

## **Nuove Strategie di Prevenzione del Danno Cognitivo**

**MAURO CACCIAFESTA (\*)**

Si stima che ad oggi vi siano circa 24 milioni di malati di Alzheimer nel mondo. Le proiezioni parlano di un aumento drammatico della prevalenza di questa patologia nei prossimi anni, con oltre 60 milioni di malati nel 2040. Ad oggi le opzioni terapeutiche mirano da un lato a rallentare la progressione della malattia, dall'altro al contenimento dei disturbi comportamentali frequentemente associati alle fasi più avanzate della demenza. La rinuncia di qualche anno fa di una nota multinazionale farmaceutica a proseguire la ricerca e lo sviluppo di nuovi farmaci per la malattia di Alzheimer ha destato grande interesse e preoccupazione su diverse testate giornalistiche di tutto il mondo, evidenziando come il percorso di ricerca e sviluppo di un nuovo farmaco dedicato alla demenza di Alzheimer risulti essere particolarmente gravoso in termini economici e ad elevato rischio di fallimento (1). Di qui l'importanza di ampliare gli sforzi della ricerca anche sulle possibili strategie da mettere in atto per prevenire l'insorgenza del danno cognitivo. In quest'ambito numerose evidenze scientifiche hanno dimostrato un effetto protettivo della dieta non solo nella prevenzione del danno cognitivo, ma anche nel rallentamento della progressione nei soggetti con iniziale deficit cognitivo. È noto come la dieta mediterranea, caratterizzata da un basso contenuto di carne e latticini oltre che da un elevato contenuto di frutta, verdura e pesce, sia in grado di ridurre l'incidenza di fattori di rischio vascolare, di abbassare le concentrazioni di glucosio ed insulina plasmatiche e modulare in senso inibitorio diversi marcatori dell'infiammazione e di stress ossidativo (2). Maggiore è l'aderenza a questo regime dietetico e minore è il rischio di sviluppare la demenza di Alzheimer, a supporto dell'ipotesi che la dieta possa giocare un ruolo chiave nella prevenzione della demenza (2). È interessante notare anche come il trattamento a base di una miscela brevettata di nutrienti tra cui acidi grassi omega-3, colina, uridina monofostato, fosfolipidi, antiossidanti e vitamine del gruppo B abbia rallentato il declino cognitivo in una popolazione di soggetti con mild cognitive impairment (3). Sempre in ambito nutraceutico numerosi studi hanno evidenziato un ruolo del microbiota intestinale nella prevenzione della demenza. Il microbiota, infatti, comunica con il cervello attraverso l'attivazione di specifici frammenti del complemento e di recettori di segnale pro-infiammatori che potrebbero andare a influenzare alcuni meccanismi connessi con la malattia di Alzheimer come la produzione e la deposizione di placche di amiloide. È stato dimostrato, inoltre, un aumento della presenza di Escherichia/Shigella nel microbiota di pazienti con compromissione cognitiva e amiloidosi cerebrale, associato a livelli più elevati di mediatori dell'infiammazione (IL-6, IL-1beta, ecc). Alcuni probiotici, come L. Rhamnosus e L. Helveticus, sembrano prevenire la ridotta espressione del fattore neurotrofico cerebrale BDNF a livello ippocampale, prevenendo il danno cognitivo indotto in modelli murini (4).

*(\*) Ha collaborato allo studio il Dr. Walter Verrusio*

Altri possibili modulatori positivi della plasticità cerebrale sono l'esercizio fisico e la musica. È noto, infatti, come l'esercizio fisico stimoli la neurogenesi ed esplichi anche un effetto di neuroprotezione con riduzione del rischio di stroke (5). In particolare, recenti evidenze scientifiche hanno dimostrato come l'attività fisica esplichi un effetto positivo sulle capacità cognitive

attraverso l'attivazione della corteccia prefrontale, un'area cerebrale coinvolta non solo nella programmazione e nell'esecuzione del movimento, ma anche nel decision-making, presiedendo al controllo delle funzione esecutive (strategie comportamentali, regolazione del comportamento emotivo, etc...) attraverso la working memory (memoria a breve termine che permette l'immagazzinamento di informazioni in entrata e allo stesso tempo il loro recupero dalla memoria a lungo termine) e la modulazione delle reazioni emotive che possono condizionare il problem-solving (capacità di risoluzione dei problemi) (6). Anche la musica, al pari dell'attività fisica, può giocare un ruolo importante nella prevenzione e nel trattamento della demenza. L'Effetto Mozart fu descritto per la prima volta nel 1993 (7), con uno studio effettuato su 84 studenti di un college sottoposti ad uno stimolo musicale per 10 minuti: il primo gruppo ascoltò l'allegro con spirito della sonata per due pianoforti in re maggiore K448 di W. A. Mozart; il secondo gruppo ascoltò musica rilassante; il terzo gruppo non ascoltò musica. Tutti i soggetti furono quindi sottoposti ad una prova di ragionamento spaziale che misurava il Quoziente Intellettivo (I.Q.); gli studenti che avevano ascoltato Mozart ottennero un punteggio I. Q. superiore di 8-9 punti rispetto agli altri due gruppi. Tale effetto tuttavia presentava una durata di 10-15 minuti. Altri studi sono quindi stati condotti con l'impiego di tecniche sempre più raffinate e alcuni di essi hanno portato a risultati interessanti. La musica di Mozart sembra indurre modificazioni elettroencefalografiche favorevoli anche in termini di problem-solving (8). In un recente studio abbiamo evidenziato con l'ascolto della musica di Mozart, in soggetti con iniziale decadimento cognitivo, non solo un miglioramento all'esecuzione di test cognitivi, ma anche un incremento significativo dei livelli sierici di BDNF (9). Alcune ricerche sembrano ricollegare tale effetto alla specifica architettura di alcune composizioni musicali (riscontrabili prevalentemente in alcune composizioni di Mozart e Bach), le cui caratteristiche fisico-matematiche e connotazioni ritmiche del tutto particolari, sarebbero in grado di produrre una fisiologica stimolazione delle funzioni cognitive e dei meccanismi neuroplastici che sono alla base del fisiologico funzionamento del nostro cervello. Tra gli aspetti distintivi della musica di Mozart notiamo la frequente ripetizione della linea melodica; ciò determina la quasi assenza di elementi di "sorpresa" che possono distogliere l'ascoltatore da un tipo di ascolto "razionale", in cui ogni elemento di tensione armonica (ed anche melodica) trova una risoluzione che conferma le aspettative di chi ascolta. Si evince, pertanto, come alcuni stimoli sonori, proprio per le loro peculiarità, siano più facilmente decodificabili dal cervello rispetto ad altri e ciò potrebbe spiegare perché tali stimoli, come le composizioni di Mozart, possano risultare più efficaci di altri nell'aumentare le capacità cognitive (10).

Da quanto qui brevemente esposto appare chiaro come, tra gli strumenti in grado di prevenire il deficit cognitivo, rivestano un ruolo importante sia l'adozione di uno stile di vita sano che l'arricchimento ambientale (tra cui l'esposizione a particolari stimoli musicali), tutti fattori in grado di influenzare non solo il rischio di sviluppare il danno cognitivo, ma anche di rallentare la progressione.

## Bibliografia

1. Soininen H. et al. 24-month intervention with a specific multinutrient in people with prodromal Alzheimer's disease (LipiDiDiet): a randomised, double-blind, controlled trial. [www.thelancet.com/neurology](http://www.thelancet.com/neurology) Vol 16 December 2017, pp 965-975.
2. Jiang C. et al. The Gut Microbiota and Alzheimer's Disease. J Alzheimers Dis 2017;58(1):1-15.
3. Marusic U, Taube W, Morrison SA et al. Aging effects on prefrontal cortex oxygenation in a posture-cognition dual-task: an fNIRS pilot study. Eur Rev Aging Phys Act. 2019 Jan 11;16:2.
4. Verrusio W, Mecarelli O, Cacciafesta M et al. The Mozart Effect: a quantitative EEG study Conscious Cogn. 2015 Sep;35:150-5.
5. Verrusio W, Cacciafesta M, Pecci MT et al. Music, spatial task performance, and brain plasticity in elderly adults. J Am Geriatr Soc, 2016. doi: 10.1111/jgs.14361