale perché composizione corporea e funzione renale cambiano il contesto.

Parkinson e levodopa

La levodopa condivide sistemi di trasporto con alcuni aminoacidi neutri. In soggetti con fluttuazioni, pasti molto ricchi di proteine possono interferire con assorbimento oppure trasporto.

La soluzione non consiste necessariamente nel ridurre la quota proteica giornaliera. Una diversa distribuzione temporale può preservare il muscolo senza compromettere la risposta farmacologica.

Grassi e membrane

Fosfolipidi, colesterolo e acidi grassi costituiscono membrane e mielina. La qualità dei grassi alimentari influenza metabolismo sistemico e disponibilità di specifici acidi grassi.

Il rapporto tra nutrizione lipidica e cervello deve essere letto attraverso struttura e salute vascolare insieme.

Omega-3

Il DHA rappresenta un componente strutturale particolarmente importante delle membrane neuronali e retiniche mentre EPA e DHA possono essere convertiti in mediatori lipidici coinvolti nella risoluzione dell'infiammazione. Le due molecole non sono però intercambiabili in ogni obiettivo: il DHA possiede un ruolo strutturale particolarmente rilevante nel sistema nervoso e nella retina mentre l'EPA è stato studiato soprattutto in specifici contesti cardiovascolari e metabolici.

Una disponibilità adeguata durante l'arco della vita possiede una chiara logica fisiologica, ma la supplementazione non deve essere trasformata in una terapia universale della neurodegenerazione. Nel declino cognitivo correlato all'età sono stati osservati segnali favorevoli con 900 mg/die di DHA, mentre nell'Alzheimer lieve-moderato 2 g/die di DHA per 18 mesi non hanno rallentato in modo significativo il declino clinico complessivo. Il momento biologico, il fenotipo, lo stato nutrizionale e l'obiettivo devono quindi essere considerati insieme alla dose.

Modello mediterraneo

Un modello ricco di vegetali, legumi, pesce, olio extravergine, frutta a guscio e alimenti poco trasformati sostiene contemporaneamente metabolismo, vasi, fibre e micronutrienti.

Il beneficio non dipende da un singolo alimento. La combinazione e la sostituzione di alimenti meno favorevoli assumono maggiore importanza.

Modello MIND

La dieta MIND combina elementi mediterranei e DASH con particolare attenzione alla salute cognitiva. Le associazioni osservate risultano interessanti ma il modello non rappresenta una terapia specifica dell'Alzheimer.

Il valore principale consiste nell'organizzazione complessiva della dieta.

Polifenoli

Polifenoli di vegetali, tè, frutti di bosco e olio possono interagire con vie di segnalazione e microbiota. Le concentrazioni raggiunte spesso non permettono di considerarli semplicemente scavenger diretti.

Il loro effetto deriva probabilmente soprattutto dalla modulazione di segnali endogeni e dalla ripetizione dell'esposizione.

Micronutrienti

B12, folati, vitamina D magnesio, ferro, rame e altri micronutrienti devono essere adeguati. Una carenza può compromettere direttamente la funzione neurologica oppure sistemica.

L'adeguatezza non deve però essere confusa con l'assunzione cronica di alte dosi. Il margine utile varia tra i nutrienti.

Composizione corporea

Due persone con lo stesso BMI possono avere quantità molto differenti di muscolo e grasso viscerale. La composizione corporea modifica sensibilità insulinica, fabbisogno e rischio di malnutrizione.

La nutrizione deve quindi essere personalizzata sulla struttura reale invece che su categorie generiche.

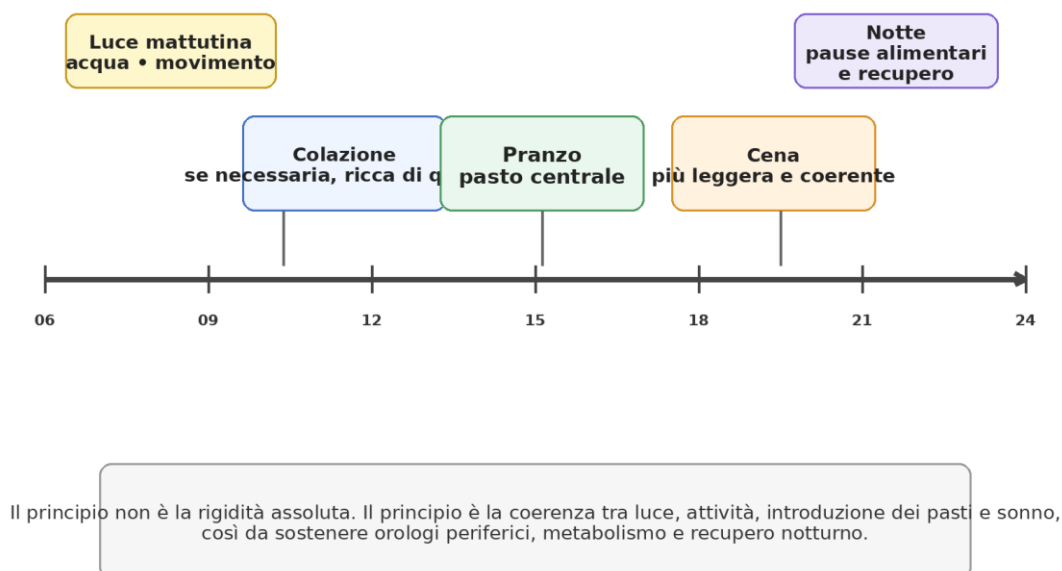
Malnutrizione nell'anziano

Diete troppo restrittive possono diventare pericolose nell'età avanzata. Perdita di peso, sarcopenia e riduzione dell'appetito possono consumare rapidamente la riserva.

La priorità può quindi cambiare dalla riduzione del grasso viscerale alla protezione della massa magra.

Digiuno e crononutrizione

Crononutrizione: quando mangiare conta



Crononutrizione: quando mangiare conta.

Una pausa alimentare notturna coerente con il sonno può sostenere la distinzione tra fase nutritiva e fase di recupero. Pasti molto tardivi possono invece creare segnali metabolici discordanti.

Il digiuno prolungato non è appropriato per tutti. Età, terapia ipoglicemizzante, peso e massa muscolare devono guidare la scelta.

Chetosi e MCT

Corpi chetonici possono essere utilizzati dal cervello e il loro metabolismo ha prodotto interesse nell'Alzheimer. Diete chetogeniche e MCT possono aumentare la disponibilità di questi substrati.

Il razionale biochimico non equivale a un'efficacia clinica universale. La restrizione deve inoltre preservare fibre, proteine e micronutrienti.

Idratazione, disfagia e vita reale

Disidratazione può peggiorare pressione e cognizione soprattutto nell'anziano. Parkinson, SLA e altre patologie possono inoltre rendere difficile deglutire oppure preparare il pasto.

La migliore dieta teorica non possiede valore se la persona non riesce a mangiarla in sicurezza e con sufficiente continuità.

Sostenibilità

Distribuzione dei pasti e coerenza circadiana

La distribuzione giornaliera dell'energia merita la stessa attenzione della qualità degli alimenti. Il vecchio principio della colazione “da Re”, del pranzo “da Principe” e della cena “da Povero” possiede un'intuizione coerente con la cronobiologia quando viene interpretato senza rigidità: la fase attiva della giornata tollera generalmente meglio una quota maggiore di energia mentre la notte dovrebbe rimanere una fase prevalentemente di digiuno e recupero.

Una colazione completa può includere una quota proteica adeguata, una fonte di carboidrati poco raffinati, grassi di buona qualità e componenti vegetali. Il pranzo può rappresentare il pasto più completo mentre la cena dovrebbe risultare nutriente ma più semplice e non eccessivamente tardiva. Età, attività fisica, terapia e risposta metabolica individuale possono naturalmente richiedere adattamenti.

La crononutrizione non deve quindi diventare una nuova rigidità dietetica. Il principio fondamentale consiste nel rendere coerenti luce, movimento, introduzione di nutrienti e sonno affinché l'organismo riceva segnali temporali concordanti.

Preferenze, cultura, possibilità economiche e supporto familiare influenzano l'aderenza. Un modello sufficientemente buono e mantenibile produce più valore di una dieta perfetta seguita per poche settimane.

Il pasto conserva inoltre una dimensione sociale e di piacere che deve essere protetta quando possibile.

Fermati un attimo

Una dieta “per il cervello” non dovrebbe essere costruita pensando soltanto al cervello. Il neurone dipende da vasi, fegato, intestino e muscolo e la nutrizione deve sostenere l'intero sistema.

Take home message

La nutrizione influenza la neurodegenerazione soprattutto attraverso metabolismo, vasi, membrane, microbiota e massa muscolare. Il modello complessivo e la personalizzazione contano più del singolo alimento.

Messaggi chiave

- Stabilità metabolica conta più del minimo valore glicemico.
- Proteine e muscolo sono centrali nell'anziano.
- EPA e DHA possiedono funzioni strutturali e di segnalazione, ma dose ed evidenze cambiano in relazione all'obiettivo clinico.
- Modelli mediterraneo e MIND offrono riferimenti utili.
- Digiuno e chetosi devono essere personalizzati.

Capitolo 29

Nutraceutica e neurodegenerazione: tra razionale biologico ed evidenze cliniche

Tre livelli differenti

La nutraceutica deve distinguere la correzione di una carenza, il supporto di una funzione e il trattamento di una malattia. Questi obiettivi richiedono livelli di evidenza differenti.

Una carenza di B12 documentata possiede un'indicazione chiara. L'uso di una molecola perché mostra un meccanismo interessante in vitro rappresenta una situazione molto diversa.

Dose ottimale

Molte sostanze mostrano curve dose-risposta non lineari. Una quantità insufficiente può limitare la funzione mentre una quantità eccessiva può produrre effetti indesiderati.

La fisiologia funziona entro intervalli. La nutraceutica dovrebbe quindi cercare la dose coerente con obiettivo, età, composizione corporea e funzione d'organo.

Biodisponibilità e barriera

La quantità ingerita non coincide con la concentrazione cerebrale. Assorbimento intestinale, metabolismo epatico e barriera ematoencefalica modificano profondamente l'esposizione.

Un effetto osservato in coltura a concentrazioni elevate può quindi non essere riproducibile per via orale nell'uomo.

Vitamine del gruppo B

Tiamina, B6, folati e B12 partecipano a metabolismo energetico, neurotrasmettitori e metilazione. Una carenza può produrre manifestazioni neurologiche importanti.

Alte dosi non rappresentano però una garanzia di maggiore funzione. Un'esposizione cronica eccessiva ad alcune forme di B6 può a esempio favorire neuropatia.

Vitamina D

La vitamina D agisce attraverso un recettore nucleare ed esercita effetti su numerosi tessuti. Valori bassi sono frequenti e la correzione di una reale insufficienza possiede una logica chiara.

Le associazioni osservazionali con malattie neurologiche non dimostrano però che alte dosi prevengano oppure trattino direttamente la neurodegenerazione.

Vitamine C ed E

Vitamina C ed E partecipano alla rete redox. La vitamina E protegge soprattutto le membrane lipidiche mentre la vitamina C opera negli ambienti acquosi e contribuisce alla rigenerazione.

La rete antiossidante deve rimanere coordinata e un'eccessiva soppressione dei segnali ossidativi può interferire con adattamenti ormetici.

Coenzima Q10

CoQ10 partecipa alla catena respiratoria e possiede proprietà redox. Il razionale mitocondriale ha portato a studiarlo in diverse neurodegenerazioni.

Una disfunzione mitocondriale non equivale però automaticamente a una carenza di CoQ10. Il beneficio dipende dal fatto che quella molecola rappresenti realmente un fattore limitante.

Creatina

La creatina partecipa al sistema fosfocreatina-creatina chinasi e permette di tamponare rapidamente la disponibilità energetica. Il sistema è presente nel muscolo e anche nel cervello.

Il beneficio più solido riguarda spesso il supporto muscolare associato ad allenamento. Migliorare forza e autonomia può possedere un importante valore neurologico indiretto.

Acetil-L-carnitina e R-ALA

Acetil-L-carnitina partecipa al metabolismo energetico e possiede caratteristiche che ne permettono l'accesso al sistema nervoso. L'acido alfa-lipoico funziona come cofattore mitocondriale e interagisce con sistemi redox.

Entrambe presentano un razionale interessante ma non devono essere presentate come terapie causali universali delle neurodegenerazioni.

NAD+ e precursori

NAD+ partecipa alle reazioni redox e costituisce un substrato per diversi enzimi regolatori. Nicotinamide riboside (NR) e altri precursori cercano di aumentare la disponibilità di NAD+.

La rete comprende sintesi, consumo, compartimenti e riciclo. Aumentare un precursore non ricrea automaticamente una cellula giovane.

PQQ, pirrolochinolina chinone

Il pirrolochinolina chinone (PQQ) viene studiato per possibili effetti sulla segnalazione redox e sulle vie associate alla biogenesi mitocondriale. I dati clinici neurologici rimangono limitati.

Il composto rappresenta un esempio di molecola con razionale sperimentale interessante ma evidenze umane ancora insufficienti per un ruolo terapeutico specifico.

Omega-3

EPA e DHA possiedono funzioni strutturali e di segnalazione e possono generare mediatori pro-risolutivi. La qualità del prodotto deve considerare la quantità reale di EPA e DHA, la forma chimica, la stabilità ossidativa e la protezione dalla perossidazione. La dicitura generica "olio di pesce" non identifica quindi una dose biologicamente definita.

La fase della malattia e l'obiettivo modificano il significato dell'intervento. Nel declino cognitivo correlato all'età 900 mg/die di DHA hanno prodotto miglioramenti in alcuni test, mentre nell'Alzheimer lieve-moderato 2 g/die di DHA non hanno modificato significativamente il declino globale. In ambito cardiovascolare 4 g/die di icosapent etile, una formulazione prescrittiva di EPA puro, hanno ridotto gli eventi in una popolazione selezionata ad alto rischio; una diversa formulazione contenente EPA+DHA alla stessa dose non ha invece ridotto gli eventi nello studio STRENGTH. Questi risultati mostrano che quantità, formulazione, popolazione e obiettivo non possono essere considerati equivalenti.

La tabella seguente riassume alcune dosi utilizzate negli studi clinici e il loro significato. Le quantità riportate descrivono protocolli di ricerca o formulazioni specifiche e non costituiscono una prescrizione valida per ogni persona.

Obiettivo	Dose/formulazione studiata	Interpretazione
Ipertrigliceridemia	Omega-3 prescrittivi: circa 4 g/die	Dose farmacologica utilizzata per ridurre i trigliceridi; non equivale a una generica integrazione alimentare.
Riduzione del rischio cardiovascolare in soggetti selezionati	Icosapent etile (EPA puro) 4 g/die	REDUCE-IT ha documentato una riduzione degli eventi in pazienti selezionati già trattati con statine e con trigliceridi elevati.
Prevenzione cardiovascolare con EPA+DHA ad alte dosi	EPA+DHA 4 g/die	STRENGTH non ha mostrato riduzione degli eventi cardiovascolari; la formulazione non è equivalente a EPA puro.
Declino cognitivo correlato all'età / forme molto iniziali	DHA circa 0,8-0,9 g/die in alcuni RCT	Sono stati osservati segnali favorevoli in alcuni test cognitivi, ma non esiste una dose terapeutica universale.
Alzheimer lieve-moderato	DHA 2 g/die per 18 mesi	Non ha rallentato in modo significativo il declino cognitivo e funzionale complessivo nel trial ADCS.
Retina / degenerazione maculare correlata all'età	AREDS2: DHA 350 mg + EPA 650 mg/die	L'aggiunta alla formulazione AREDS non ha ridotto significativamente la progressione verso AMD avanzata.
Nervo ottico / glaucoma	DHA circa 1 g/die, talvolta con EPA e citicolina	Evidenze preliminari; non è definita una dose terapeutica standard e il DHA non sostituisce le terapie validate.

Nota di sicurezza. Dosi elevate di omega-3, soprattutto intorno a 4 g/die, appartengono a un contesto farmacologico o clinico e richiedono valutazione individuale. Negli studi ad alte dosi è stato osservato anche un aumento della fibrillazione atriale in alcune popolazioni. La presenza di terapia anticoagulante, antiaggregante o di aritmie richiede particolare attenzione.

Citicolina, colina e uridina

Citicolina fornisce precursori per fosfatidilcolina e sistemi colinergici. Colina partecipa anche alla sintesi di acetilcolina e alla metilazione mentre uridina contribuisce al metabolismo dei nucleotidi e dei fosfolipidi.

Il razionale riguarda soprattutto membrane e sinapsi. La disponibilità dei precursori non garantisce però automaticamente la ricostruzione della rete.

N-acetilcisteina (NAC) e glutathione

N-acetilcisteina fornisce cisteina e può contribuire alla sintesi di glutathione. Il glutathione deve però essere prodotto, ossidato e rigenerato attraverso una rete che utilizza NADPH ed enzimi specifici.

Aumentare un precursore può risultare utile quando esso è limitante ma non sostituisce l'intero sistema redox.

Polifenoli, EGCG, curcumina e resveratrolo

Molti polifenoli modulano vie come Nrf2, NF-κB, fattore di trascrizione centrale nella risposta infiammatoria, e AMPK. Gli effetti in vitro risultano spesso molto ampi ma la biodisponibilità limita la traslazione.

Formulazioni che aumentano l'assorbimento modificano anche l'esposizione e quindi sicurezza e interazioni. Il fascino del meccanismo non deve sostituire il dato clinico.

Sulforafano

Il sulforafano può attivare Nrf2 e aumentare l'espressione di sistemi citoprotettivi. Il principio risulta interessante perché stimola una risposta endogena invece di agire soltanto come scavenger.

Le evidenze specifiche nelle neurodegenerazioni devono però essere distinte dai dati sperimentali generali.

Melatonina

La melatonina rappresenta soprattutto un segnale circadiano e cronobiotico. La molecola possiede però anche proprietà antiossidanti, soprattutto a dosi più alte, e può interagire con sistemi redox e mitocondriali. Il timing dell'assunzione possiede comunque un'importanza fondamentale.

Assumere melatonina senza correggere luce serale e ritmo sonno-veglia può ridurre la coerenza dell'intervento. Anche quando viene considerata per il suo potenziale antiossidante, la molecola deve essere inserita in una strategia che tenga conto di dose, orario di assunzione e contesto clinico.

Magnesio, zinco, rame e selenio

Magnesio partecipa all'ATP e all'eccitabilità mentre zinco, rame e selenio funzionano in molte vie enzimatiche. La supplementazione deve rispettare equilibrio e funzione renale.

Un eccesso di zinco può favorire carenza di rame mentre selenio possiede un intervallo relativamente stretto tra adeguatezza ed eccesso.

Palmitoiletanolamide (PEA) e taurina

Palmitoiletanolamide è un lipide endogeno studiato per modulazione di dolore e infiammazione. Taurina partecipa a osmoregolazione, membrane e gestione del calcio.

Il razionale neurologico non deve essere confuso con la dimostrazione di una capacità di arrestare una proteinopatia.

Probiotici e prebiotici

L'effetto di un probiotico dipende dal ceppo e non può essere attribuito genericamente alla specie. Prebiotici modificano l'ecosistema attraverso la disponibilità di substrati.

Non esiste un protocollo universale per la neurodegenerazione e la dieta abituale rimane uno dei principali modulatori del microbiota.

Interazioni e stack

Numerosi nutraceutici possono interagire con anticoagulanti, antiaggreganti, antipertensivi e altri farmaci. Minerali e fibre possono inoltre modificare l'assorbimento.

Uno stack molto complesso aumenta il rischio di sovrapposizioni e rende difficile capire quale intervento produca il risultato. Una strategia razionale dovrebbe introdurre pochi interventi con obiettivi definiti.

Monitoraggio e sospensione

Una gerarchia pratica della nutraceutica

La nutraceutica può essere organizzata secondo una gerarchia semplice. Il primo livello corregge carenze o insufficienze documentate. Il secondo livello sostiene una funzione chiaramente vulnerabile, come massa muscolare, disponibilità di specifici acidi grassi oppure metabolismo energetico in un contesto selezionato. Il terzo livello comprende molecole con razionale interessante ma evidenze cliniche ancora limitate.

Questa gerarchia impedisce che un intervento sperimentale riceva più attenzione di una carenza di vitamina B12, di un'insufficiente introduzione proteica oppure di un sonno gravemente alterato. L'ordine delle priorità è parte della terapia.

Un protocollo personalizzato deve inoltre definire dose, forma chimica, timing, interazioni e durata. La rivalutazione periodica permette di eliminare prodotti non più necessari e riduce il rischio che lo stack cresca nel tempo senza una reale verifica di utilità.

Ogni molecola dovrebbe essere associata a un obiettivo misurabile. Sintomi, laboratorio, sonno, pressione oppure funzione possono diventare endpoint.

La rivalutazione deve includere anche la possibilità di ridurre oppure sospendere ciò che non offre un beneficio evidente. La nutraceutica non dovrebbe crescere indefinitamente per semplice accumulo.

Fermati un attimo

Una molecola può possedere un meccanismo biochimico impeccabile e non produrre comunque un beneficio clinico significativo. Tra il meccanismo e la persona esistono dose, assorbimento, barriera, metabolismo, fase della malattia e interazioni.

Take home message

La nutraceutica acquista valore quando corregge carenze oppure sostiene nodi realmente limitanti con dose, timing e monitoraggio definiti. Il razionale biologico deve rimanere distinto dall'evidenza clinica.

Messaggi chiave

- Correggere una carenza e cercare neuroprotezione sono obiettivi differenti.
- Dose maggiore non significa automaticamente beneficio maggiore.
- Biodisponibilità e accesso cerebrale contano.
- Gli stack complessi aumentano interazioni e riducono leggibilità.
- Ogni intervento dovrebbe avere un obiettivo verificabile.

Capitolo 30

Terapia farmacologica delle neurodegenerazioni

Sintomo e malattia

La terapia farmacologica deve distinguere farmaci sintomatici e terapie che modificano direttamente un processo patologico. Un miglioramento della funzione non dimostra automaticamente un rallentamento della degenerazione.

Il principio opposto è altrettanto importante: una terapia può rallentare un processo senza restituire le funzioni già perse.

Fase della malattia

La quantità di rete ancora presente modifica il possibile beneficio. Un intervento diretto contro una proteinopatia possiede maggiore possibilità di preservare funzione quando molte sinapsi e neuroni risultano ancora vitali.

La diagnosi precoce acquista quindi un valore terapeutico soltanto quando permette di agire durante una fase realmente modificabile.

Inibitori dell'acetilcolinesterasi

Donepezil, rivastigmina e galantamina riducono la degradazione dell'acetilcolina e possono migliorare oppure stabilizzare temporaneamente alcune funzioni nell'Alzheimer.

L'effetto rimane prevalentemente sintomatico. Nausea, diarrea, perdita di appetito e bradicardia richiedono attenzione soprattutto nell'anziano fragile.

Memantina

Memantina modula i recettori NMDA e cerca di ridurre un'attivazione glutammatergica patologicamente persistente senza bloccare la normale trasmissione.

Il farmaco viene utilizzato soprattutto nelle fasi moderate e avanzate dell'Alzheimer e non elimina direttamente amiloide oppure tau.

Anticorpi anti-amiloide

Anticorpi monoclonali diretti contro forme aggregate della beta-amiloide hanno introdotto una terapia biologicamente mirata nelle fasi iniziali dell'Alzheimer. Essi possono ridurre il carico amiloide e rallentare in media la progressione in soggetti selezionati.

Il beneficio clinico risulta più contenuto rispetto alla modificazione del biomarcatore. Questa differenza mostra che amiloide rappresenta un nodo importante ma non l'intera malattia.

ARIA

Le terapie anti-amiloide possono provocare amyloid-related imaging abnormalities con edema oppure microemorragie. Il rischio richiede una selezione accurata e monitoraggi di risonanza.

APOE4 e reperti compatibili con angiopatia amiloide possono influenzare il profilo di rischio. La terapia deve quindi essere considerata insieme al sistema di sorveglianza.

Levodopa

Levodopa attraversa la barriera ematoencefalica e viene convertita in dopamina. Essa rappresenta il trattamento sintomatico più efficace per molti sintomi motori del Parkinson.

Con la progressione la capacità di tamponare le oscillazioni diminuisce e possono comparire periodi OFF e discinesie. Formulazioni e timing cercano di rendere più stabile la stimolazione dopaminergica.

Agonisti dopaminergici

Pramipexolo, ropinirolo, rotigotina e altri agonisti stimolano direttamente recettori dopaminergici. Possono essere utilizzati in differenti fasi oppure associati alla levodopa.

La dopamina regola però anche ricompensa e comportamento. Disturbi del controllo degli impulsi possono quindi comparire in alcuni soggetti e devono essere monitorati.

MAO-B e COMT: enzimi del metabolismo delle catecolamine

Gli inibitori MAO-B riducono una via di degradazione della dopamina mentre gli inibitori COMT prolungano la disponibilità della levodopa.

Questi farmaci mostrano come la stessa funzione dopaminergica possa essere modulata attraverso produzione, recettore oppure metabolismo.

Sintomi non motori del Parkinson

Depressione, disturbi del sonno, ipotensione ortostatica, stipsi e psicosi possono richiedere trattamenti specifici. La scelta deve considerare possibili effetti sulla funzione motoria.

Alcuni antipsicotici possono peggiorare il parkinsonismo e la demenza a corpi di Lewy può mostrare particolare sensibilità.

Riluzolo ed edaravone

Riluzolo viene utilizzato nella SLA e modifica modestamente la traiettoria della malattia senza recuperare la forza già persa. Edaravone è stato sviluppato con un razionale legato allo stress ossidativo.

Questi farmaci mostrano la differenza tra rallentare un processo e restituire la funzione.

Oligonucleotidi antisense

Terapie antisense permettono di ridurre la produzione di una proteina bersaglio attraverso l'interazione con RNA specifici. Tofersen rappresenta un esempio di approccio rivolto alla SLA associata a mutazioni SOD1.

La diagnosi genetica può quindi diventare direttamente terapeutica e trasformare la classificazione della malattia.

Huntington

Tetrabenazina e deutetabenazina riducono la disponibilità vescicolare delle monoamine e possono attenuare la corea. Sintomi psichiatrici richiedono una gestione autonoma.

Le strategie rivolte direttamente alla huntingtina patologica rappresentano un importante obiettivo di ricerca perché la causa genetica è definita.

Demenze frontotemporali e parkinsonismi atipici

Le principali forme frontotemporali non dispongono di una terapia modificante consolidata e la gestione rimane soprattutto sintomatica. Nell'atrofia multisistemica e nelle taupatie la risposta dopaminergica risulta spesso più limitata rispetto al Parkinson.

Riabilitazione, gestione autonoma e sicurezza assumono quindi un peso maggiore.

Neuroinfiammazione e autofagia come bersagli

Spegnere indiscriminatamente la microglia oppure aumentare semplicemente il numero di autofagosomi non garantisce un beneficio. Le vie possiedono funzioni fisiologiche e devono essere modulate nella fase appropriata.

La farmacologia di sistemi complessi richiede una conoscenza della dinamica e non soltanto del nome del bersaglio.

Biomarcatori ed endpoint clinici

Un farmaco può ridurre una proteina oppure un segnale PET senza produrre un beneficio equivalente su autonomia e qualità di vita. Gli endpoint biologici dimostrano che il bersaglio viene raggiunto ma non sostituiscono quelli clinici.

La terapia deve quindi essere valutata attraverso entrambi i livelli.

Polifarmacoterapia

Sedativi, anticolinergici, antipertensivi e altri farmaci possono influenzare cognizione, equilibrio e pressione. La somma degli effetti diventa particolarmente importante nell'anziano.

Il carico anticolinergico e il rischio di ipotensione ortostatica devono essere rivalutati periodicamente.

Deprescrizione

Sospendere un farmaco non più necessario può migliorare attenzione, equilibrio oppure funzione generale. Deprescrivere non significa rifiutare la farmacologia ma mantenere soltanto ciò che conserva un rapporto beneficio-rischio favorevole.

La revisione periodica rappresenta quindi una vera componente terapeutica.

Medicina di precisione

La farmacologia futura tenderà a scegliere il trattamento in base a bersaglio molecolare, biomarcatori e fase. La stessa diagnosi clinica potrà quindi generare terapie differenti.

Genetica e diagnostica biologica stanno trasformando progressivamente la neurologia da classificazione per sintomi a classificazione per meccanismi.

Fermati un attimo

Un farmaco può essere efficace senza guarire e può essere biologicamente attivo senza produrre un grande miglioramento clinico. La domanda corretta deve sempre specificare quale processo modifica e quale beneficio funzionale produce.

Take home message

La terapia farmacologica comprende interventi sintomatici e strategie modificanti la malattia. Il valore dipende dal bersaglio, dalla fase, dalla selezione del soggetto e dal monitoraggio.

Messaggi chiave

- Migliorare i sintomi non significa necessariamente arrestare la degenerazione.
- Ridurre un biomcatore non equivale automaticamente a recuperare funzione.
- Levodopa rimane centrale nel Parkinson.
- Terapie molecolari richiedono diagnosi biologica e genetica più precisa.
- Deprescrizione e revisione della polifarmacoterapia fanno parte della terapia.

Capitolo 31

Stimolazione fisica, cognitiva e sensoriale

Il cervello cambia con l'esperienza

Il cervello modifica continuamente le proprie reti in relazione agli stimoli ricevuti. Movimento, apprendimento, linguaggio, relazioni, musica, vista e udito generano richieste che obbligano il sistema nervoso ad adattarsi.

La neuroplasticità non scompare con l'età e rimane presente anche in molte fasi delle malattie neurodegenerative. La sua entità può ridursi ma il principio dell'adattamento continua a funzionare finché esiste una rete capace di modificarsi.

Uso e mantenimento

Una funzione utilizzata regolarmente riceve stimoli che ne sostengono l'organizzazione. Una funzione poco utilizzata tende a ricevere meno richieste adattative.

Questo principio non significa che ogni abilità venga persa semplicemente perché non viene esercitata. Significa però che l'utilizzo rappresenta uno dei segnali che aiutano a mantenere efficienza e accessibilità delle reti.

Novità e difficoltà

Un compito perfettamente conosciuto produce una richiesta adattativa minore rispetto a un compito che impone una nuova strategia. La difficoltà deve però essere proporzionata alla capacità.

Uno stimolo troppo semplice produce poco adattamento mentre uno troppo complesso genera frustrazione e affaticamento. L'allenamento cognitivo segue quindi lo stesso principio della progressione fisica.

Errore e apprendimento

Il cervello confronta continuamente previsione e risultato. La differenza genera un segnale di errore che permette di correggere il comportamento.

Un ambiente nel quale ogni errore viene impedito riduce anche la possibilità di apprendere. La riabilitazione deve però mantenere l'errore entro un livello sicuro e utile.

Memoria e strategie

La memoria migliora quando l'informazione possiede significato e viene collegata a conoscenze già presenti. Associazioni, immagini e contesti aumentano il numero di percorsi disponibili per il recupero.

Agenda, promemoria e dispositivi digitali possono inoltre compensare un deficit. Utilizzare strumenti esterni non rappresenta una sconfitta ma una strategia per preservare autonomia.

Funzioni esecutive

Pianificare, stabilire priorità, controllare errori e cambiare strategia dipende dalle funzioni esecutive. Queste capacità possono ridursi in demenze frontali e vascolari ma anche in altre condizioni.

Suddividere un compito complesso in passaggi più semplici permette di utilizzare capacità residue senza sovraccaricare la rete.

Linguaggio e conversazione

Conversazione, lettura e narrazione coinvolgono memoria, linguaggio, attenzione e comprensione sociale. Una persona con difficoltà nel recuperare parole può beneficiare di un interlocutore che le concede tempo.

Completare sempre le frasi al posto del soggetto rende la comunicazione più rapida ma riduce le occasioni di utilizzare le reti residue.

Riserva cognitiva

Istruzione, professione, attività manuali, relazioni e apprendimento contribuiscono alla riserva. La quantità di anni di scuola rappresenta soltanto uno dei possibili indicatori.

Una vita ricca di problemi da risolvere e abilità pratiche può costruire una riserva significativa anche senza una lunga istruzione formale.

Movimento e cognizione

Attività che richiedono contemporaneamente movimento e decisione coinvolgono più sistemi. Il dual task, la danza e alcune attività coordinative rappresentano esempi di integrazione.

La sicurezza deve guidare la progressione. Un compito cognitivo aggiuntivo non deve aumentare eccessivamente il rischio di caduta.

Udito

Una perdita uditiva rende il segnale più difficile da decodificare e aumenta il carico cognitivo necessario per comprendere il linguaggio. La persona può inoltre ridurre le interazioni perché comunicare diventa faticoso.

La correzione uditiva mantiene quindi aperto un importante canale di stimolazione e può ridurre isolamento e sovraccarico.

Vista

La vista sostiene lettura, orientamento e movimento. Una riduzione visiva può favorire sedentarietà e paura di cadere.

Correzione ottica, trattamento delle patologie oculari e buona illuminazione diventano quindi parte della protezione funzionale.

Propriocezione e vestibolo

Muscoli, tendini e articolazioni inviano continuamente informazioni sulla posizione del corpo. Il sistema vestibolare rileva accelerazioni e movimenti della testa.

Equilibrio e orientamento emergono dall'integrazione tra queste informazioni e la vista. Allenare cambi di direzione e controllo posturale mantiene attive queste reti.

Tatto e manualità

Le mani possiedono una grande rappresentazione corticale. Attività manuali come cucinare, dipingere, costruire oppure cucire richiedono contemporaneamente percezione, pianificazione e controllo motorio.

La distinzione tra esercizio cognitivo ed esercizio fisico diventa quindi artificiale in molte attività reali.

Musica e ritmo

La musica coinvolge reti uditive, motorie, emotive e mnemoniche. Una melodia familiare può evocare ricordi anche quando altre vie di accesso risultano compromesse.

Nel Parkinson il ritmo esterno può facilitare il cammino e fornire una struttura temporale alternativa al circuito automatico inefficiente.

Olfatto

L'olfatto possiede connessioni strette con memoria ed emozione. Odori familiari possono facilitare il recupero autobiografico.

La stimolazione olfattiva può essere utilizzata come esercizio sensoriale ma non deve essere confusa con una terapia capace di arrestare una sinucleinopatia.

Ambiente

Colori contrastanti, disposizione stabile degli oggetti e riduzione del rumore possono facilitare la funzione di una persona con deterioramento cognitivo.

L'ambiente può quindi compensare una parte della perdita. Stimolare non significa aumentare indiscriminatamente il numero di segnali ma offrire quelli che la persona riesce ancora a utilizzare.

Relazioni sociali

La relazione con altre persone richiede memoria, linguaggio, interpretazione emotiva e adattamento. L'isolamento riduce uno degli stimoli cognitivi più complessi disponibili.

La conversazione non dovrebbe trasformarsi in un esame continuo. La partecipazione e il significato emotivo conservano valore anche quando la memoria diventa meno precisa.

Tecnologie digitali e realtà virtuale

Software cognitivi e realtà virtuale permettono di controllare la difficoltà e registrare la prestazione. Il vero obiettivo consiste però nel trasferire il miglioramento alla vita quotidiana.

Diventare più bravi in un singolo gioco non equivale automaticamente a migliorare autonomia e funzione generale.

Stimolazione cerebrale

TMS e stimolazione elettrica transcranica possono modificare temporaneamente l'eccitabilità di specifiche reti. La deep brain stimulation modula circuiti profondi in soggetti selezionati con disturbi del movimento.

Queste tecniche possono sostenere una funzione ma non ricostruiscono automaticamente neuroni perduti. La combinazione con compiti riabilitativi possiede una logica particolarmente interessante.

Recupero, compensazione e assistenza

Il recupero cerca di ripristinare una funzione, la compensazione utilizza strategie alternative e l'assistenza interviene quando la funzione residua non permette più un'attività sicura.

Le tre strategie non sono in competizione. Una riabilitazione matura deve sapere quando insistere sull'apprendimento e quando utilizzare un ausilio.

Motivazione e riposo

Un'attività significativa viene ripetuta più facilmente e coinvolge maggiormente attenzione ed emozione. Il piacere può quindi diventare parte dell'efficacia.

Il riposo rimane necessario perché l'apprendimento deve consolidarsi. Sessioni eccessivamente lunghe possono ridurre la qualità della prestazione e aumentare la fatica neurologica.

Fermati un attimo

La stimolazione cognitiva non coincide con una serie di esercizi astratti. Camminare in un ambiente nuovo, cucinare, ballare, conversare e utilizzare le mani possono diventare potenti attività neurologiche perché obbligano più reti a lavorare insieme.

Take home message

Stimolazione fisica, cognitiva e sensoriale sostengono neuroplasticità e compensazione quando vengono adattate alla capacità residua. Il vero endpoint rimane la funzione nella vita quotidiana.

Messaggi chiave

- La neuroplasticità persiste durante tutta la vita.
- Novità, ripetizione ed errore svolgono funzioni complementari.
- Udito e vista influenzano il carico cognitivo.
- Movimento e cognizione possono essere allenati insieme.

- Recupero, compensazione e assistenza richiedono strategie differenti.

Capitolo 32

Prevenire la neurodegenerazione: costruire e conservare la riserva

La prevenzione inizia prima dei sintomi

Molti processi neurodegenerativi si sviluppano per anni prima della diagnosi. La prevenzione non dovrebbe quindi attendere il primo disturbo di memoria, il primo tremore oppure una lesione vascolare.

L'obiettivo consiste nel ridurre le vulnerabilità modificabili e costruire riserva. Nessuna strategia può garantire l'assenza futura di malattia ma il rischio e la traiettoria possono essere influenzati.

Prevenzione primaria, secondaria e terziaria

La prevenzione primaria interviene prima della comparsa di una patologia clinicamente riconoscibile. La prevenzione secondaria agisce quando esistono segnali prodromici oppure biomarcatori mentre la terziaria cerca di ridurre complicanze e perdita funzionale dopo la diagnosi.

Questi livelli formano un continuum e le priorità cambiano nel tempo.

Genetica e prevenzione

Una mutazione ad alta penetranza può aumentare enormemente il rischio ma non rende irrilevante la salute vascolare, il sonno oppure il muscolo.

Nelle forme sporadiche la combinazione tra genetica e fattori sistemici assume un peso ancora maggiore. La prevenzione agisce soprattutto sulla parte modificabile della vulnerabilità.

Pressione arteriosa

L'ipertensione danneggia lentamente i piccoli vasi e modifica l'autoregolazione. Il controllo nella mezza età possiede quindi una particolare importanza.

La pressione non deve però essere ridotta indiscriminatamente. Ipotensione, disautonomia e stenosi possono richiedere un equilibrio differente.

Rigidità arteriosa e fibrillazione atriale

La rigidità aumenta la pulsatilità trasmessa al cervello mentre la fibrillazione atriale aumenta il rischio di eventi embolici.

La prevenzione neurologica deve quindi comprendere anche meccanica arteriosa e ritmo cardiaco.

Metabolismo e grasso viscerale

Insulino-resistenza, diabete e adiposità viscerale aumentano il rischio attraverso vie vascolari, infiammatorie e metaboliche. La fase compensata può precedere di anni la comparsa di un'iperglicemia evidente.

La composizione corporea fornisce informazioni superiori al solo peso.

Muscolo

La massa muscolare sostiene utilizzo del glucosio, movimento, equilibrio e autonomia. La sarcopenia riduce contemporaneamente riserva metabolica e funzionale.

L'esercizio contro resistenza e un'adeguata nutrizione proteica rappresentano quindi interventi neurologicamente rilevanti.

Esercizio aerobico, forza e potenza

Capacità aerobica, forza, potenza, equilibrio e coordinazione svolgono funzioni differenti. Un programma preventivo completo dovrebbe includere tutte le componenti compatibili con il soggetto.

La sedentarietà deve essere ridotta anche fuori dalle sedute strutturate.

Sonno e apnee

Il sonno influenza metabolismo, pressione, memoria e clearance. Apnee ostruttive possono produrre ipossia intermittente e frammentazione.

Riconoscere e trattare un disturbo respiratorio notturno può quindi proteggere simultaneamente più sistemi.

Ritmi circadiani

Luce mattutina, attività diurna e riduzione della luce intensa serale rinforzano la distinzione tra giorno e notte. Una regolarità sufficiente sostiene il ritmo.

Il sistema nervoso beneficia di segnali temporali coerenti e non soltanto di un'adeguata quantità di sonno.

Alimentazione

Un modello basato prevalentemente su alimenti poco trasformati, vegetali, fonti proteiche adeguate e grassi di buona qualità sostiene metabolismo e vasi.

La strategia deve cambiare con l'età. Un anziano fragile può avere maggiore bisogno di proteggere massa muscolare e peso rispetto a ridurre ulteriormente l'apporto energetico.

Fumo, alcol ed esposizioni

Il fumo aumenta il rischio vascolare e produce numerose sostanze reattive. Un consumo elevato di alcol può danneggiare direttamente il sistema nervoso e peggiorare sonno e pressione.

Esposizioni professionali a specifici neurotossici devono essere considerate quando il contesto lo suggerisce.

Udito e vista

Correggere una perdita sensoriale mantiene la quantità di informazione disponibile al cervello e riduce isolamento e carico cognitivo.

La prevenzione neurologica deve quindi includere la salute degli organi di senso prima della comparsa della demenza.

Traumi e cadute

Traumi cranici ripetuti aumentano il rischio di conseguenze neurologiche a lungo termine. Caschi, cinture e corretta gestione degli sport riducono una parte del rischio.

Nell'anziano la caduta può produrre trauma, frattura e immobilità e può quindi accelerare rapidamente la perdita di riserva.

Stress e recupero

Stress cronico può peggiorare sonno, metabolismo e pressione. La prevenzione deve aumentare la capacità di recuperare attraverso organizzazione, esercizio, relazioni e tecniche appropriate.

L'obiettivo non consiste nell'eliminare ogni richiesta ma nel evitare un'attivazione permanente.

Vita sociale e apprendimento

Relazioni, conversazioni e attività cognitive mantengono reti impegnate. La pensione oppure cambiamenti sociali possono ridurre improvvisamente stimoli e routine.

Una nuova fase della vita può essere progettata attivamente attraverso apprendimento, movimento e partecipazione.

Farmaci e revisione

Farmaci necessari possono ridurre il rischio neurologico attraverso il controllo di patologie sistemiche. La polifarmacoterapia non necessaria può invece aumentare sedazione, ipotensione e cadute.

La revisione periodica rappresenta quindi una componente della prevenzione.

Monitoraggio mirato

Prevenire non significa eseguire ogni esame disponibile. Pressione, glicemia, composizione corporea, forza, udito e vista possono possedere maggiore valore rispetto a biomarcatori sofisticati in una persona asintomatica.

Il baseline personale aumenta il valore del confronto futuro.

Sostenibilità e probabilità

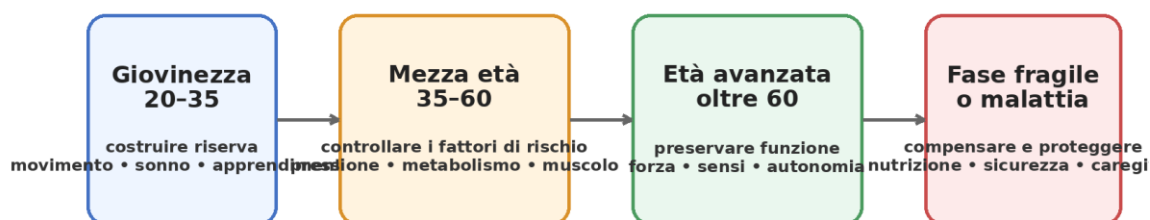
Sesso biologico e transizioni ormonali

Il sesso biologico modifica rischio, fisiologia vascolare, distribuzione del grasso, risposta infiammatoria e traiettorie cognitive. La prevenzione non dovrebbe quindi appoggiarsi a un modello solo apparentemente neutro. Le differenze non dipendono da un singolo ormone, ma dall'interazione tra ormoni sessuali, metabolismo, sonno, funzione vascolare, attività fisica e fase della vita.

Nella donna la transizione menopausale può associarsi a modificazioni del sonno, della termoregolazione, della composizione corporea, della sensibilità insulinica, della pressione arteriosa e della percezione cognitiva soggettiva. Nell'uomo l'invecchiamento endocrino segue dinamiche differenti, ma può anch'esso intrecciarsi con muscolo, adiposità viscerale, sonno e funzione vascolare. Il punto non è proporre scorciatoie ormonali universali, ma collocare ogni eventuale scelta preventiva dentro una valutazione personalizzata e nel più ampio contesto della medicina del terreno.

La mezza età come finestra strategica

Prevenzione lungo l'arco della vita



ne non è un protocollo identico per ogni età. Le priorità cambiano nel tempo: prima si costruisce riserva, poi si correggono i fatti quindi si preservano funzione e autonomia, fino a integrare compenso e assistenza quando necessario.

Prevenzione lungo l'arco della vita.

Molti fattori che condizionano la salute neurologica dell'anziano agiscono per decenni. Ipertensione, diabete, perdita progressiva di massa muscolare, alterazioni del sonno e sedentarietà possono produrre danno prima che compaiano sintomi cognitivi oppure motori. La mezza età rappresenta quindi una finestra particolarmente importante per ridurre vulnerabilità vascolare e metabolica.

Questo concetto non riduce il valore degli interventi iniziati più tardi. Anche nell'anziano migliorare forza, correggere un deficit uditivo, trattare un'apnea del sonno oppure ridurre il rischio di caduta può produrre benefici concreti. Cambia però l'obiettivo: prima si costruisce riserva; successivamente si cerca soprattutto di conservarla e di evitare ulteriori perdite.

La prevenzione lungo l'arco della vita richiede quindi priorità differenti nelle diverse fasi, non un unico protocollo applicato indistintamente a vent'anni e a ottant'anni.

Una strategia preventiva deve essere mantenibile per decenni. Comportamenti moderatamente buoni ma costanti possono produrre un impatto maggiore rispetto a interventi estremi seguiti per poco tempo.

La prevenzione modifica probabilità e riserva ma non azzerava il rischio. Una persona può sviluppare una neurodegenerazione nonostante uno stile di vita favorevole e questo fatto non deve diventare motivo di colpevolizzazione.

Fermati un attimo

Quando pensiamo alla prevenzione della demenza immaginiamo spesso esercizi di memoria oppure integratori. Una arteria elastica, un muscolo efficiente, un buon sonno e un udito corretto possono però influenzare la riserva attraverso meccanismi altrettanto importanti.

Take home message

La prevenzione neurologica costruisce riserva durante tutta la vita attraverso salute vascolare, metabolismo, movimento, sonno, alimentazione, sensi e relazioni. Il rischio può essere ridotto ma non azzerato.

Messaggi chiave

- La prevenzione deve iniziare prima della fase clinica.
- Vasi e metabolismo sono componenti fondamentali del rischio.
- Muscolo ed esercizio costruiscono riserva.
- Sonno, udito e vista sono fattori modificabili importanti.
- Ridurre il rischio non significa garantire l'assenza di malattia.

Capitolo 33

Medicina integrata della neurodegenerazione

Integrare non significa accumulare

La medicina integrata deve collegare livelli differenti senza sommare indiscriminatamente trattamenti. Diagnosi, fase della malattia e fenotipo individuale devono guidare le priorità.

Dieci interventi scollegati non rappresentano una strategia più completa di tre interventi ben coordinati.

La diagnosi specifica viene prima

Alzheimer, Parkinson, SLA e demenze vascolari possiedono meccanismi differenti. Il concetto di terreno biologico non deve sostituire la diagnosi.

Una mutazione di SOD1 non nasce da una cattiva alimentazione mentre una proteinopatia non viene spiegata soltanto dal microbiota. L'integrazione acquista valore quando rispetta la specificità.

La fase modifica la priorità

Una persona in fase preclinica richiede soprattutto prevenzione e monitoraggio mentre una persona con malattia avanzata può avere come obiettivi principali nutrizione, sicurezza, respirazione e qualità di vita.

La stessa diagnosi richiede quindi strategie differenti in momenti differenti.

Fenotipo individuale

Due persone con Alzheimer possono differire profondamente per pressione, composizione corporea, sonno e componente vascolare. Due soggetti con Parkinson possono differire per disautonomia, tremore e capacità motoria.

Il fenotipo descrive il terreno nel quale la malattia deve essere gestita e modifica il rapporto beneficio-rischio degli interventi.

Vasi

Una terapia neurologica specifica non corregge automaticamente ipertensione, rigidità arteriosa oppure fibrillazione atriale. La protezione vascolare deve quindi continuare dopo la diagnosi.

Il valore pressorio deve essere adattato alla storia e alla perfusione e non soltanto a una soglia astratta.

Metabolismo e composizione corporea

HbA1c, insulina, grasso viscerale e massa muscolare descrivono aspetti differenti. La persona deve essere valutata come sistema metabolico e non attraverso un singolo valore.

La sarcopenia può diventare un fattore limitante più importante di una modesta alterazione laboratoristica.

Sonno e tempo biologico

Apnee, frammentazione e disallineamento circadiano possono vanificare parte degli interventi su metabolismo e pressione. La cronobiologia aggiunge quindi una variabile trasversale.

La domanda non riguarda soltanto che cosa fare ma anche quando farlo.

Nutrizione e nutraceutica

La nutrizione organizza il modello alimentare complessivo mentre la nutraceutica utilizza molecole specifiche. Le due categorie non devono essere sovrapposte.

Correggere una carenza di B12 oppure un'insufficiente quota proteica possiede spesso una priorità maggiore rispetto a uno stack sofisticato.

Exercise physiology

L'esercizio deve essere prescritto attraverso dose, intensità, frequenza e recupero. Un programma per Parkinson differisce da quello di una persona con SLA avanzata oppure con demenza vascolare.

Il movimento deve seguire la capacità residua e l'obiettivo funzionale.

Farmacologia

Farmaci specifici possono agire su bersagli che stile di vita e nutrizione non possono sostituire. Levodopa, terapie anti-amiloide e terapie molecolari rappresentano esempi.

L'integrazione non significa ridurre il ruolo dei farmaci ma inserirli in una strategia capace di massimizzare il beneficio e ridurre i rischi.

Deprescrizione

Una terapia introdotta anni prima può non essere più necessaria. Sedazione, carico anticolinergico e ipotensione possono sommarsi.

Rivalutare e semplificare la farmacologia rappresenta quindi una parte dell'approccio integrato.

Microbiota senza riduzionismo

Il microbiota influenza metabolismo e immunità ma non deve diventare il centro di ogni spiegazione. Una stipsi importante nel Parkinson può richiedere innanzitutto soluzioni concrete su idratazione, movimento e terapia.

Un'analisi complessa possiede valore soltanto quando modifica la gestione.

Udito, vista e ambiente

Correzione sensoriale, illuminazione, rumore e disposizione degli oggetti possono modificare profondamente la funzione senza cambiare direttamente la proteinopatia.

La persona funziona dentro un ambiente e la terapia deve considerare questa interazione.

Famiglia e caregiver

Le neurodegenerazioni progressive coinvolgono inevitabilmente la rete familiare. I caregiver osservano sintomi, sostengono aderenza e permettono molte attività quotidiane.

Il loro carico deve essere riconosciuto perché un caregiver esausto riduce la qualità dell'intero sistema assistenziale.

Monitoraggio con una domanda

Ogni parametro dovrebbe essere misurato perché esiste una decisione collegata. Se l'obiettivo riguarda massa muscolare, forza e composizione corporea devono essere rivalutate.

Misurare decine di variabili senza sapere come usare il risultato aumenta complessità senza aumentare precisione.

Gerarchia

Una grave apnea, una sarcopenia importante oppure un'ipotensione sintomatica possono possedere priorità maggiore rispetto a interventi più sofisticati.

La personalizzazione richiede quindi anche la capacità di decidere che cosa non fare subito.

Compatibilità degli interventi

Una dieta troppo restrittiva può ridurre la capacità di allenarsi. Un antipertensivo eccessivo può aumentare il rischio di caduta durante la riabilitazione. Un nutraceutico può interagire con un anticoagulante.

L'integrazione deve verificare l'effetto della combinazione e non soltanto quello delle singole parti.

Materia, energia e informazione

Le molecole costituiscono la materia delle cellule. ATP e gradienti ionici permettono di compiere lavoro mentre segnali elettrici, chimici e genetici organizzano la funzione.

La neurodegenerazione può compromettere simultaneamente questi tre livelli. Il modello aiuta a collegare struttura, bioenergetica e comunicazione senza introdurre concetti non misurabili.

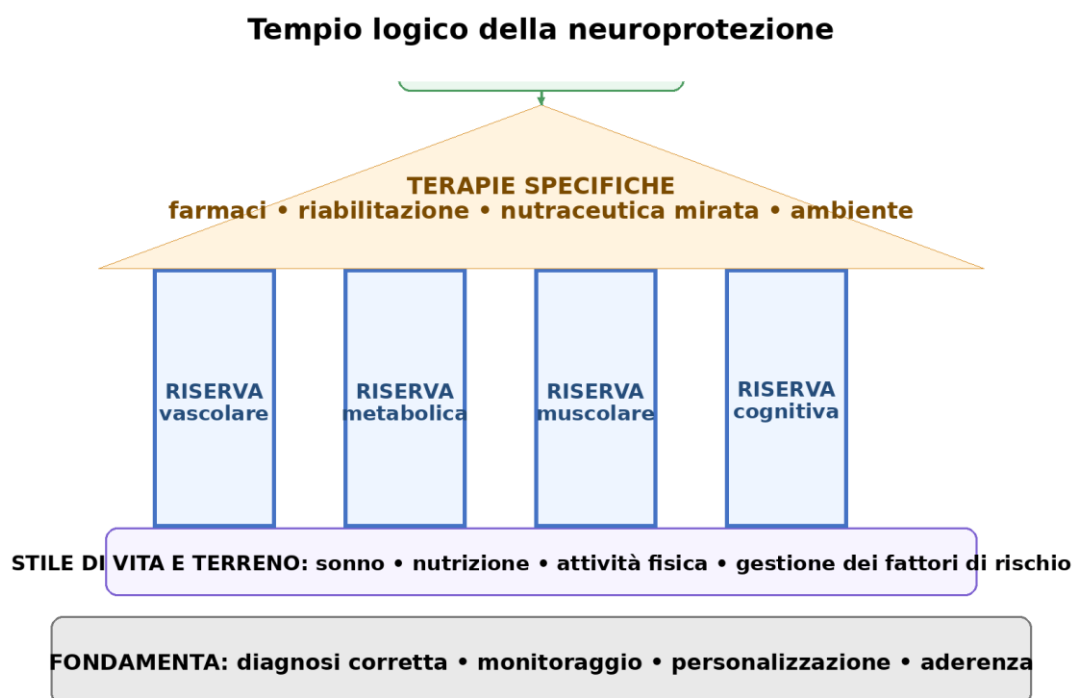
Ipotesi ed evidenze

La medicina integrata deve distinguere ciò che è dimostrato, ciò che è plausibile e ciò che rimane sperimentale. L'assenza di una spiegazione completa non autorizza qualsiasi spiegazione alternativa.

La biofisica possiede un ruolo reale attraverso potenziali, flussi ionici, forze e dinamica dei fluidi. Il rigore richiede però un collegamento tra modello e dato misurabile.

La persona al centro senza perdere la malattia

Il tempo logico della neuroprotezione



Tempio logico della neuroprotezione.

Per evitare che l'approccio integrato diventi un elenco di interventi, la strategia può essere rappresentata come un tempio logico. Le fondamenta sono diagnosi, sicurezza e definizione della fase della malattia. Sopra le fondamenta si collocano i pilastri che sostengono la riserva: perfusione, metabolismo, movimento, sonno, nutrizione, funzione sensoriale e relazioni. Le terapie specifiche costituiscono interventi mirati che agiscono su bersagli di malattia e devono poggiare su queste basi senza essere confuse con esse.

Il tetto rappresenta l'obiettivo finale: conservare funzione, autonomia e capacità di adattamento. Un programma può essere molto sofisticato ma risulta fragile quando manca una fondazione essenziale. Una terapia molecolare non corregge una grave ipotensione; un integratore non sostituisce il sonno; l'esercizio non elimina una mutazione patogena. Ogni strumento acquista valore quando occupa il posto corretto nella struttura.

Questo modello rende visibile la gerarchia che attraversa l'intero volume: prima comprendere la malattia e il soggetto; poi correggere i fattori limitanti; quindi utilizzare gli interventi specifici; infine monitorare nel tempo ciò che realmente cambia.

Livello	Componenti principali	Domanda guida
Tetto	Funzione, autonomia, qualità della vita	Che cosa vogliamo preservare?

Terapie specifiche	Farmaci, terapie molecolari, riabilitazione mirata	Quale meccanismo di malattia possiamo modificare?
Pilastri della riserva	Perfusione, metabolismo, muscolo, sonno, nutrizione, sensi, relazioni	Quali sistemi sostengono la funzione residua?
Fondamenta	Diagnosi, fase, sicurezza, comorbidità, monitoraggio	Qual è il problema reale e come lo misuriamo?

Concentrarsi soltanto sulla diagnosi rischia di dimenticare sonno, muscolo, relazioni e qualità di vita. Concentrarsi soltanto sul terreno rischia invece di sottovalutare una patologia che richiede una terapia specifica.

Le due prospettive devono convivere. La persona possiede una malattia ma non coincide con quella malattia.

Fermati un attimo

Integrare non significa aggiungere. La vera integrazione nasce quando diagnosi, farmaci, nutrizione, movimento, sonno, ambiente e riabilitazione rispondono allo stesso obiettivo e non si ostacolano tra loro.

Take home message

La medicina integrata collega malattia specifica e terreno biologico attraverso una gerarchia di priorità. Precisione molecolare e visione sistemica devono lavorare insieme.

Messaggi chiave

- La diagnosi specifica rimane il punto di partenza.
- Il terreno modula la vulnerabilità ma non spiega tutto.
- Gli interventi devono avere una gerarchia.
- Materia, energia e informazione sono prospettive complementari.
- Precisione molecolare e visione sistemica devono incontrarsi.

Capitolo 34

Conclusioni – Oltre la memoria

La perdita dell'equilibrio dinamico

La neurodegenerazione non coincide con la semplice perdita di neuroni. Il sistema nervoso perde progressivamente la capacità di mantenere energia, proteostasi, gradienti ionici, microcircolo e comunicazione tra reti.

La malattia diventa clinicamente evidente quando il danno supera la riserva. Il sintomo rappresenta quindi la parte visibile di una storia biologica molto più lunga.

Il cervello non può essere separato dall'organismo

Ogni neurone dipende dall'apporto di ossigeno e substrati. Il cuore genera il flusso, le arterie ne modulano la distribuzione, il fegato regola il metabolismo e il muscolo permette movimento e utilizzo del glucosio.

Intestino, immunità e sistema endocrino aggiungono segnali continui. Il cervello rappresenta quindi una parte altamente specializzata dello stesso sistema fisiologico.

Il costo della funzione

Il neurone deve mantenere gradienti, trasmettere impulsi, modificare sinapsi e trasportare componenti lungo gli assoni. Tutto richiede energia.

La vulnerabilità nasce anche dall'elevato costo necessario per mantenere l'ordine. Una perdita della riserva energetica può quindi precedere la vera morte cellulare.

Una rete di amplificazione

Mitocondri, membrane, calcio, proteine patologiche, neuroinfiammazione e vasi possono alimentarsi reciprocamente. Un deficit energetico peggiora il controllo del calcio mentre il calcio eccessivo danneggia i mitocondri.

Proteine alterate aumentano il lavoro dei sistemi di riciclo e un'inflammation persistente può modificare ulteriormente l'ambiente. La neurodegenerazione emerge quindi da circuiti di amplificazione.

Proteine patologiche e contesto

Beta-amiloide, tau, alfa-sinucleina e TDP-43 possiedono un ruolo centrale ma non raccontano da sole l'intera malattia. La stessa proteina può produrre fenotipi differenti in regioni e cellule differenti.

Anatomia e vulnerabilità selettiva determinano il volto clinico della patologia.

Tempo e compensazione

Il processo può iniziare molti anni prima della diagnosi. Il cervello compensa attraverso plasticità, ridondanza e reclutamento di reti alternative.

La fase clinica rappresenta il momento nel quale questi meccanismi non sono più sufficienti. Comprendere il tempo biologico sposta la prevenzione e la terapia verso fasi più precoci.

La riserva

Riserva cognitiva, vascolare, metabolica e muscolare modificano la capacità di tollerare il danno. Due persone con una quantità simile di patologia possono mantenere livelli di funzione differenti.

La riserva non elimina la malattia ma ne modifica l'espressione clinica e la velocità con la quale l'autonomia viene persa.

Muscolo e sensi

Il muscolo sostiene metabolismo, equilibrio e movimento mentre vista e udito mantengono aperti i principali ingressi sensoriali.

Una persona che perde forza oppure percezione riduce anche la quantità di stimoli disponibili al cervello. Proteggere il sistema nervoso significa quindi proteggere il corpo che lo mette in relazione con il mondo.

Movimento e informazione

Ogni gesto genera segnali propriocettivi, vestibolari, visivi e metabolici. Il movimento non rappresenta soltanto una spesa energetica ma un flusso di informazione.

L'esercizio obbliga vasi, muscoli, mitocondri e reti nervose ad adattarsi simultaneamente. Questa caratteristica spiega la sua natura sistemica.

Sonno e tempo

Durante il sonno il cervello modifica attività elettrica, memoria, metabolismo e clearance. Il ritmo circadiano organizza inoltre il momento nel quale molti processi avvengono.

La qualità della fisiologia dipende quindi sia da ciò che accade sia dal momento nel quale accade.

Nutrizione e segnali

Un pasto fornisce materia ma genera anche segnali ormonali, metabolici e microbici. Aminoacidi, lipidi, glucosio e fibre modificano contemporaneamente numerosi sistemi.

La nutrizione deve quindi essere considerata all'interno dell'intero organismo e non come una lista di nutrienti isolati.

Nutraceutica e farmacologia

La nutraceutica possiede valore quando corregge carenze oppure sostiene nodi realmente limitanti. La farmacologia può invece agire su bersagli che lo stile di vita non può modificare.

Le due categorie non sono antagoniste. Una terapia molecolare e una buona fisiologia di base agiscono su livelli differenti e complementari.

Diagnosi e biomarcatori

PET, liquor, sangue, genetica e imaging permettono di osservare la biologia con precisione crescente. Un biomarcatore non coincide però con la persona.

La medicina deve collegare sempre patologia, danno e funzione e deve utilizzare la diagnosi precoce quando essa permette di cambiare realmente la traiettoria.

La prevenzione non è una garanzia

Attività fisica, controllo pressorio, sonno, metabolismo, nutrizione e relazioni possono ridurre vulnerabilità e costruire riserva. Nessun intervento può però azzerare completamente il rischio.

La malattia non deve quindi essere interpretata come il risultato morale di un comportamento sbagliato. La biologia contiene genetica, casualità e fattori non modificabili.

Materia, energia e informazione

Il neurone necessita di materia per costruire membrane e proteine, di energia per mantenere gradienti e di informazione per organizzare segnali e plasticità.

Nessuno dei tre livelli esiste funzionalmente separato dagli altri. La vita emerge dalla loro continua integrazione.

Oltre la memoria

La memoria rappresenta soltanto una delle espressioni della funzione cerebrale. Un ricordo dipende da reti, sinapsi, metabolismo e possibilità di recuperare correttamente l'informazione.

Andare oltre la memoria significa quindi osservare il vaso che nutre il neurone, il mitocondrio che produce ATP, l'astrocita che controlla l'ambiente, il muscolo che sostiene il movimento e la persona che continua a vivere attraverso relazioni e decisioni.

La persona rimane il centro

Proteine, geni e biomarcatori permettono di comprendere la malattia ma la persona continua a vivere attraverso movimento, emozioni, memoria, linguaggio e autonomia.

La medicina raggiunge il proprio obiettivo quando utilizza la conoscenza biologica per preservare queste funzioni il più a lungo possibile. La neurodegenerazione deve essere studiata a livello molecolare ma curata sempre a livello umano.

Fermati un attimo

La memoria è soltanto una delle espressioni visibili di una rete che comprende materia, energia, informazione e capacità di adattamento. Andare oltre la memoria significa osservare il sistema che rende possibile quella funzione.

Take home message

La neurodegenerazione rappresenta una progressiva perdita di organizzazione e riserva. Proteggere il cervello richiede di proteggere l'intero sistema che sostiene la sua capacità di adattarsi.

Messaggi chiave

- Il cervello non è isolato dall'organismo.
- La riserva modifica l'espressione clinica della patologia.
- Prevenzione e terapia devono agire prima che la rete sia troppo compromessa.
- Materia, energia e informazione restano inseparabili.
- La persona rimane il centro della medicina.

Glossario delle sigle e degli acronimi

Sigla / termine	Natura	Significato sintetico
4-HNE	Aldeide reattiva	4-idrossinonenale, prodotto della perossidazione lipidica.
Aβ40 / Aβ42	Peptidi beta-amiloide	Frammenti derivati da APP; Aβ42 tende maggiormente all'aggregazione.
ABCA1	Trasportatore di membrana	ATP-binding cassette transporter A1; favorisce la lipidazione di APOE.
ACTH	Ormone peptidico	Ormone adrenocorticotropo prodotto dall'ipofisi; stimola la secrezione surrenalica di cortisolo.
AGE	Prodotti di glicazione avanzata	Molecole formate da zuccheri e proteine/lipidi; aumentano stress e infiammazione.
ALA / R-ALA	Molecola redox	Acido alfa-lipoico; R-ALA indica l'enantiomero R biologicamente attivo.
AMPA	Recettore ionotropo	Recettore del glutammato che media gran parte della trasmissione eccitatoria rapida.
AMPK	Enzima sensore energetico	AMP-activated protein kinase; si attiva quando l'energia cellulare è bassa.
APOE	Apolipoproteina	Proteina di trasporto lipidico nel cervello e in periferia.
APOE4	Isoforma di apolipoproteina	Variante ε4 dell'APOE; aumenta il rischio di Alzheimer senza determinarlo automaticamente.
APP	Proteina di membrana	Amyloid precursor protein, proteina precursore dell'amiloide.
AQP4	Canale d'acqua	Acquaporina-4, proteina di membrana espressa soprattutto negli astrociti.
ARIA	Evento avverso radiologico	Amyloid-related imaging abnormalities osservate

		soprattutto con anticorpi anti-amiloide.
ATP	Molecola energetica	Adenosina trifosfato, principale valuta energetica cellulare.
ATPasi	Enzima	Enzima che utilizza ATP; nel volume ricorre soprattutto la Na ⁺ /K ⁺ -ATPasi.
B12	Vitamina	Cobalamina; necessaria a mielina, sintesi del DNA e metabolismo dell'omocisteina.
B6	Vitamina	Piridossina e forme correlate; cofattore in numerose reazioni del metabolismo degli aminoacidi e dei neurotrasmettitori.
BBB	Struttura vascolare	Blood-brain barrier, barriera ematoencefalica.
BDNF	Fattore neurotrofico	Brain-derived neurotrophic factor; sostiene plasticità e sopravvivenza neuronale.
BIA	Metodo bioimpedenziometrico	Bioimpedance analysis; stima componenti della composizione corporea attraverso l'impedenza elettrica dei tessuti.
BMAL1	Proteina dell'orologio circadiano	Fattore di trascrizione che partecipa al clock molecolare.
BMI	Indice antropometrico	Body mass index, indice di massa corporea.
C9orf72	Gene	Gene frequentemente implicato in SLA e demenza frontotemporale.
CAG	Tripletta nucleotidica	Sequenza citosina-adenina-guanina; la sua espansione nel gene HTT causa la malattia di Huntington.
CLOCK	Proteina dell'orologio circadiano	Fattore di trascrizione centrale per i ritmi biologici.
CoA	Coenzima	Coenzima A, trasportatore di gruppi acilici nel metabolismo.

COMT	Enzima	Catecol-O-metiltransferasi; metabolizza catecolamine e dopamina.
CoQ10	Coenzima redox	Coenzima Q10 o ubiquinone, componente della catena respiratoria mitocondriale.
CRH	Ormone ipotalamico	Corticotropin-releasing hormone, ormone di rilascio della corticotropina.
CRY	Proteina dell'orologio circadiano	Cryptochrome; partecipa ai circuiti molecolari del clock.
CT	Esame di imaging	Tomografia computerizzata.
cueing	Tecnica riabilitativa	Uso di segnali esterni ritmici, visivi o uditivi per facilitare il movimento.
DAMP	Segnali di danno	Damage-associated molecular patterns rilasciati da cellule stressate o danneggiate.
DASH	Modello alimentare	Dietary Approaches to Stop Hypertension.
DaT-SPECT	Esame di medicina nucleare	Valuta il trasportatore della dopamina nello striato.
DHA	Acido grasso omega-3	Docosaesaenoico; importante per membrane e mielina.
DLB	Diagnosi neurologica	Dementia with Lewy bodies, demenza a corpi di Lewy.
DNA	Acido nucleico	Molecola che contiene l'informazione genetica.
EEG	Esame elettrofisiologico	Elettroencefalogramma; registra l'attività elettrica cerebrale.
EGCG	Polifenolo	Epigallocatechina gallato, catechina del tè verde.
EMG	Esame elettrofisiologico	Elettromiografia; studia attività muscolare e unità motorie.
EPA	Acido grasso omega-3	Acido eicosapentaenoico.
FDG-PET	Esame di medicina nucleare	PET con fluorodesossiglucosio; valuta il metabolismo glucidico regionale.

FLAIR	Sequenza di risonanza magnetica	Fluid-attenuated inversion recovery; evidenza soprattutto alterazioni della sostanza bianca e dell'acqua tissutale.
FTD	Diagnosi neurologica	Frontotemporal dementia, demenza frontotemporale.
FUS	Gene / proteina legante RNA	Coinvolto in sottogruppi di SLA e in alterazioni del metabolismo dell'RNA.
GABA	Neurotrasmettitore	Principale neurotrasmettitore inibitorio del sistema nervoso centrale.
GBA1	Gene	Gene che codifica la glucocerebrosidasi lisosomiale.
GFAP	Proteina gliale / biomarcatore	Glial fibrillary acidic protein, tipica degli astrociti.
GLP-1	Ormone incretinico	Glucagon-like peptide-1; regola appetito, secrezione insulinica e metabolismo.
GPX4	Enzima antiossidante	Glutathione perossidasi 4; limita la perossidazione dei fosfolipidi ed è centrale nella ferroptosi.
GSK-3 β	Enzima chinasi	Glycogen synthase kinase 3 beta; coinvolta in metabolismo e fosforilazione di tau.
HbA1c	Biomarcatore ematico	Emoglobina glicata, indice dell'esposizione glicemica media nei mesi precedenti.
HNE / 4-HNE	Aldeide reattiva	4-idrossinonenale, prodotto della perossidazione lipidica.
HPA	Asse neuroendocrino	Asse ipotalamo-ipofisi-surrene.
HRV	Parametro fisiologico	Heart rate variability, variabilità della frequenza cardiaca.
HTT	Gene / proteina	Huntingtin; l'espansione CAG nel gene HTT causa la malattia di Huntington.

IDE	Enzima	Insulin-degrading enzyme; degrada insulina e partecipa anche al metabolismo dell'amiloide.
IGF-1	Fattore di crescita	Insulin-like growth factor 1; modula crescita, metabolismo e plasticità.
LDL	Lipoproteina	Low-density lipoprotein, principale trasportatore plasmatico di colesterolo verso i tessuti.
LPS	Componente batterica	Lipopolisaccaride della membrana esterna dei batteri Gram-negativi.
LRRK2	Gene / proteina chinasi	Leucine-rich repeat kinase 2, associata a forme di Parkinson.
MAO-B	Enzima	Monoamino ossidasi B; degrada monoamine come la dopamina.
MCI	Condizione clinica	Mild cognitive impairment, deterioramento cognitivo lieve.
MCT	Trigliceridi a catena media	Medium-chain triglycerides; possono aumentare la disponibilità di corpi chetonici.
MIND	Modello alimentare	Mediterranean-DASH Intervention for Neurodegenerative Delay.
MRI	Esame di imaging	Magnetic resonance imaging, risonanza magnetica.
MSA	Diagnosi neurologica	Multiple system atrophy, atrofia multisistemica.
mTOR	Proteina chinasi	Mammalian target of rapamycin; integra nutrienti, crescita e autofagia.
NAC	Molecola / precursore	N-acetilcisteina; precursore del glutathione.
NAD+	Coenzima redox	Nicotinamide adenina dinucleotide in forma ossidata; partecipa a metabolismo e segnalazione.

NADPH	Coenzima riducente	Nicotinamide adenina dinucleotide fosfato ridotto; sostiene molte reazioni antiossidanti.
NEAT	Componente dell'attività fisica	Non-exercise activity thermogenesis, movimento quotidiano non strutturato.
NF-κB	Fattore di trascrizione	Regola numerosi geni dell'infiammazione e della risposta allo stress.
NfL	Biomarcatore proteico	Neurofilament light chain; indica soprattutto danno assonale.
NLRP3	Inflammasoma	Complesso multiproteico dell'immunità innata che promuove la maturazione di citochine infiammatorie.
NMDA	Recettore ionotropo	Recettore del glutammato permeabile al calcio.
NMN	Precursore metabolico	Nicotinamide mononucleotide, precursore del NAD ⁺ .
NO	Molecola segnale	Ossido nitrico; media vasodilatazione e segnali intracellulari.
NR	Precursore metabolico	Nicotinamide riboside, precursore del NAD ⁺ .
NREM	Fase del sonno	Non-rapid eye movement, insieme delle fasi del sonno senza movimenti oculari rapidi.
OFF	Stato clinico nel Parkinson	Periodo nel quale l'effetto della terapia dopaminergica risulta ridotto e i sintomi motori aumentano.
PEA	Lipide bioattivo	Palmitoiletanolamide; molecola con azioni di modulazione neuroimmune.
PER	Proteina dell'orologio circadiano	Period; partecipa ai feedback loop del clock molecolare.

PET	Esame di medicina nucleare	Positron emission tomography, tomografia a emissione di positroni.
PGC-1 α	Coattivatore trascrizionale	Regola biogenesi mitocondriale e metabolismo energetico.
PI3K-Akt	Via di segnalazione intracellulare	Asse enzimatico coinvolto in metabolismo, sopravvivenza e risposta insulinica.
PINK1	Gene / proteina mitocondriale	Coinvolto nel controllo di qualità dei mitocondri e nella mitofagia.
PQQ	Molecola redox	Pirrolochinolina chinone; nutraceutico studiato per possibili effetti su segnalazione e biogenesi mitocondriale.
PRKN	Gene	Gene che codifica Parkin, proteina coinvolta nella mitofagia.
PSEN1 / PSEN2	Geni	Codificano le preseniline, componenti della γ -secretasi.
PSP	Diagnosi neurologica	Progressive supranuclear palsy, paralisi sopranucleare progressiva.
PYY	Ormone peptidico	Peptide YY; contribuisce alla regolazione dell'appetito.
QSM	Tecnica di risonanza magnetica	Quantitative susceptibility mapping; stima la suscettibilità magnetica tissutale e può fornire informazioni indirette sul ferro.
R-ALA	Molecola redox	Enantiomero R dell'acido alfa-lipoico.
RAGE	Recettore	Receptor for advanced glycation end-products.
REM	Fase del sonno	Rapid eye movement, fase del sonno associata a intensa attività onirica.
RNA	Acido nucleico	Acido ribonucleico; comprende RNA messaggeri e molte forme regolatorie.

ROS	Specie reattive dell'ossigeno	Molecole ossidanti coinvolte sia nella segnalazione sia nel danno.
SASP	Profilo secretorio cellulare	Senescence-associated secretory phenotype, fenotipo secretorio associato alla senescenza.
SLA	Diagnosi neurologica	Sclerosi laterale amiotrofica, malattia neurodegenerativa che coinvolge motoneuroni superiori e inferiori.
SNCA	Gene	Gene che codifica l'alfa-sinucleina.
SOD1	Gene / enzima	Superoxide dismutase 1; difesa antiossidante, associata ad alcune forme di SLA.
SWI	Sequenza di risonanza magnetica	Susceptibility-weighted imaging; sensibile a sangue, ferro e suscettibilità magnetica.
T1 / T2	Sequenze di risonanza magnetica	Ponderazioni fondamentali della risonanza magnetica con differenti contrasti tissutali.
TARDBP	Gene	Gene che codifica per la proteina TDP-43.
Tau	Proteina associata ai microtubuli	Stabilizza i microtubuli; può aggregare nelle taupatie.
TDP-43	Proteina legante RNA	Coinvolta nella SLA e in alcune degenerazioni frontotemporali.
TMS	Tecnica di neuromodulazione	Stimolazione magnetica transcranica.
TREM2	Recettore di membrana	Triggering receptor expressed on myeloid cells 2, espresso soprattutto sulla microglia.
UPR	Risposta cellulare	Unfolded protein response del reticolo endoplasmatico.
VEGF	Fattore di crescita	Vascular endothelial growth factor; promuove adattamenti vascolari e angiogenesi.

VO2max	Parametro fisiologico	Massimo consumo di ossigeno, indice di capacità cardiorespiratoria.
WHO	Organizzazione internazionale	World Health Organization, Organizzazione Mondiale della Sanità.
IPE	Farmaco a base di EPA	Icosapent etile; estere etilico purificato dell'EPA utilizzato in specifiche indicazioni cardiovascolari.

Per facilitare la lettura del volume, prima della bibliografia è riportato un glossario sintetico delle principali sigle, degli acronimi e di alcuni termini tecnici ricorrenti. Per ogni voce è indicata la natura della molecola, del gene, del recettore, dell'esame oppure del concetto a cui la sigla si riferisce.

Bibliografia essenziale

1. Wilson DM 3rd, Cookson MR, Van Den Bosch L, Zetterberg H, Holtzman DM, Dewachter I. Hallmarks of neurodegenerative diseases. *Cell*. 2023;186(4):693-714.
2. Dugger BN, Dickson DW. Pathology of neurodegenerative diseases. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2017;9(7):a028035.
3. Hipp MS, Kasturi P, Hartl FU. The proteostasis network and its decline in ageing. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2019;20(7):421-435.
4. Hetz C, Saxena S. ER stress and the unfolded protein response in neurodegeneration. *Nat Rev Neurol*. 2017;13(8):477-491.
5. Heneka MT, McManus RM, Latz E. Inflammasome signalling in brain function and neurodegenerative disease. *Nat Rev Neurosci*. 2018;19(10):610-621.
6. Ransohoff RM. How neuroinflammation contributes to neurodegeneration. *Science*. 2016;353(6301):777-783.
7. Lin MT, Beal MF. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in neurodegenerative diseases. *Nature*. 2006;443(7113):787-795.
8. Johri A, Beal MF. Mitochondrial dysfunction in neurodegenerative diseases. *J Pharmacol Exp Ther*. 2012;342(3):619-630.
9. Pickles S, Vigié P, Youle RJ. Mitophagy and quality control mechanisms in mitochondrial maintenance. *Curr Biol*. 2018;28(4):R170-R185.
10. Menzies FM, Fleming A, Rubinsztein DC. Compromised autophagy and neurodegenerative diseases. *Nat Rev Neurosci*. 2015;16(6):345-357.
11. Nixon RA. The role of autophagy in neurodegenerative disease. *Nat Med*. 2013;19(8):983-997.
12. Klaips CL, Jayaraj GG, Hartl FU. Pathways of cellular proteostasis in aging and disease. *J Cell Biol*. 2018;217(1):51-63.
13. Sweeney MD, Sagare AP, Zlokovic BV. Blood-brain barrier breakdown in Alzheimer disease and other neurodegenerative disorders. *Nat Rev Neurol*. 2018;14(3):133-150.
14. Iadecola C. The neurovascular unit coming of age: a journey through neurovascular coupling in health and disease. *Neuron*. 2017;96(1):17-42.

15. Wardlaw JM, Smith C, Dichgans M. Small vessel disease: mechanisms and clinical implications. *Lancet Neurol.* 2019;18(7):684-696.
16. Gorelick PB, Scuteri A, Black SE, et al. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia. *Stroke.* 2011;42(9):2672-2713.
17. Scheltens P, De Strooper B, Kivipelto M, et al. Alzheimer's disease. *Lancet.* 2021;397(10284):1577-1590.
18. Long JM, Holtzman DM. Alzheimer disease: an update on pathobiology and treatment strategies. *Cell.* 2019;179(2):312-339.
19. De Strooper B, Karran E. The cellular phase of Alzheimer's disease. *Cell.* 2016;164(4):603-615.
20. Jack CR Jr, Bennett DA, Blennow K, et al. NIA-AA Research Framework: toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2018;14(4):535-562.
21. van Dyck CH, Swanson CJ, Aisen P, et al. Lecanemab in early Alzheimer's disease. *N Engl J Med.* 2023;388(1):9-21.
22. Sims JR, Zimmer JA, Evans CD, et al. Donanemab in early symptomatic Alzheimer disease: the TRAILBLAZER-ALZ 2 randomized clinical trial. *JAMA.* 2023;330(6):512-527.
23. Poewe W, Seppi K, Tanner CM, et al. Parkinson disease. *Nat Rev Dis Primers.* 2017;3:17013.
24. Bloem BR, Okun MS, Klein C. Parkinson's disease. *Lancet.* 2021;397(10291):2284-2303.
25. Postuma RB, Berg D, Stern M, et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2015;30(12):1591-1601.
26. Berg D, Postuma RB, Adler CH, et al. MDS research criteria for prodromal Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2015;30(12):1600-1611.
27. Surmeier DJ, Obeso JA, Halliday GM. Selective neuronal vulnerability in Parkinson disease. *Nat Rev Neurosci.* 2017;18(2):101-113.
28. Brown RH Jr, Al-Chalabi A. Amyotrophic lateral sclerosis. *N Engl J Med.* 2017;377(2):162-172.
29. Hardiman O, Al-Chalabi A, Chio A, et al. Amyotrophic lateral sclerosis. *Nat Rev Dis Primers.* 2017;3:17071.
30. Taylor JP, Brown RH Jr, Cleveland DW. Decoding ALS: from genes to mechanism. *Nature.* 2016;539(7628):197-206.
31. Shefner JM, Al-Chalabi A, Baker MR, et al. A proposal for new diagnostic criteria for ALS. *Clin Neurophysiol.* 2020;131(8):1975-1978.
32. Bang J, Spina S, Miller BL. Frontotemporal dementia. *Lancet.* 2015;386(10004):1672-1682.
33. Olney NT, Spina S, Miller BL. Frontotemporal dementia. *Neurol Clin.* 2017;35(2):339-374.
34. Walker FO. Huntington's disease. *Lancet.* 2007;369(9557):218-228.
35. Ross CA, Tabrizi SJ. Huntington's disease: from molecular pathogenesis to clinical treatment. *Lancet Neurol.* 2011;10(1):83-98.
36. Xie L, Kang H, Xu Q, et al. Sleep drives metabolite clearance from the adult brain. *Science.* 2013;342(6156):373-377.
37. Nedergaard M, Goldman SA. Glymphatic failure as a final common pathway to dementia. *Science.* 2020;370(6512):50-56.
38. Musiek ES, Holtzman DM. Mechanisms linking circadian clocks, sleep, and neurodegeneration. *Science.* 2016;354(6315):1004-1008.
39. Cryan JF, O'Riordan KJ, Cowan CSM, et al. The microbiota-gut-brain axis. *Physiol Rev.* 2019;99(4):1877-2013.
40. Morais LH, Schreiber HL 4th, Mazmanian SK. The gut microbiota-brain axis in behaviour and brain disorders. *Nat Rev Microbiol.* 2021;19(4):241-255.
41. Cotman CW, Berchtold NC, Christie LA. Exercise builds brain health: key roles of growth factor cascades and inflammation. *Trends Neurosci.* 2007;30(9):464-472.

42. Pedersen BK. Physical activity and muscle-brain crosstalk. *Nat Rev Endocrinol*. 2019;15(7):383-392.
43. Erickson KI, Voss MW, Prakash RS, et al. Exercise training increases size of hippocampus and improves memory. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011;108(7):3017-3022.
44. Stillman CM, Esteban-Cornejo I, Brown B, Bender CM, Erickson KI. Effects of exercise on brain and cognition across age groups and health states. *Trends Neurosci*. 2020;43(7):533-543.
45. Kivipelto M, Mangialasche F, Ngandu T. Lifestyle interventions to prevent cognitive impairment, dementia and Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol*. 2018;14(11):653-666.
46. Ngandu T, Lehtisalo J, Solomon A, et al. A 2 year multidomain intervention of diet, exercise, cognitive training, and vascular risk monitoring versus control to prevent cognitive decline in at-risk elderly people. *Lancet*. 2015;385(9984):2255-2263.
47. Scarmeas N, Anastasiou CA, Yannakoulia M. Nutrition and prevention of cognitive impairment. *Lancet Neurol*. 2018;17(11):1006-1015.
48. Morris MC, Tangney CC, Wang Y, et al. MIND diet slows cognitive decline with aging. *Alzheimers Dement*. 2015;11(9):1015-1022.
49. Cunnane SC, Trushina E, Morland C, et al. Brain energy rescue: an emerging therapeutic concept for neurodegenerative disorders of ageing. *Nat Rev Drug Discov*. 2020;19(9):609-633.
50. Bellenguez C, Küçükali F, Jansen IE, et al. New insights into the genetic etiology of Alzheimer's disease and related dementias. *Nat Genet*. 2022;54(4):412-436.
51. Nalls MA, Blauwendraat C, Vallerga CL, et al. Identification of novel risk loci, causal insights, and heritable risk for Parkinson's disease. *Lancet Neurol*. 2019;18(12):1091-1102.
52. Renton AE, Chiò A, Traynor BJ. State of play in amyotrophic lateral sclerosis genetics. *Nat Neurosci*. 2014;17(1):17-23.
53. Hansson O. Biomarkers for neurodegenerative diseases. *Nat Med*. 2021;27(6):954-963.
54. Zetterberg H, Bendlin BB. Biomarkers for Alzheimer's disease—preparing for a new era of disease-modifying therapies. *Mol Psychiatry*. 2021;26(1):296-308.
55. Ashton NJ, Janelidze S, Al Khleifat A, et al. A multicentre validation study of the diagnostic value of plasma neurofilament light. *Nat Commun*. 2021;12(1):3400.
56. Livingston G, Huntley J, Liu KY, et al. Dementia prevention, intervention, and care: 2024 report of the Lancet standing Commission. *Lancet*. 2024;404(10452):572-628.
57. World Health Organization. Risk reduction of cognitive decline and dementia: WHO guidelines. Geneva: World Health Organization; 2019.
58. López-Otín C, Blasco MA, Partridge L, Serrano M, Kroemer G. Hallmarks of aging: an expanding universe. *Cell*. 2023;186(2):243-278.
59. Stern Y, Arenaza-Urquijo EM, Bartrés-Faz D, et al. Whitepaper: defining and investigating cognitive reserve, brain reserve, and brain maintenance. *Alzheimers Dement*. 2020;16(9):1305-1311.
60. Cabeza R, Albert M, Belleville S, et al. Maintenance, reserve and compensation: the cognitive neuroscience of healthy ageing. *Nat Rev Neurosci*. 2018;19(11):701-710.

61. Quinn JF, Raman R, Thomas RG, et al. Docosahexaenoic acid supplementation and cognitive decline in Alzheimer disease: a randomized trial. JAMA. 2010;304(17):1903-1911. doi:10.1001/jama.2010.1510.
62. Yurko-Mauro K, McCarthy D, Rom D, et al. Beneficial effects of docosahexaenoic acid on cognition in age-related cognitive decline. Alzheimers Dement. 2010;6(6):456-464. doi:10.1016/j.jalz.2010.01.013.
63. Age-Related Eye Disease Study 2 Research Group. Lutein + zeaxanthin and omega-3 fatty acids for age-related macular degeneration: the AREDS2 randomized clinical trial. JAMA. 2013;309(19):2005-2015. doi:10.1001/jama.2013.4997.
64. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, et al. Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia. N Engl J Med. 2019;380(1):11-22. doi:10.1056/NEJMoa1812792.
65. Nicholls SJ, Lincoff AM, Garcia M, et al. Effect of high-dose omega-3 fatty acids vs corn oil on major adverse cardiovascular events in patients at high cardiovascular risk: the STRENGTH randomized clinical trial. JAMA. 2020;324(22):2268-2280. doi:10.1001/jama.2020.22258.

L'Autore



Giovanni Chetta

Biochimico, fisiologo e biofisico, con una formazione multidisciplinare nelle scienze biomediche e numerosi percorsi di alta specializzazione nell'ambito della fisiologia, nutrizione, nutraceutica, fitoterapia e biomeccanica.

L'intero percorso professionale si è sviluppato in ambito medico, in costante collaborazione con medici specialisti e altri professionisti sanitari. Questa esperienza gli ha consentito di coniugare il rigore delle scienze di base con le esigenze della pratica clinica, sviluppando una visione integrata dei meccanismi fisiologici e fisiopatologici che regolano l'organismo umano.

Dal 1988 si dedica allo studio del metabolismo, dell'infiammazione cronica, della bioenergetica cellulare e delle interazioni tra i sistemi che mantengono l'omeostasi.

La sua attività è orientata a integrare le conoscenze della fisiologia classica con le più recenti evidenze della ricerca scientifica, promuovendo un approccio che considera la terapia farmacologica e gli interventi sul terreno biologico come strumenti complementari di un'unica strategia terapeutica.

«Biochimica, fisiologia e biofisica compongono il linguaggio della medicina: comprenderne i meccanismi aumenta la consapevolezza riguardo salute, malattia e cura.»

giovannichetta.com

Copyright

Versione 1.0 – 2026

© 2026 Giovanni Chetta. Tutti i diritti riservati.

È vietata la riproduzione, anche parziale, del presente documento senza preventiva autorizzazione scritta dell'Autore, salvo quanto previsto dalla normativa vigente in materia di diritto d'autore.

Le informazioni contenute in questa guida hanno finalità esclusivamente divulgative ed educative e non sostituiscono il parere del medico o di altri professionisti sanitari qualificati. Ogni decisione diagnostica o terapeutica deve essere presa nell'ambito di una valutazione clinica individuale.

Questa guida potrà essere periodicamente aggiornata alla luce delle nuove evidenze scientifiche. La versione riportata in copertina o frontespizio e/o in questa pagina identifica il testo di riferimento.