

# Inizia una nuova era.

## Prevenzione della sindrome d'Alzheimer (AD)

**\* „Circa la metà dei casi di AD sono potenzialmente attribuibili a fattori di rischio modificabili..“**

**Neurology 80, 1824-1825,2013**

**Lancet Neurol. 10, 819-828,2011**

**\* „... non esiste alcun trattamento della AD...un ritardo dell'insorgenza della malattia può essere raggiunto spesso con una semplice modificazione dello stile di vita.“**

**Current Biology 28, R635-R655,2018**

\* **Differenza** fra il *normale* indebolimento cognitivo in età avanzata e la demenza

\* **Evitare** procedure diagnostiche inutili e psicologicamente pesanti.

\* **Problemi etici**

\* **Ridurre** il rischio della demenza

**Senescenza:**

***rallentamento***

**dei processi cognitivi,  
a partire dalla memoria  
*mente intatta***

$\frac{1}{4} - \frac{1}{5}?$

**Demenza:**

***distruzione***

**progressiva dei mec-  
canismi nervosi della  
mente**

# Stadi della senescenza mentale

B. Reisberg *Amer. J.Psychiat.* 139, 1136-1139, 1982

- **Stadio 1: Indebolimento cognitivo dopo i 65 anni** [„*smemoratazza senescente benigna*“]

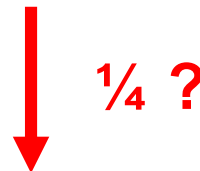
- **2972 con ssb oltre i 73 anni**

**1,7% l'anno sono diventati dementi**

*Alzheimer's & Dementia* 15,465-476,2019

- **Stadio 2: Blando deterioramento cognitivo**  
**MCI (mild cognitive impairment) o CIND**  
**(cognitive impairment no dementia)**

**NON SONO DEMENZE**



**diventa demente**



# MCI

## mild cognitive impairment

Mayo Clinic 1999

*Arch. Neurol.* 56,303-308,1999

*Neurology* 56, 1133-1142,2001

- **15-20%** oltre i 65 anni
- Indebolimento della memoria episodica e semantica, *superiore alla media dell'età*
- Comportamento normale
- Funzioni cognitive normali
- Miglioramenti spontanei (1/4?)
- **Possibile** transizione fra invecchiamento normale e patologico con rischio di demenza
- 1/3 o 1/4 (?) diventa demente

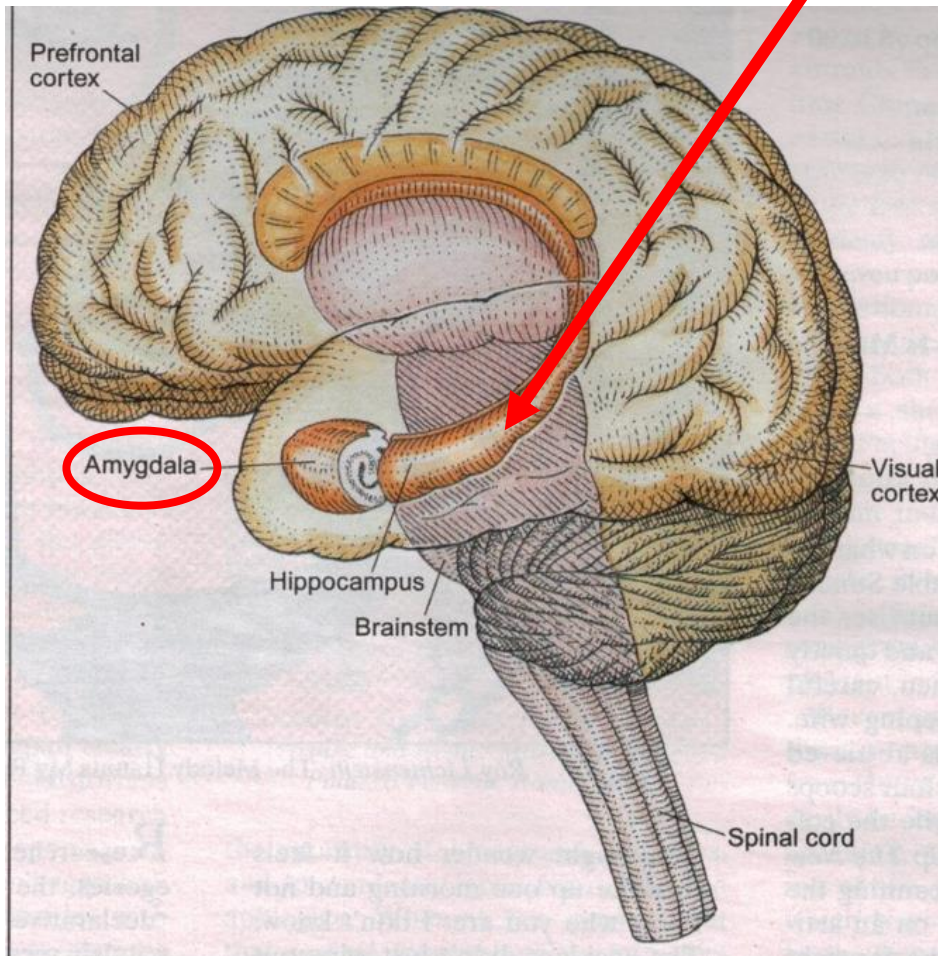
# Stadi della demenza

B. Reisberg *Amer. J.Psychiat.* 139, 1136-1139, 1982

- **Stadio A : Blanda demenza ( difficoltà dell'orient. spaziale, difficoltà quotidiane, aprassia, appiattimento degli affetti) 2-3 anni**
- **Stadio B: Moderata demenza (memoria quasi sparita) 1-2 anni**
- **Stadio C: Severa demenza (incapace delle incombenze più semplici) 2-3 anni**
- **Stadio D: Grave demenza**

# Demenza

**Ippocampo organo della memoria e dell'affettività (sistema limbico)**



- **Debolezza della memoria, fino alla scomparsa**
- **Imbarazzo, vergogna, insofferenza, depressione**
- **Attacchi di panico, accuse, senso di persecuzione, pianti, lamenti, disperazione**
- **Agitazione**
- **Insonnia e altri disturbi del sonno**
- **Nessun autocontrollo**
- **Allucinazioni drammatiche**
- **Disturbi del linguaggio, della visione, della marcia, del senso del tempo e dello spazio**
- **Momenti d'autocoscienza**

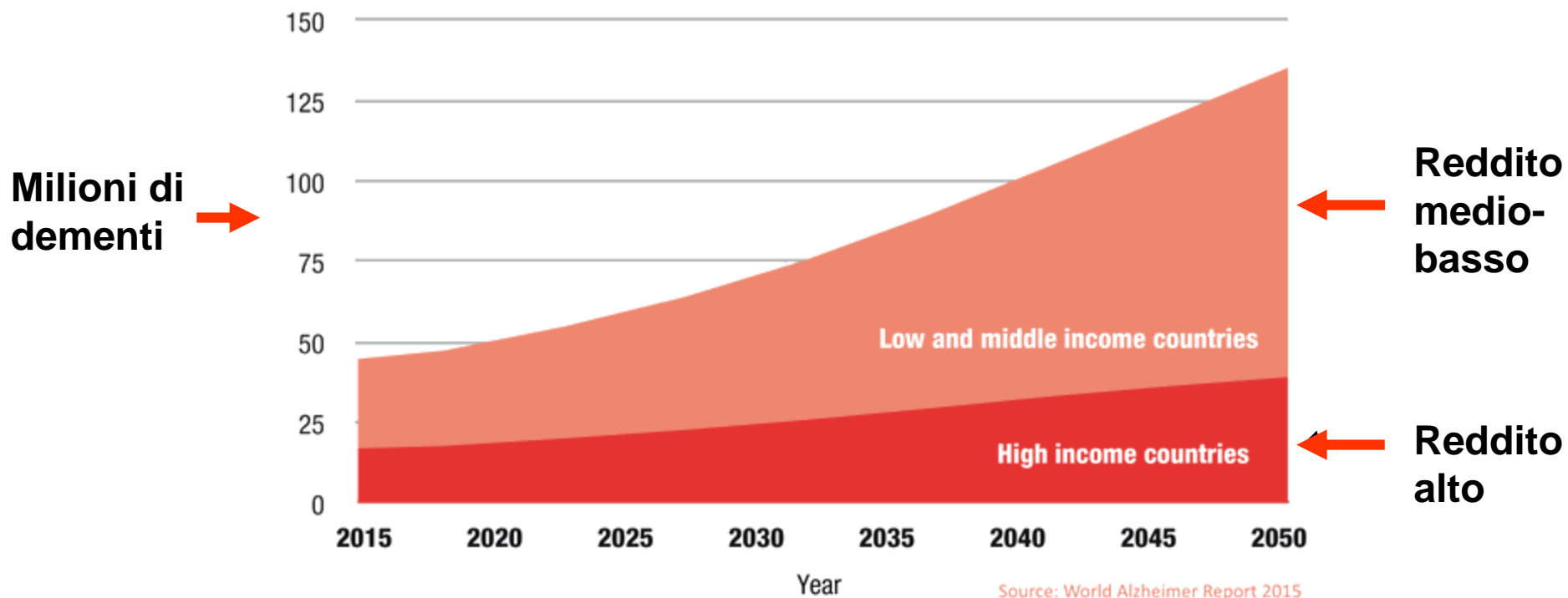
# Demenza

- **Ammalati nel mondo: 33.9 milioni nel 2011, 47 milioni nel 2016 90% oltre 65a**
- **Il prolungamento dell'attesa di vita di 6 anni e 3 mesi raddoppia il numero dei dementi senili. Ogni 20 anni numero raddoppiato**
- **Negli ultimi 20 anni incidenza stabile o regrediente (California, UK, Svezia, ecc)**

*\* „ L'aumento della durata della vita rende la fragilità mentale una delle più gravi minacce all'umanità del XXI secolo.“*

**Nature 464, 529-535,2010**

## Presumibile numero di dementi dal 2015 al 2050 in paesi con reddito medio-basso e reddito alto



Italia (2015) 1.300.000

World Alzheimer Report 2015

**51 – 56 anni**

**Alois Alzheimer**  
**Neurolog. Centralblatt**  
**23, 1129-1136,1906**

**Disturbi del linguaggio, problemi percettivi, allucinazioni, disorientamento, debolezza della memoria, gelosia ossessiva, deliri di persecuzione, insonnia, comportamento inadeguato**

**Autopsia:**

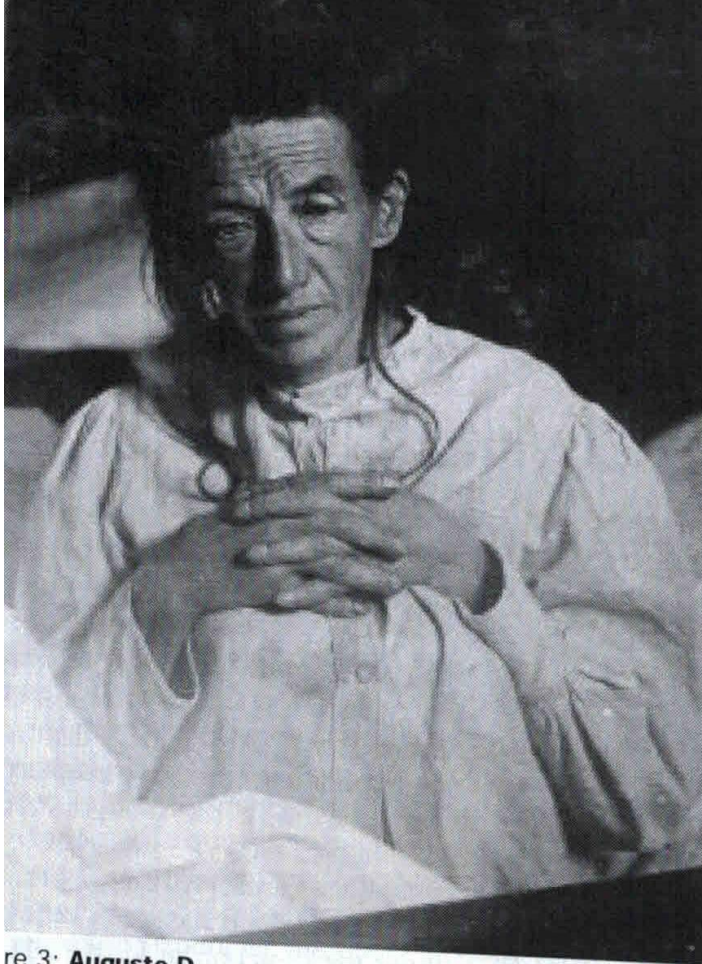
**Ipotrofia cerebrale**

**Grovigli dentro i neuroni (tau, degenerazione fibrillare, mai vista prima)**

**Placche fra i neuroni**

**Arteriosclerosi (significante?)**

**Diagnosi: *demenza presenile***



re 3: Auguste D



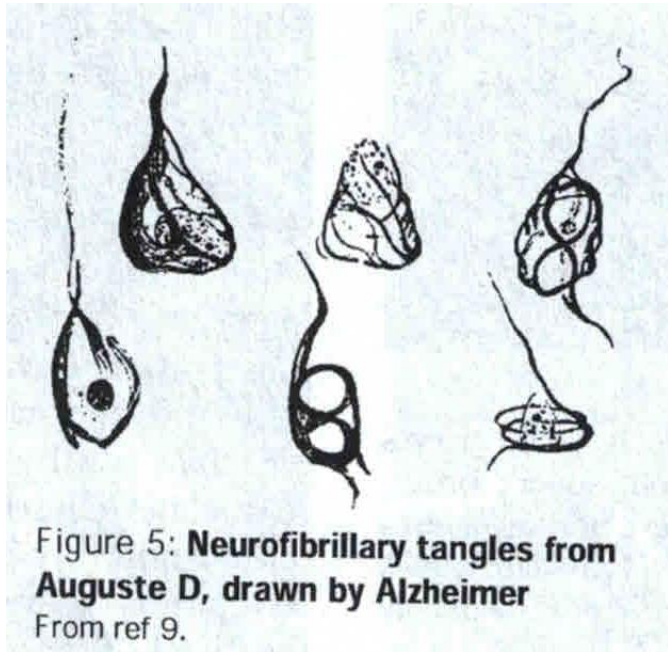
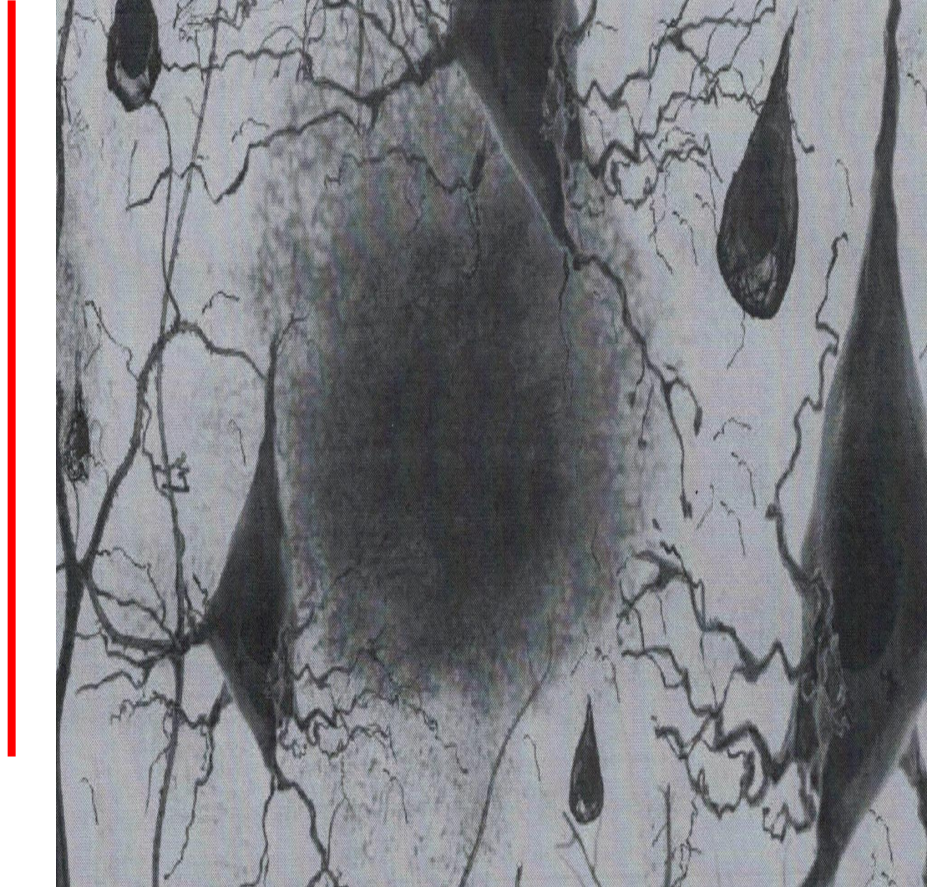


Figure 5: **Neurofibrillary tangles from Auguste D, drawn by Alzheimer**  
From ref 9.

**Neurofibrille nelle cellule nervose**

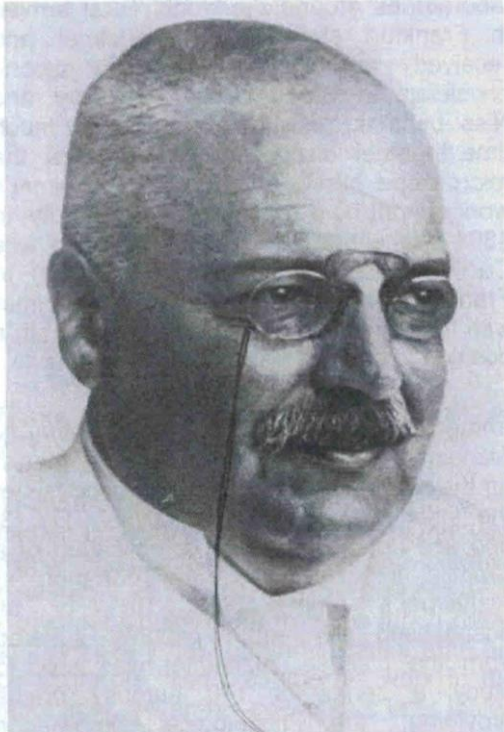


**Placche amiloidi fra i neuroni**

Über eigenartige Krankheitsfälle des späteren Alters.

Von  
A. Alzheimer.

## Alois Alzheimer 1864-1915



Zeitschrift für gesam. Neurolog. u. Psychiat.  
4,356-385, 1911

- Placche (amiloidi) nei lobi parietali e temporali
- Casi di demenza senile grave con poche placche o senza placche
- Degenerazione neurofibrillare (tau) non costante, anche con molte placche

***„Dobbiamo concludere che le placche non sono la causa della demenza senile, ma solo una manifestazione accessoria dell'involuzione senile del sistema nervoso.“***



Macdonald Critchley et al.  
***The neurology of old age***  
The Lancet 217, 1931  
1119-1127, 1221-1231, 1331-1337

- **Senescenza psichica: *normale invecchiamento di persone anziane sane.***
- **Demenza senile arteriosclerotica: *diminuzione o perdita della memoria episodica, orientamento spaziale disturbato, diminuzione della concentrazione e dell'attenzione, depressione.***
- **Demenza arteriosclerotica senile (encefalopatia ipertensiva): *sclerosi dei vasi cerebrali.***
- ***„Demenza con e senza placche. Mente normale con placche. Inspiegabile con le placche.“***

**Anni '80: silenziosa epidemia**

# Alzheimer's Disease: The Amyloid Cascade Hypothesis

John A. Hardy and Gerald A. Higgins

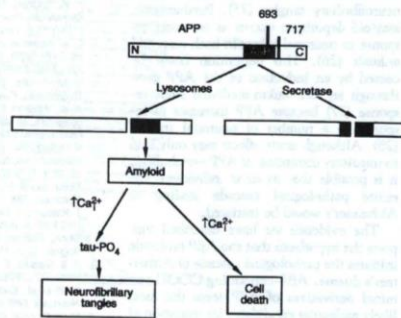
Alzheimer's disease causes dementia in many elderly people and in some individuals with Down syndrome who survive to age 50. Alzheimer's is characterized by various pathological markers in the brain—large numbers of amyloid plaques surrounded by neurons containing neurofibrillary tangles (1), vascular damage from extensive plaque deposition (2), and neuronal cell loss (1). Because it is not known if the amyloid plaques or the neurofibrillary tangles are the earliest lesion in the disease process, the role of these markers in the etiology of the disease is controversial.

Our hypothesis is that deposition of amyloid  $\beta$  protein (A $\beta$ ), the main component of the (3) plaques, is the causative agent of Alzheimer's pathology and that the neurofibrillary tangles, cell loss, vascular damage, and dementia follow as a direct result of this deposition. A $\beta$  is a peptide product of the larger amyloid precursor protein (APP) (4). Because Down syndrome is caused by trisomy of the region of chromosome 21 that contains the APP gene, deposition of A $\beta$  is likely to be an early event in the disease (5). The A $\beta$  molecule is a 39- to 42-amino acid peptide (4, 6), part of which forms the hydrophobic transmembrane domain in the COOH-terminal portion of APP (Fig. 1). A $\beta$  is one of a diverse group of "amyloid" (starch-like) proteins that forms insoluble extracellular deposits. The APP gene undergoes alternative RNA splicing to produce several protein isoforms; the predominant variant in brain lacks a serine protease inhibitor domain that is present in APP molecules in other tissues (7).

We now know something about how APP proteolysis leads to A $\beta$  deposition. APP is inserted into the cytoplasmic membrane and then cleaved at residues 15 to 17 within the A $\beta$  sequence by the APP "secretase" (8) (Fig. 1). This cleavage event therefore produces fragments that do not contain intact A $\beta$  and so cannot result in amyloid deposition. These fragments include secreted NH $_2$ -terminal derivatives that can be detected in brain and

cerebrospinal fluid (9). The APP secretase that cuts within the A $\beta$  region has an extraordinarily broad sequence specificity and recognizes the secondary structure of APP, cleaving at a defined distance from the membrane (10). Several recent studies suggest that APP can also be processed by the endosomal-lysosomal pathway, after recycling of membrane-bound APP and possibly via an intracellular metabolic route (11-13). Carboxyl-terminal fragments containing the entire A $\beta$  sequence can be derived from this alternate normal processing of APP (12, 14) and may eventually lead to amyloid deposition (12, 14) (Fig. 1).

**Fig. 1.** The amyloid cascade hypothesis. Processing of APP can occur via two pathways: (i) Cleavage within A $\beta$  by the secretase, which generates peptide products that do not precipitate to form amyloid and (ii) cleavage in the endosomal-lysosomal compartment, resulting in intact A $\beta$  that precipitates to form amyloid and, in turn, causes neurofibrillary tangles and cell death, the hallmarks of Alzheimer's disease.



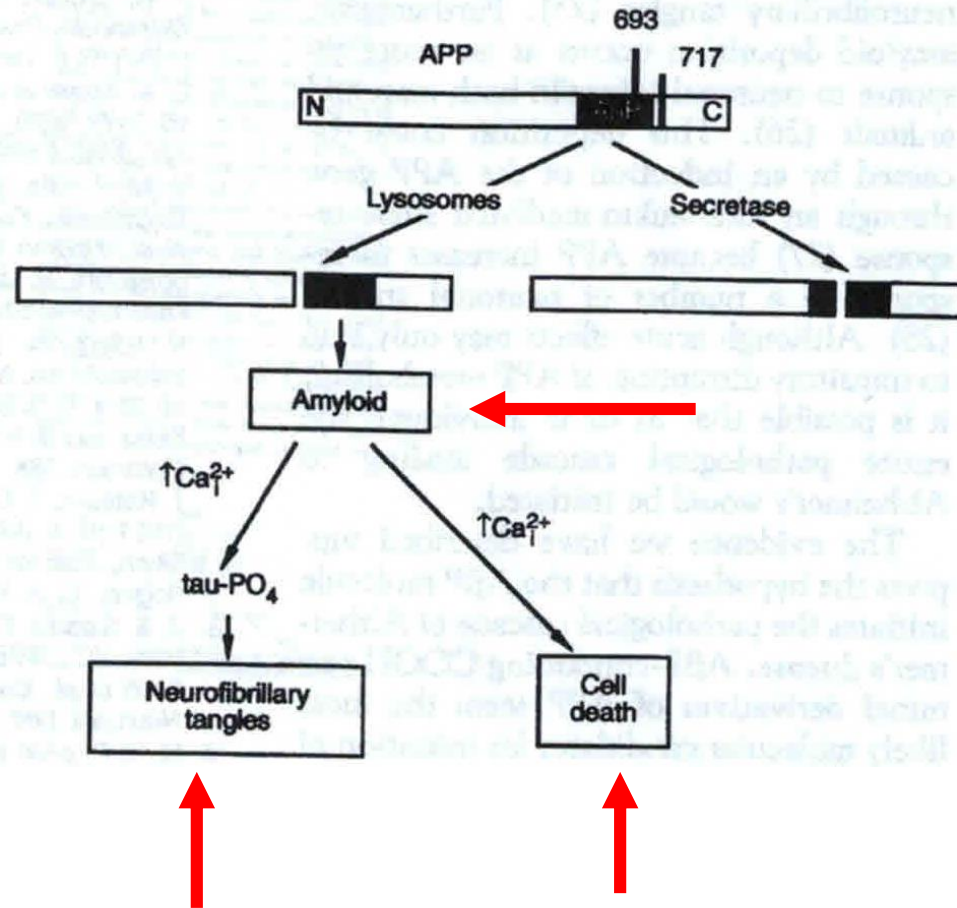
Mutations in the COOH-terminal portion of APP cause hereditary, early onset Alzheimer's disease (15, 16) and hereditary cerebral hemorrhage with amyloidosis (Dutch-type) (17). The APP mutation that causes massive A $\beta$  deposition in the Dutch amyloidopathy is a glutamic acid to glutamine substitution at codon 693 [with reference to the longest form of APP, APP-770 (7)] (Fig. 1), located only six residues away from the cleavage site within the A $\beta$  sequence (17). It has been speculated that this mutation might cause A $\beta$  deposition by inhibiting secretase cleavage of APP, although this now seems less likely because of the apparent lack of sequence specificity of the enzyme (10).

Three mutations have been described within the APP gene that cause familial

Alzheimer's disease. These mutations all occur at codon 717 of the protein (15, 16) and change the native valine, located three residues from the COOH-terminal end of A $\beta$ , to isoleucine, phenylalanine, or glycine (Fig. 1). It is unclear how these mutations cause amyloid deposition, but they may inhibit the breakdown of a COOH-terminal fragment of APP that contains A $\beta$  (15), alter the anchoring of APP in the cell membrane, or stabilize A $\beta$ -containing amyloidogenic fragments within lysosomes (12, 15).

Our cascade hypothesis states that A $\beta$  itself, or APP cleavage products containing A $\beta$ , are neurotoxic and lead to neurofibrillary tangle formation and cell death. Thus, two successive events are needed to produce Alzheimer's pathology. First, A $\beta$  must be generated as an intact entity, either by accumulation of A $\beta$  or as an A $\beta$ -containing fragment of APP. Second, this molecule must facilitate or cause neuronal death and neurofibrillary tangle formation. Neve and her colleagues have reported that

the A $\beta$ -containing COOH-terminal fragment is toxic to cultured neurons (18), and Kowall and co-workers (19) have suggested that A $\beta$  alone exerts toxic effects on neurons, an effect possibly mediated through the serpin receptor (20). Other investigators, however, have reported that A $\beta$  itself is not neurotoxic, but that it renders neurons more sensitive to excitotoxic damage (21). Although it is not clear exactly how A $\beta$  causes neuronal loss and tangle formation, the peptide is known to disrupt calcium homeostasis and increase intraneuronal calcium concentrations (Fig. 1). This observation could explain how neurofibrillary tangles form. The tangles are largely composed of paired helical filaments formed from a hyperphosphorylated form of the microtubule associated protein, tau (6),



J. A. Hardy, Department of Biochemistry, St. Mary's Hospital Medical School, London W2 1PG, U.K., and Department of Psychiatry, University of South Florida, Tampa, FL 33612.  
G. A. Higgins, Molecular Neurobiology, Laboratory of Biological Chemistry, National Institute on Aging, National Institutes of Health, Baltimore, MD 21224.



Copyright 1997 by  
The Gerontological Society of America

The Gerontologist  
Vol. 37, No. 2, 150-156

**Sister Mary** the gold standard for the Nun Study, was a remarkable woman who had high cognitive test scores before her death at 101 years of age. What is more remarkable is that she maintained this high status despite having abundant neurofibrillary tangles and senile plaques, the classic lesions of Alzheimer's disease. Findings from Sister Mary and all 678 participants in the Nun Study may provide unique clues about the etiology of aging and Alzheimer's disease, exemplify what is possible in old age, and show how the clinical expression of some diseases may be averted.

**Key Words:** Neuropathology, Alzheimer's disease, Dementia, Cognition

# Aging and Alzheimer's Disease: Lessons From the Nun Study<sup>1</sup>

David A. Snowdon, PhD<sup>2</sup>  
Center of Aging Kentucky

**„Sister Mary era una donna con notevoli capacità cognitive fino alla fine della vita a 101 anni. Ciononostante, all'autopsia si trovarono neurofibrille e placche in gran quantità. Lei e altri 678 partecipanti allo studio dimostrano che l'espressione clinica di alcune malattie può mancare.“**

**Personne anziane (anche novantenni e oltre) senza demenza hanno le alterazioni cerebrali attribuite all'AD (amiloidi, tau).**

**Neurology 66, 1841-1844, 2006**

**British medical J. 341, 2010<https://doi.org/10.1136/bmj>**

- **Non c'è rapporto costante fra la clinica dell'AD e le caratteristiche anatomopatologiche (tau, placche) attribuite all'AD.**

- **„Alzheimer senza Alzheimer“?**

- **„Alzheimer precoce“?**

**Early Diagnosis?**

- **„Diagnosi precoce“?**

- **„La maggioranza delle persone attualmente con alterazioni dell'AD (amiloidosi, tau o entrambe) SONO PRECLINICHE“  
[CIOÉ SONO SANE]**

**Alzheimer's & Dementia 14, 121-129, 2018**

**„Il campo dell'Alzheimer è oggi stracolmo di controversie circa incertezze, cose ignote, tentativi falliti, insufficienze dei modelli animali.“**

**Margaret Lock N.Y.R.of Books July 10 2014**

**„ La maggioranza delle persone con AD preclinica  
NON AMMALERÀ DI DEMENZA “ [46.7 milioni di  
persone]**



**„La presenza della AD preclica NON SIGNIFICA  
necessariamente un'alta probabilità di ammalare di  
demenza.“** *Alzheimer's & Dementia 14, 981-988,2018*



**„Una parte sostanziale di pazienti dementi non  
avevano avuto i cosiddetti prodromi della ma-  
lattia di Alzheimer.“** *Brain 138, 1327-1338,2018*

# Neurobiology of Aging

77,26-36, **2019**

- **161** persone sane di mente fino al decesso
- Età alla visita: 62-100 anni (media 87)
- Età al decesso: 62-103
- Autopsia (1999-2015):
- B-Amiloidi : 57 % (49% forte, 13% molto forte)
- TAU: in tutte tranne 4
- Lesioni vas.: (microinfarti e infar.) 45%



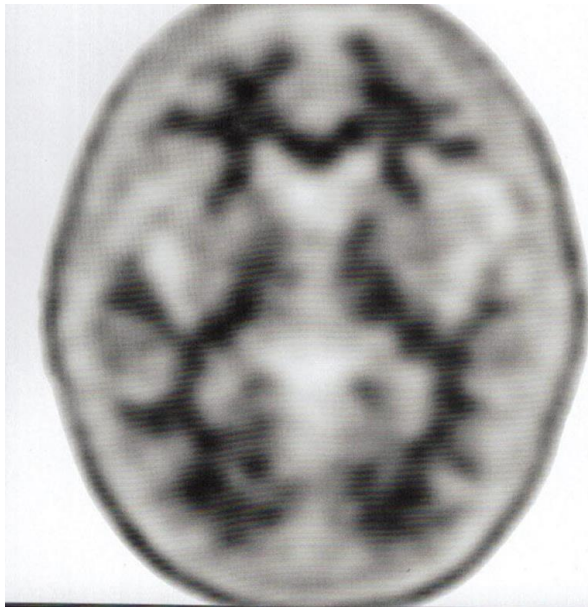
## Questions concerning the role of amyloid- $\beta$ in the definition, aetiology and diagnosis of Alzheimer's disease

Gary P. Morris<sup>1,2</sup> · Ian A. Clark<sup>3</sup> · Bryce Vissel<sup>1,2</sup>

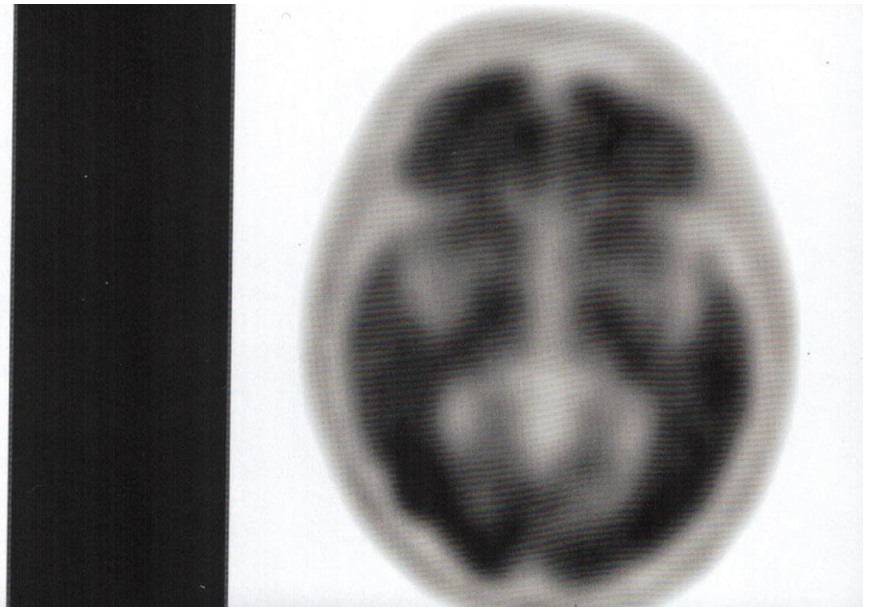
### **Domande circa il ruolo della beta-amil. nella definizione, nelle cause e nella diagnosi dell'AD.**

- 1.- Nel cervello della persona normale dal punto di vista cognitivo ci possono essere beta-amil. e tau? **SI****
- 2.- Ci sono individui con la diagnosi clinica di AD **senza** beta-amil. e tau nel cervello? **SI****
- 3.-Le dimensioni e l'eventuale progressione delle placche amil. sono correlate alla progressione del declino cognitivo? **NO****
- 4.-La comparsa delle amil. nel cervello é il primo segno biologico della demenza? **NO****

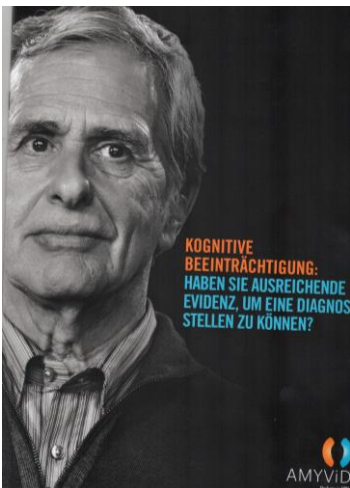




normale



AD, forse (?)



**„Non sufficiente per una diagnosi sicura di AD o di altri disturbi cognitivi, perché questi reperti possono trovarsi in pazienti anziani senza disturbi.“**



# Alzheimer's & Dementia

## 14, 1383-1385, 2018

- Biogen & Eisai: BAN2401/Placebo
- 800 pazienti con **MCI** o **AD** iniziale
- 5X iniezioni endovena 10mg/kg 2 volte per settimana
- Nel gruppo BAN2401 regressione delle placche amiloidi del 93%
- Nessuna efficacia cognitiva
- Rallentamento del declino cognitivo?

**Biogen halts studies of closely watched Alzheimer's drug, a blow to hopes for new treatment**

By [Adam Feuerstein @adamfeuerstein](#)

March 21, 2019

# Biogen abandons Alzheimer's drug

◆ Treatment withdrawn from trials ◆ Shares slide 30% ◆ Cure elusive despite investment

PETER WELLS — NEW YORK  
HANNAH KUCHLER — SAN FRANCISCO

Biogen and its Japanese partner Eisai are to abandon trials of their Alzheimer's treatment, dealing a blow to efforts to defeat the disease and sending the US drugmaker's shares down almost 30 per cent.

The companies said yesterday that they had decided to discontinue global Phase III trials of aducanumab after a "futility analysis", conducted by an independent monitoring committee, indicated the drug was not going to prove effective.

The disappointment adds aducanumab to a list of once-promising Alzhe-

imer's drugs that have failed in the late stages of testing, leaving the industry with little to show for billions of dollars of investment.

Aducanumab was being tested on Alzheimer's patients with mild cognitive impairment and mild dementia. Biogen and Eisai said the recommendation to stop the studies was not based on safety concerns. "This disappointing news confirms the complexity of treating Alzheimer's disease and the need to further advance knowledge in neuroscience," said Michel Vounatsos, Biogen chief executive.

Biogen shares were down 28 per cent in early afternoon trading, wiping about

\$18bn from its market value, which stood slightly above \$63bn at the close on Wednesday. That sent the stock to its lowest level since mid-2016.

The Alzheimer's treatment was Biogen's single most significant prospect in a pipeline of drugs that investors hoped would secure the company's future. Its existing products face intensifying competition, with its multiple sclerosis treatment challenged by Genentech and its muscular dystrophy drug expected to have a rival from PTC Therapeutics.

Tom Shrader, biotech analyst at BTIG, cut his rating on Biogen from "buy" to "neutral" after the aducanumab failure but said the drugmaker was "still an

Outcome  
'confirms  
complexity  
of treating  
Alzheimer's  
disease'

Michel  
Vounatsos,  
Biogen chief

aggressive company with a knack for finding new directions".

Favourable results for aducanumab in Phase II studies last year appeared to validate the amyloid hypothesis, which proposes that memory loss and other Alzheimer's impairments are due to build-up of sticky plaques in the brain.

Support for the hypothesis has fallen in recent years after drugs from Merck & Co, Eli Lilly and AstraZeneca, stumbled in final Phase III trials.

Jim Kupiec of ProMIS Neurosciences said targeting plaque had been proven to be the wrong tactic and that an approach focused on proteins in the brain was showing promise.

Financial Times 22.03.19

# **Demenza/Incidenze annuali**

- ***Advances in Gerontology 16, 30-37,2005***  
**1999: USA 310.000 casi di demenza oltre i 65 anni **meno** che nel 1982**  
**(5,7 → 2.9% della popol.)**
  
- ***Nature Communications 7, 11398,2016***  
**In UK nel 2015: 210.00 nuovi casi di AD anziché 250.00 (2014)**



stabilisce l'età genetica

Neurobiology of Aging

53,36-47,2017

*I geni dei mitocondri sono prematuramente alterati nelle malattie degenerative e nell' AD*

Alzheimer's & Dementia

14,1099,2018

*„... Il danno del DNA è la forza patogenetica determinante della neurodegenerazione e del declino cognitivo.“*

età epigenetica  
invecchiamento

misure preventive  
sociali e personali

*„La causa della AD è probabilmente multifattoriale, e consiste di un cocktail di fattori ambientali e genetici e dello stile di vita.“* Curr. Biol. 28, R635-655, 2018

*„Il modello concettuale di demenza è di considerare la AD una **sindrome** piuttosto che una malattia“* Alz.& Dem.Translational Res.a Clin.Invest. 3, 571-578, 2017

# Demenza

- La demenza è, nella maggior parte dei casi, un evento genetico condizionato da fattori epigenetici.
- La demenza non è una malattia, ma una **sindrome** dovuta a più di una causa.
- Non c'è terapia, solo prevenzione **generica** e **misure palliative**.

- **„Sebbene al momento non si conoscano interventi di prevenzione specifica... *l'impegno cognitivo, l'aumento dell'attività fisica, il controllo scrupoloso della pressione sanguigna* possono essere misure preventive benefiche, anche se manca l'evidenza scientifica definitiva.“**

Alzheimer's & Dementia 14, 121-129, 2018

**„Circa la metà dei casi di AD sono potenzialmente attribuibili a fattori di rischio modificabili..“**

***Neurology 80, 1824-1825,2013; Lancet Neurol. 10, 819-828,2011***



## **Ridurre** il rischio della demenza

**Alzheimer's & Dementia**  
**14,845-847,2018**

- „Quasi tutti i tentativi di trovare prevenzioni e trattamenti efficaci della demenza sono *falliti...L'unica strada per ridurre il gravame della demenza è l'intervento sullo stile di vita.*“

WHO 29.05.2017

## Prevenzione della demenza come **assoluta priorità** della politica sanitaria

- *Fattori di rischio*

- **Disturbi cardiovascolari, in particolare ipertensione arteriosa e fibrillazione atriale**
- **Obesità**
- **Diabete**
- **Fumare**
- **Ridotta attività fisica**
- **Insonnia**
- **Basso livello culturale**
- **Depressione**
- **Riduzione dell'udito**
- **Alcolismo**
- **Uso (non solo abuso) di droghe**
- **Basso livello di Vitamina B12**



Less dementia with oral anticoagulation in atrial fibrillation

Europ. Heart J. 39, 453-460,2018

Lancet Neurol. 16,677,2017



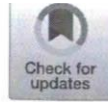
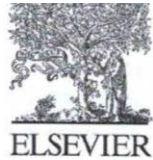


**„The prevalence of hypertension and obesity significantly increased between 1990 and 2000.“**

***Neurology 78,1456-1463, 2012 [33.000 pers. 55 anni ► 5anni]***

**Rischi vascolari e rischi correlati: ipertensione, fumare, diabete, colesterolo alto.**

***Neurology 80, 1888-1894,2013***



Perspective

The clinical practice of risk reduction for Alzheimer's disease:  
A precision medicine approach

Richard S. Isaacson<sup>a,\*</sup>, Christine A. Ganzer<sup>b</sup>, Hollie Hristov<sup>a</sup>, Katherine Hackett<sup>c</sup>, Emily Caesar<sup>d</sup>,  
Randy Cohen<sup>e</sup>, Robert Kachko<sup>f</sup>, Josefina Meléndez-Cabrero<sup>g</sup>, Aneela Rahman<sup>a</sup>, Olivia Scheyer<sup>a</sup>,  
Mu Ji Hwang<sup>h</sup>, Cara Berkowitz<sup>i</sup>, Suzanne Hendrix<sup>j</sup>, Monica Mureb<sup>a</sup>, Matthew W. Schelke<sup>k</sup>,  
Lisa Mosconi<sup>a</sup>, Alon Seifan<sup>l</sup>, Robert Krikorian<sup>m</sup>

<sup>a</sup>Department of Neurology, Weill Cornell Medicine and NewYork-Presbyterian, New York, NY, USA

<sup>b</sup>School of Nursing, Hunter College, City University of New York, New York, NY, USA

<sup>c</sup>Department of Psychology, Temple University, Philadelphia, PA, USA

<sup>d</sup>Loyola School of Medicine, Chicago, IL, USA

<sup>e</sup>Department of Cardiology, Crystal Run Healthcare, Middletown, NY, USA

<sup>f</sup>Inner Source Health, New York, NY, USA

<sup>g</sup>Department of Neurology, Weill Cornell Medicine, San Juan, PR, USA

<sup>h</sup>Weill Cornell Medicine-Qatar, Doha, Qatar

<sup>i</sup>Weill Cornell Medicine, New York, NY, USA

<sup>j</sup>BioStatistics, Pentara Corporation, Salt Lake City, UT, USA

<sup>k</sup>Department of Neurology, Columbia University College of Physicians & Surgeons, New York, NY, USA

<sup>l</sup>Compass Health Systems, Miami, FL, USA

<sup>m</sup>Department of Psychiatry & Behavioral Neuroscience, University of Cincinnati College of Medicine, Cincinnati, OH, USA

•Quasi 47 milioni di americani hanno placche e tau

•1/3 dei pazienti con AD ha un fattore di rischio (ipertensione, diabete)

\*Decisioni sulla base di segni, sintomi, e valori ematici, non di dati paraclinici

„Una malattia cerebrovascolare è un reperto neuropatologico frequente in persone con demenza.“  
*Brain* 136, 2697-2706, 2013

# Che fare?

- *„To care when there is no cure“*
- *To „live well/live better with dementia“*
- *Principio: lasciar vivere la persona come il cervello malato la fa essere, senza ferirne la dignità.*
- *Misure palliative in famiglia e negli ospizi*

## **Problemi etici** della demenza

- **Informare l'ammalato?**
- **A seconda delle circostanze personali e familiari**
- **Solo dopo** l'evidenza clinica, **mai con** indagini strumentali
- **Mai** diagnosi cosiddette precoci in persone sane o con MCI. **Non sono diagnosi,** non aiutano e provocano solo angoscia.
- **Fine vita**



# La reazione all'aumento del gravame della demenza deve essere più rapido

The Lancet Neurol. 17,651,2018

## Response to the growing dementia burden must be faster

According to 2017 estimates from WHO, nearly 50 million people are living with dementia, and by 2030 the number is expected to reach 82 million. As this figure grows, so too will the need for support and care for people with dementia, which is projected to cost US\$ 2 trillion globally by 2030. The need to prepare for and try to prevent some of this personal and financial burden has received increasing attention, most notably with adoption by the World Health Assembly last year of the WHO global action plan on dementia. One year on, a report from Alzheimer's Disease International (ADI), the global federation of Alzheimer's disease associations, shows that not enough progress has been made. Governments need to make dementia a higher priority and must take action quickly to prevent the burden of dementia from becoming overwhelming.

The overall goal of the WHO global action plan

to be covered in future ADI reports, and currently too few data are available to assess progress towards the targets for support for carers, research and innovation, and diagnosis, treatment, care, and support. For the action area of information systems, the target is for 97 countries to collect a core set of dementia data by 2025, ideally through the WHO Global Dementia Observatory (GDO), a new platform for countries to share data on dementia indicators across all seven action areas. 21 countries have contributed to the pilot phase of the GDO, but even among these countries data are incomplete. If the ambitious WHO global action plan on dementia is to be successful, more member states need to start collecting and sharing their data through this platform.

Several initiatives are underway to accelerate progress and support member states that are willing to take action. On June 1, 2018, WHO published a practical guide to

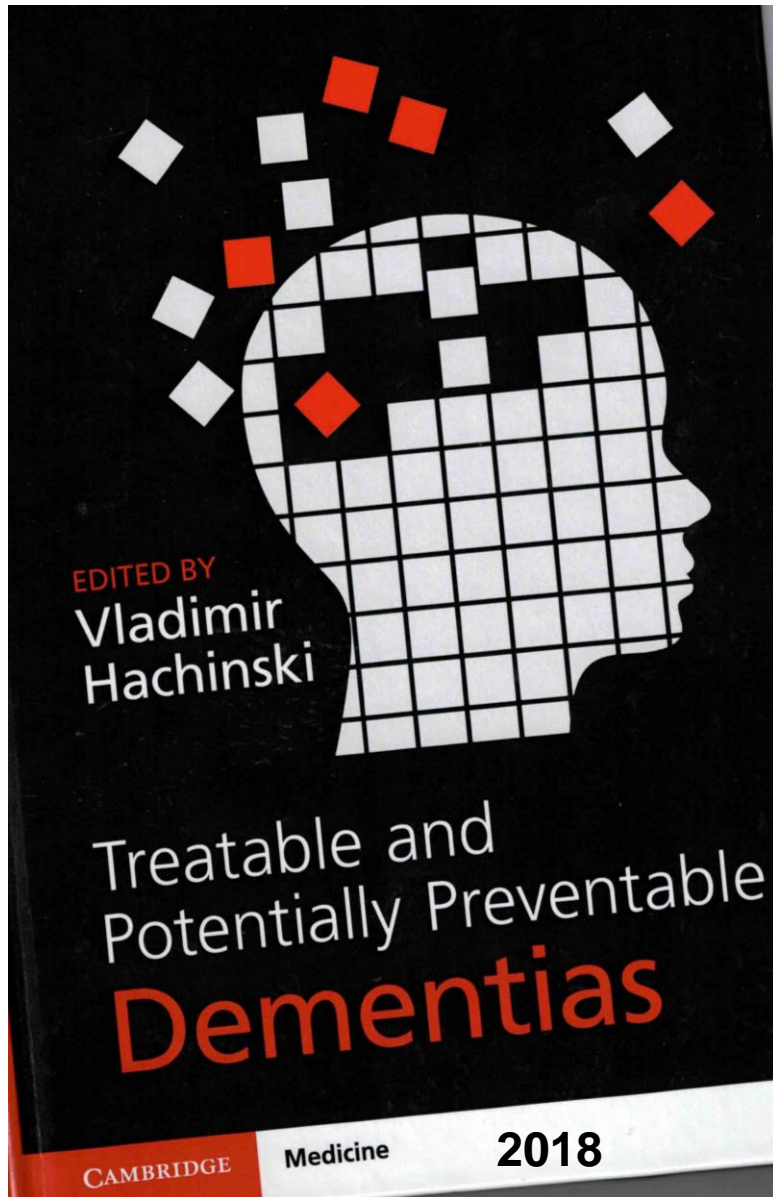


For the 2017 WHO estimates of the burden of dementia see [http://www.who.int/mental\\_health/neurology/dementia/infographic\\_dementia/en/](http://www.who.int/mental_health/neurology/dementia/infographic_dementia/en/)

For the WHO global action plan on dementia see [http://www.who.int/mental\\_health/neurology/dementia/action\\_plan\\_2017\\_2025/en/](http://www.who.int/mental_health/neurology/dementia/action_plan_2017_2025/en/)

For the ADI report see <https://www.alz.co.uk/mediadefrom>





**„Most Alzheimer pathology (plaques and tangles) occur silently without resulting in cognitive impairment.“**

**„La maggior parte della patologia dell'Alzheimer (placche e tau) si sviluppa inavvertitamente senza disturbi cognitivi.“**

**Inizia una nuova era**

### **A New Era Begins**

Vascular lesions, Alzheimer lesions, and Lewy bodies are common in elderly individuals; however, it is multiple pathologies that increase the risk of developing cognitive impairment.<sup>79</sup> In a large autopsy series of 6,205 patients, it was established that all major dementias have a vascular component, ranging from 60 percent frontotemporal dementias to 80 percent in Alzheimer disease (Figure 1.11).<sup>71</sup> It seems that having a vascular component can double the chance that neurodegenerative pathologies will result in dementia. In fact, the largest component of cognitive impairment can be explained by vascular and/or



**Roger Bacon  
(1214-1294)**

Differenza fra il **normale**  
indebolimento cognitivo in  
età avanzata e la demenza

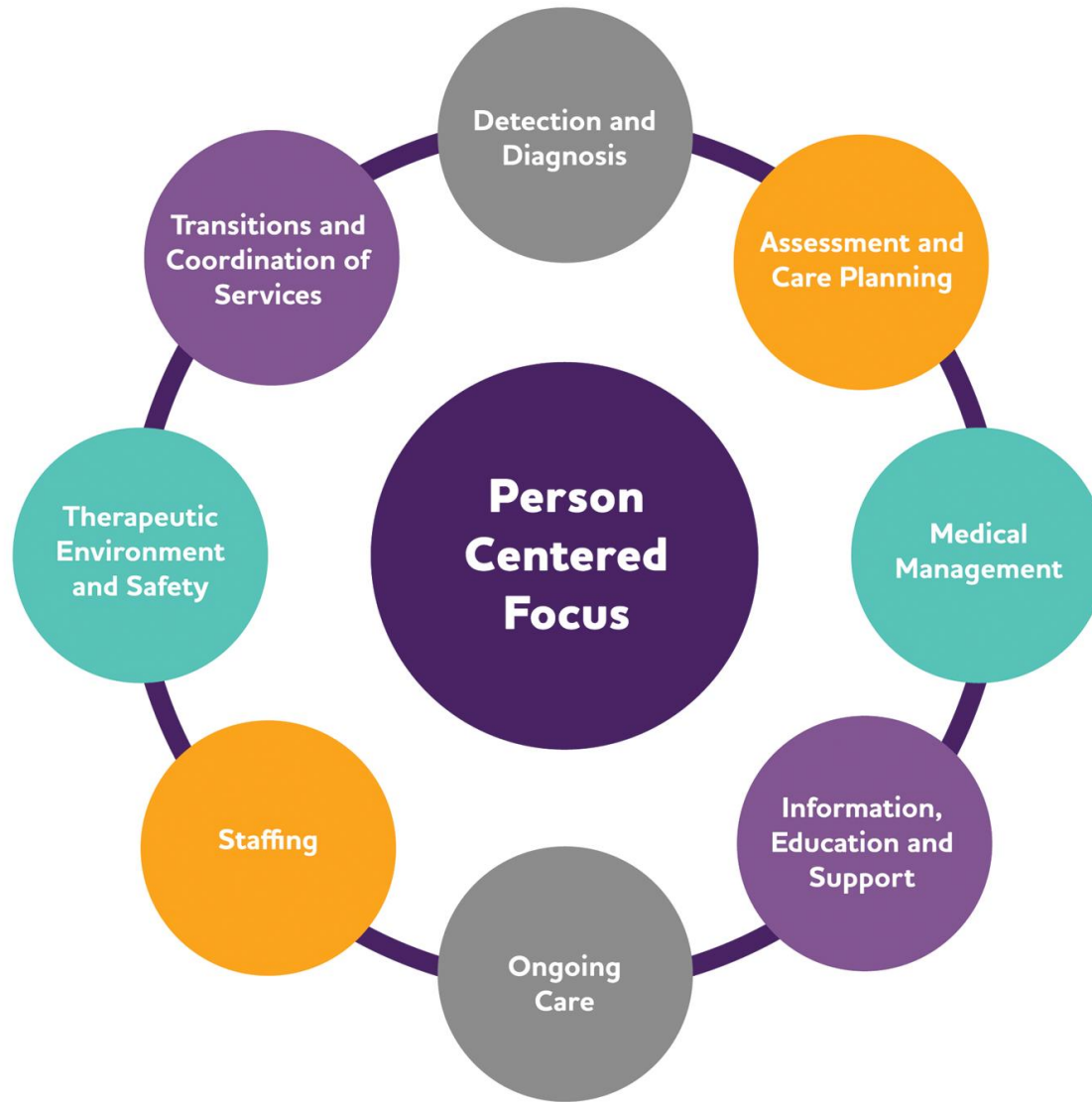
**„L'età avanzata è il tempo  
della dimenticanza.“**

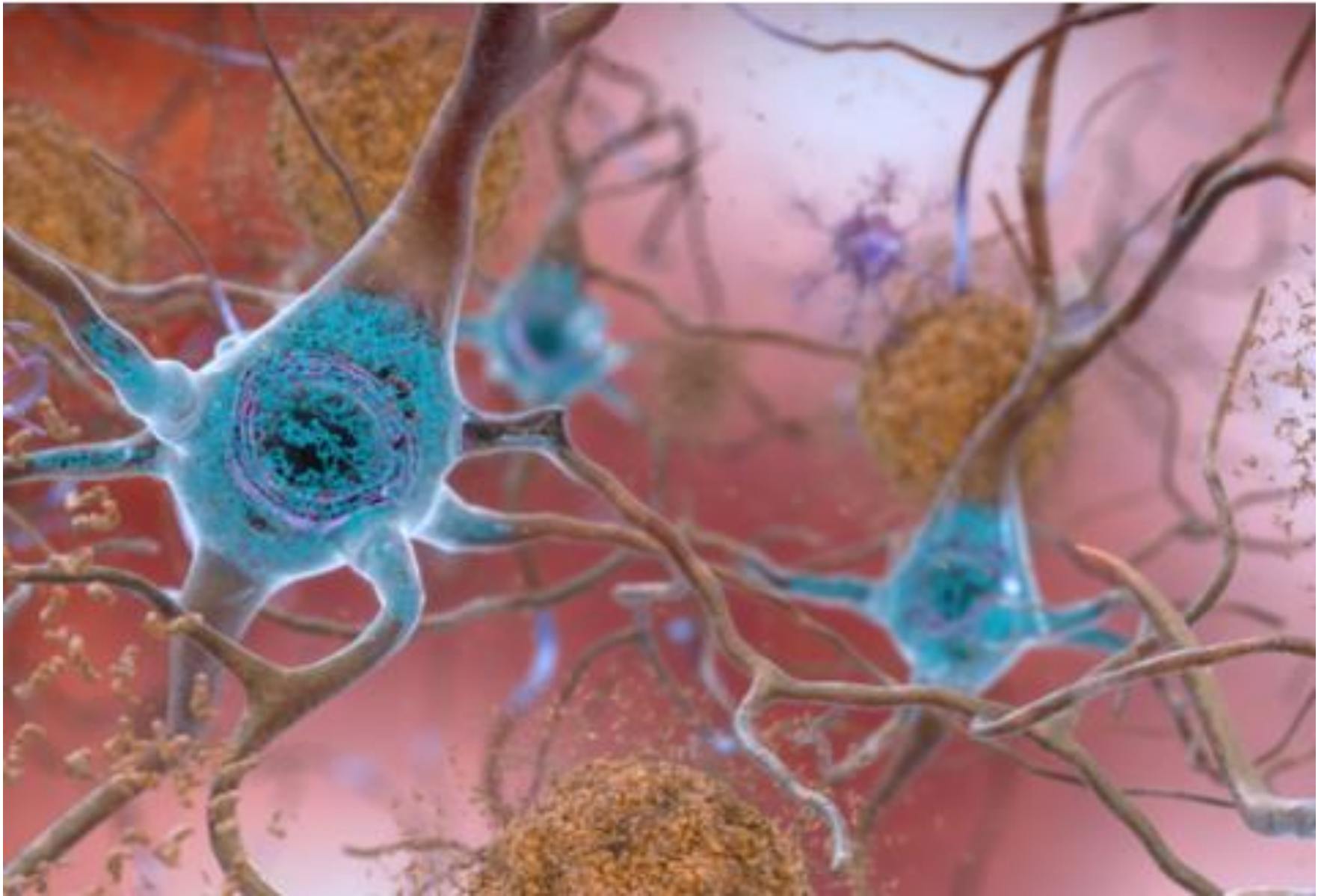


# Senescenza

- Deterioramento psicofisico dell'età avanzata
- I meccanismi cognitivi (in particolare memoria e concentrazione) diventano meno efficienti.
- Non è demenza, nemmeno iniziale

# 2018 DEMENTIA CARE PRACTICE RECOMMENDATIONS





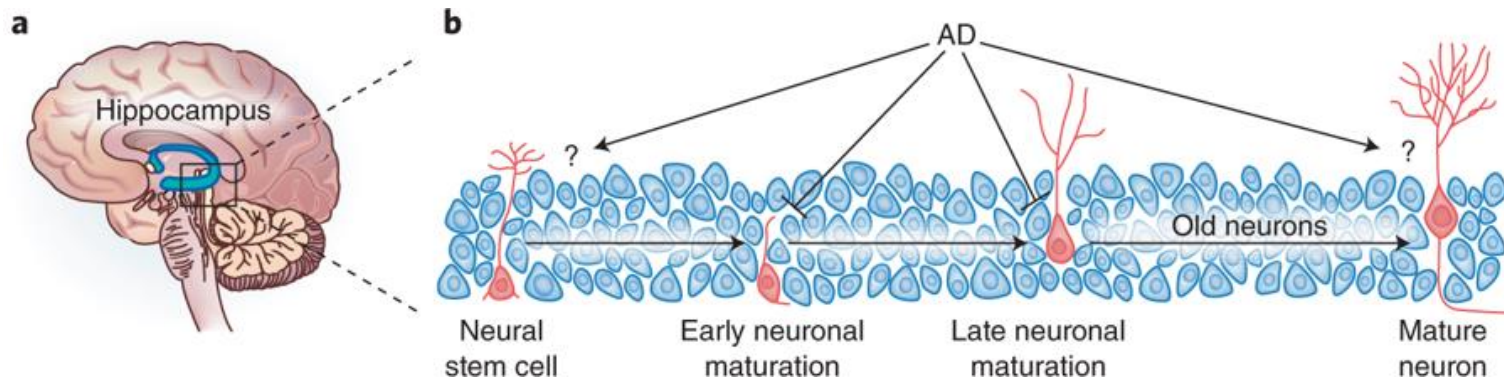
**Adult hippocampal neurogenesis is abundant in neurologically healthy subjects and drops sharply in patients with Alzheimer's disease**

**Elena P. Moreno-Jiménez , Miguel Garcia, et al.**

**Nature Medicine 25, 554-560,2019**

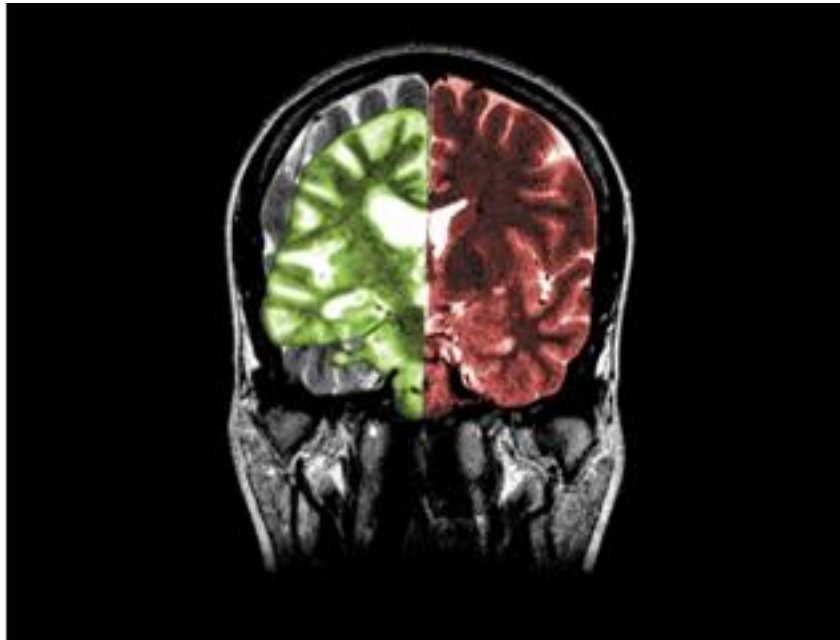
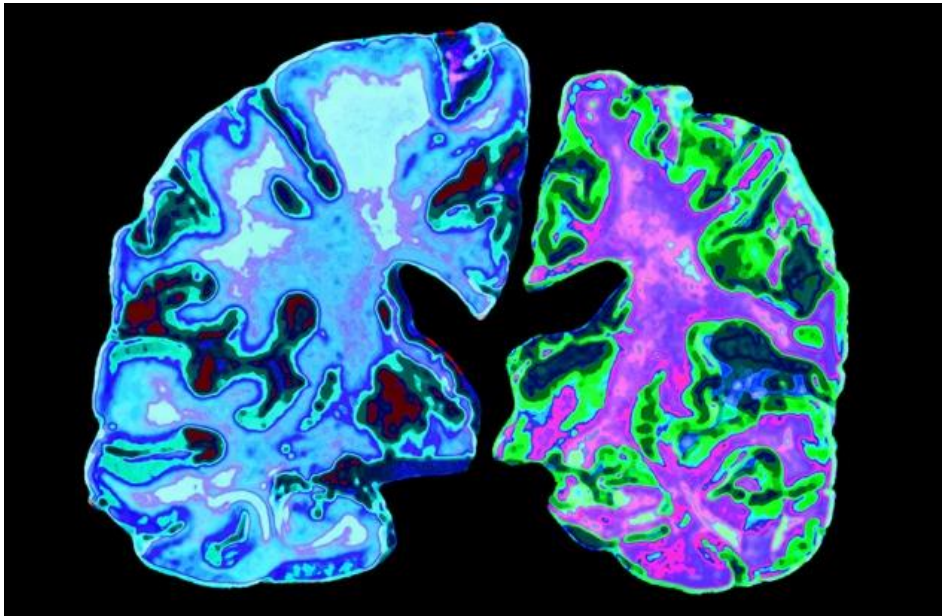
The number of immature neurons in the human hippocampus decreases in AD.

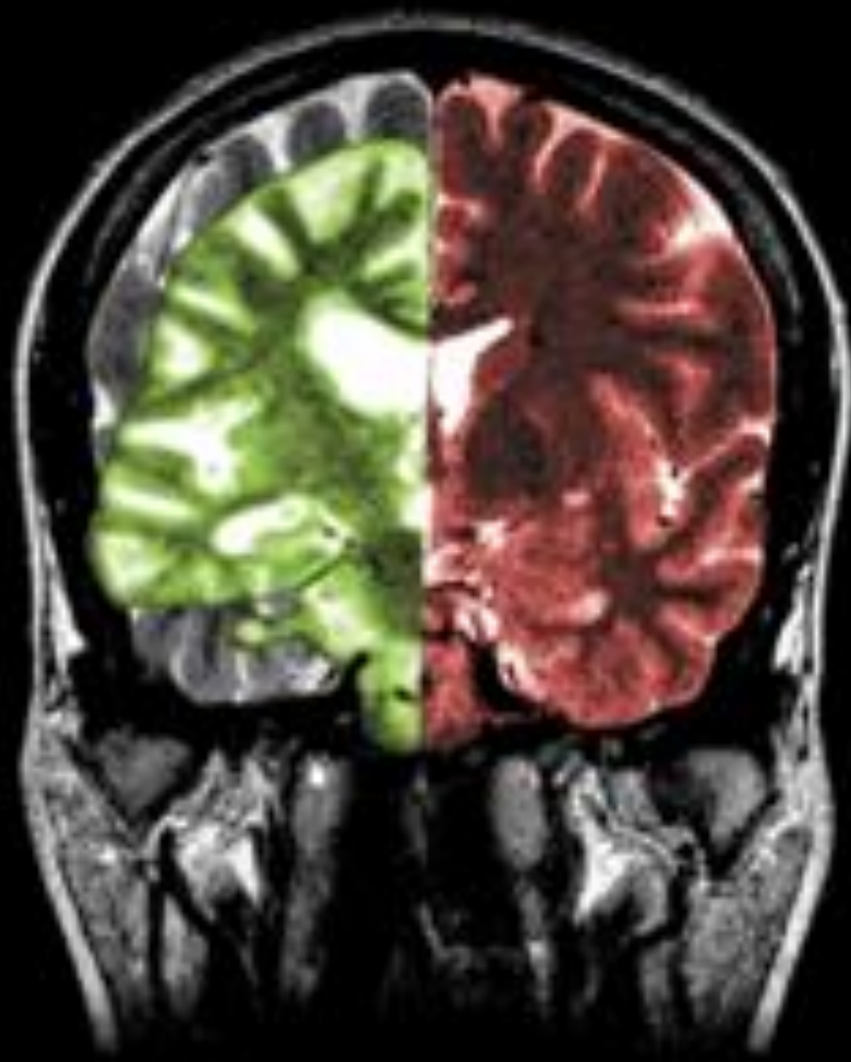
[A fresh look at adult neurogenesis](#)



**Nature Medicine 25, 542-543,2019**







# Das Demenzrisiko lässt sich halbieren

**Krankheit** Eine Heilung des gefürchteten Gedächtnisschwunds ist noch immer nicht in Sicht. Dennoch gibt es eine gute Nachricht: Prävention ist wirksamer als bisher angenommen.

Stefan Aerni

Lichtblick im Kampf gegen Demenz: In der Schweiz hat die Zahl der Neuerkrankungen in den letzten Jahren deutlich abgenommen. Dieser kleine Erfolg ist zwar noch lange kein Sieg über das unheimliche Leiden. Weil wir immer älter werden, bleiben Demenzkrankheiten eine grosse Herausforderung. So rechnet Alzheimer Schweiz

**Il rischio della demenza può essere dimezzato. La guarigione non è ancora in vista. Ciononostante ci sono buone notizie: la prevenzione è più efficace di quanto creduto fino ad ora.**

## So senken Sie Ihr Demenz-Risiko

**Tipps** Neue Erkenntnisse zeigen, dass man mit einfachen Lebensstiländerungen einer Demenz vorbeugen kann:

### — Achten Sie auf Ihr Herz

Was gut ist für Ihr Herz, ist auch gut für Ihr Gehirn. Achten Sie also strikte darauf, dass Blutdruck, Blutzucker und Blutfettwerte im Normbereich liegen. Wenn eine Änderung des Lebensstils – Verzicht aufs Rauchen, mehr Bewegung, gesunde Ernährung – nicht reicht, die Werte zu normalisieren, sollten sie medikamentös behandelt werden.

### — Bewegen Sie sich

Sport oder körperliche Arbeit ist ein sehr wirksames Mittel, um die Blutgefässe elastisch und damit Herz und Hirn fit zu halten. So lässt sich zum Beispiel mit moderatem Sport – nur schon

dreimal eine halbe Stunde pro Woche – der Blutdruck um immerhin rund 10 Millimeter Quecksilbersäule (mmHg) senken, auf völlig natürliche Weise. Einzige Nebenwirkung: gesteigertes Wohlbefinden.

### — Essen Sie gesund

Übergewicht belastet das Herz unnötig und ist folglich auch ein Risikofaktor für Demenz. Um sein Normalgewicht zu halten, sollte man auf die Ernährung achten. Bewährt hat sich eine Mischkost, wie sie in den Mittelmeerländern Tradition hat: Früchte, viel Gemüse, ungesättigte Fettsäuren aus pflanzlichen Ölen (Raps- oder Olivenöl), Fisch, Brot, Reis usw. Meiden sollte man dagegen Fertigmahlszeiten, rotes Fleisch und gesättigte Fettsäuren (Fleisch, Wurstwaren, fettreiche Milchprodukte). Beim Salz nicht übertreiben,

auf Zucker am besten ganz verzichten.

### — Melden Sie zu viel Alkohol

Über die Wirkung moderater Alkoholmengen aufs Gedächtnis ist sich die Forschung noch uneins. Als erwiesen gilt aber: Zu viel Alkohol schädigt das Gehirn.

### — Schlafen Sie genug

Ähnlich wie die Bedeutung der Blutgefässe rückt auch die Schlafqualität zunehmend in den Fokus der Demenzforschung. Schon heute gilt als gesichert, dass zu wenig Schlaf auf die Dauer das Demenzrisiko erhöht. Allfällige Schlafstörungen sollten deshalb angegangen werden.

### — Trainieren Sie Ihr Gehirn

Gehirnjogging, Kreuzworträtsel lösen und andere Denksportaufgaben sind nach neusten Erkenntnissen zwar weniger effektiv als früher propagiert. Dennoch können sie sich lohnen:

Wer sein Gehirn früh trainiert und viel weiss, hat später eine grössere kognitive Reserve, sollte es zum Hirnabbau kommen.

### — Pflegen Sie Kontakte

Freunde und Familie treffen, sich austauschen, sozial aktiv sein – das kann einen positiven Effekt haben auf die «grauen Zellen». Das Zusammensein mit Menschen ist gut für Gemüt und Geist. Als ideale Kombination körperlicher und geistiger Aktivität gilt das Tanzen.

### — Fangen Sie gleich an

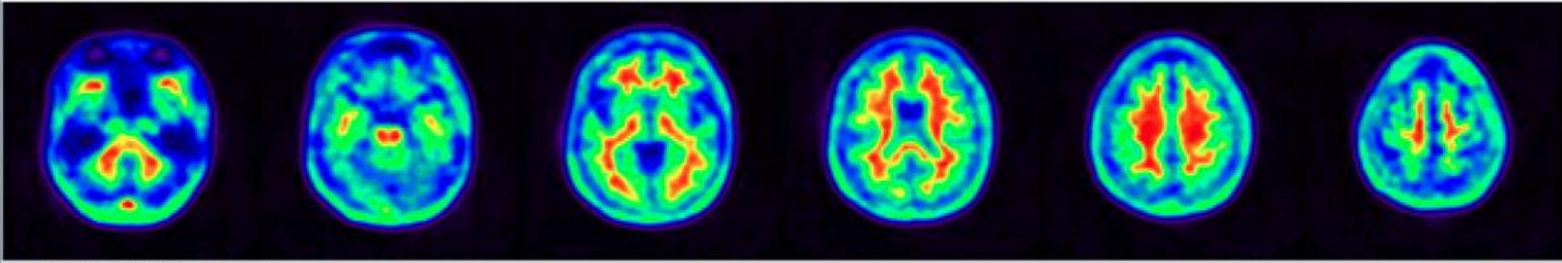
Je früher man hirngesund lebt, desto besser. Matchentscheide ist jedoch die Lebensmitte. U zu spät ist es nie, damit zu beginnen. (sac)

Quellen: Alzheimer Schweiz, Schweizerische Herzstiftung, Tenauspital Bern, Reto W. Kress (Universitäre Altersmedizin Bas

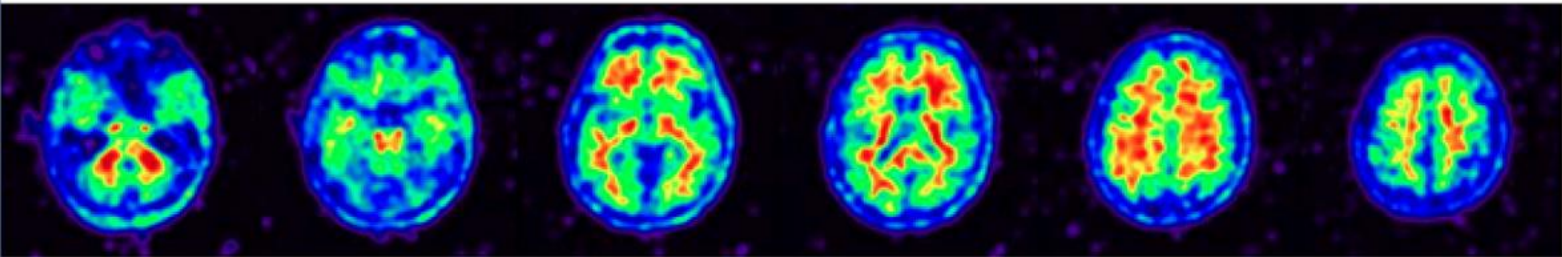
**Come abbassare il rischio della demenza: cura del cuore, attività fisica, dieta, poco alcol, dormire a sufficienza, attività mentale, curare i contatti.**



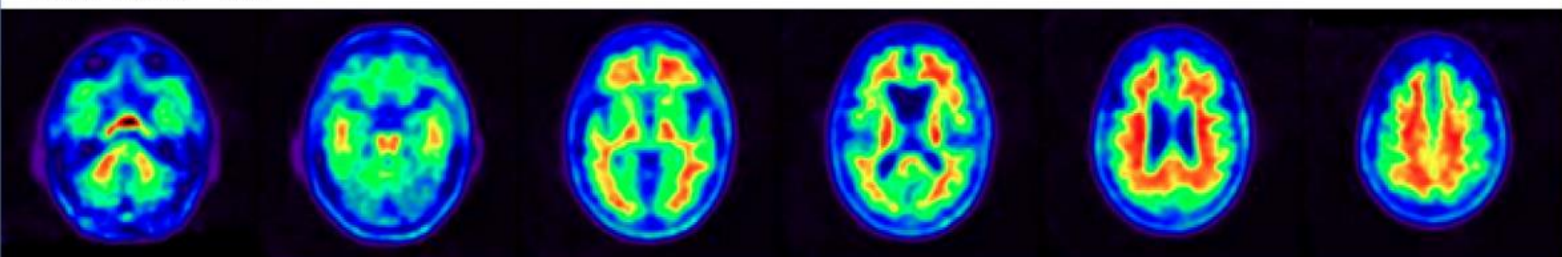
NORMAL SUVR = 1.00



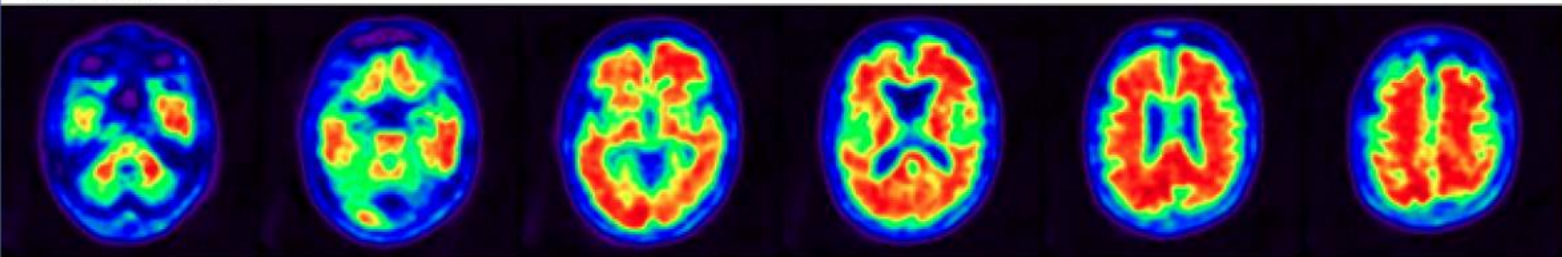
EMCI SUVR = 1.05



LMCI SUVR = 1.22



AD SUVR = 1.36



Amyloid-Bildgebung  
NeuroImage 78, 474-485,2013

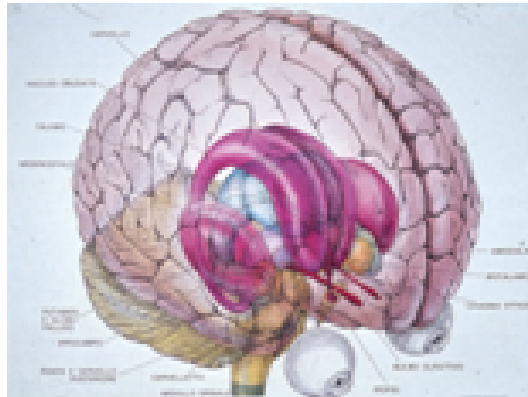
**Ann. Intern. Med. 153(3), 176-181, 2010**

**Archive Neurol. 68 (9), 1185-1190, 2011**

- ***„Allo stato attuale, non c'è nessuna evidenza di buona qualità scientifica che corrobori l'associazione fra la modificazione di fattori ritenuti di rischio e la riduzione del rischio del declino cognitivo o della malattia di Alzheimer.“***

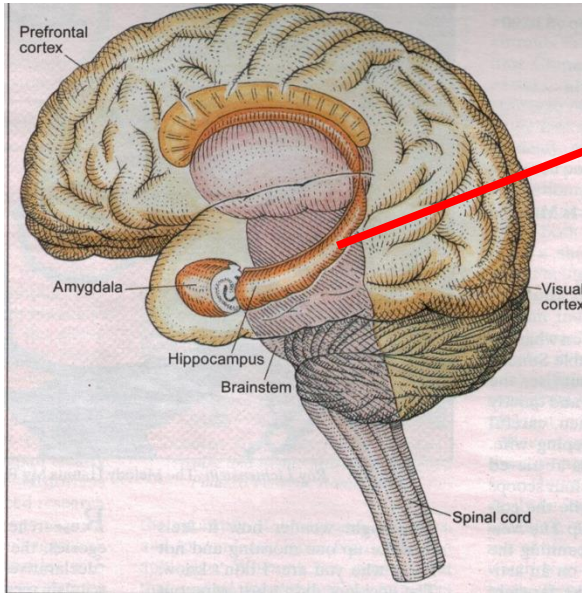
**(U.S. National Institute of Health)**





- **Corteccia cerebrale: 16 miliardi di neuroni**
- **Cervello umano: circa 1000 tipi di neuroni**
- **Come possono pochi neuroni eseguire un numero enorme di funzioni complesse, mantenendo una fondamentale stabilità morfologica e funzionale?**
- **Mapping, fasci intracerebrali lunghissimi, diaschisi**
- **360 centri funzionali per quattro modalità: \* morfologia \* funzione specifica \* connessioni a breve, media e lunga distanza \* localizzazione**  
**(Nature 2016)**

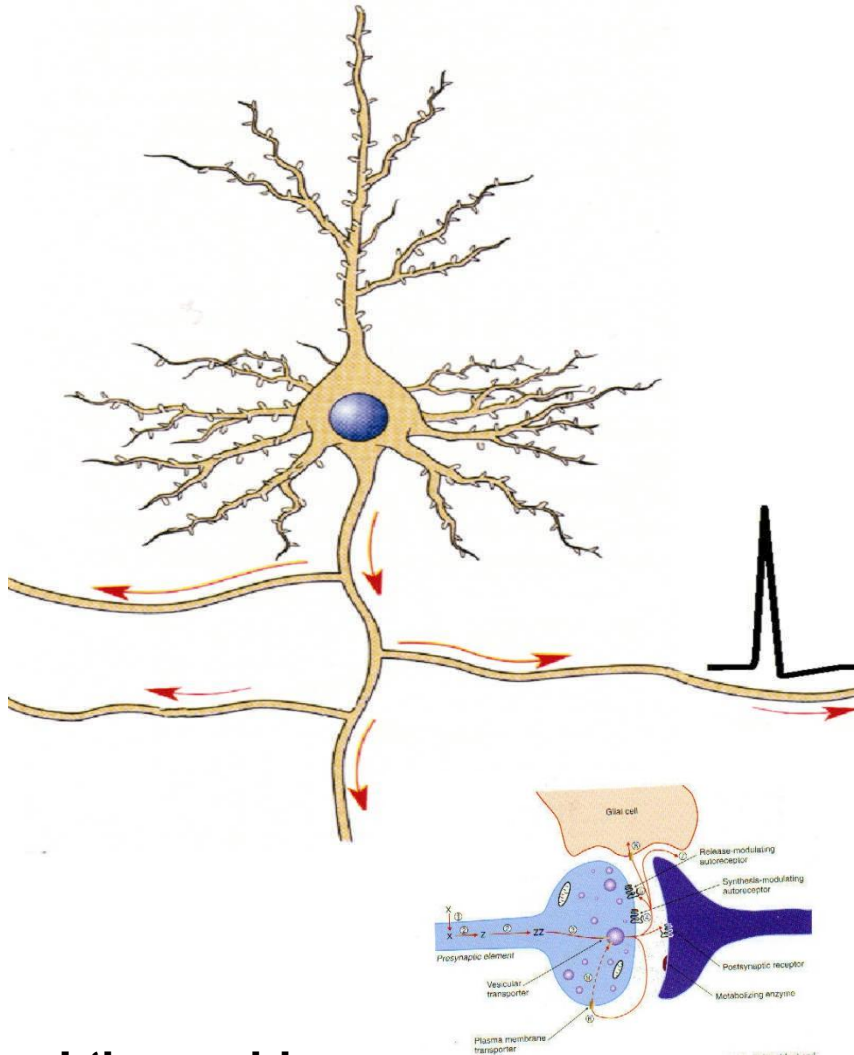
# AD



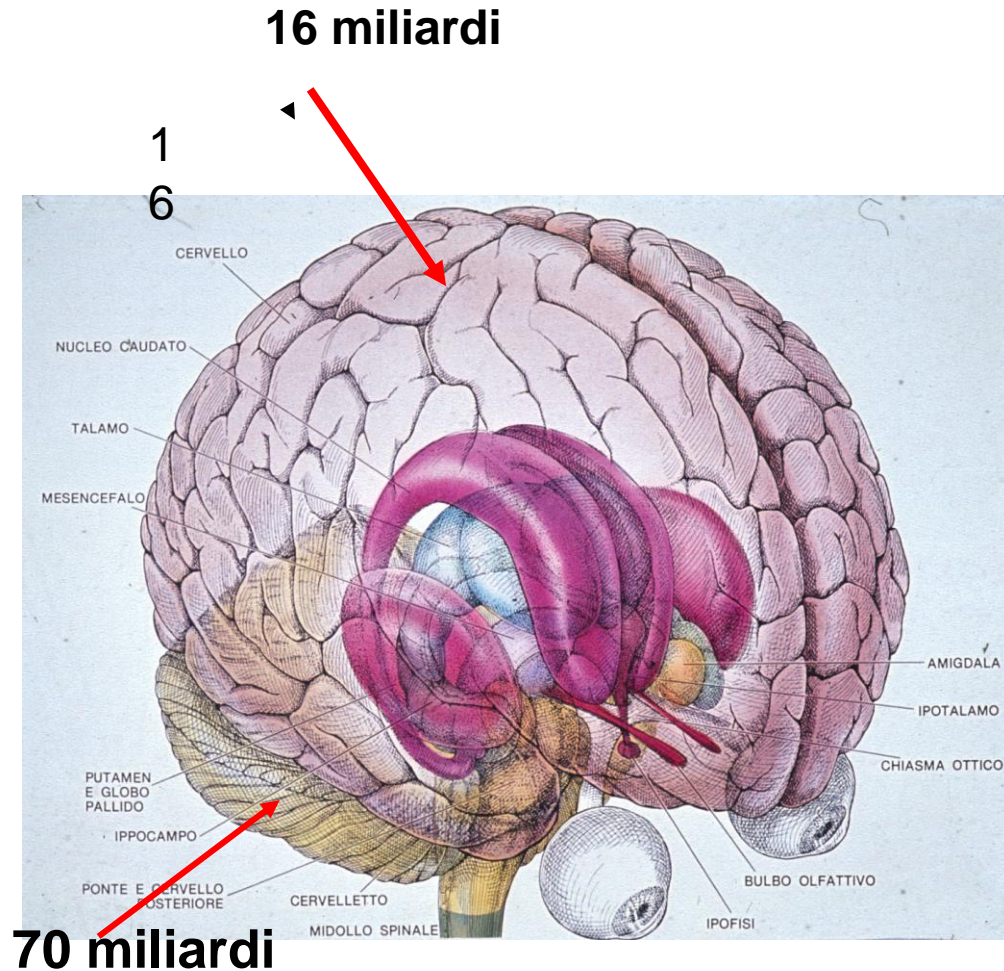
**Ippocampo organo della memoria e dell'affettività (sistema limbico)**

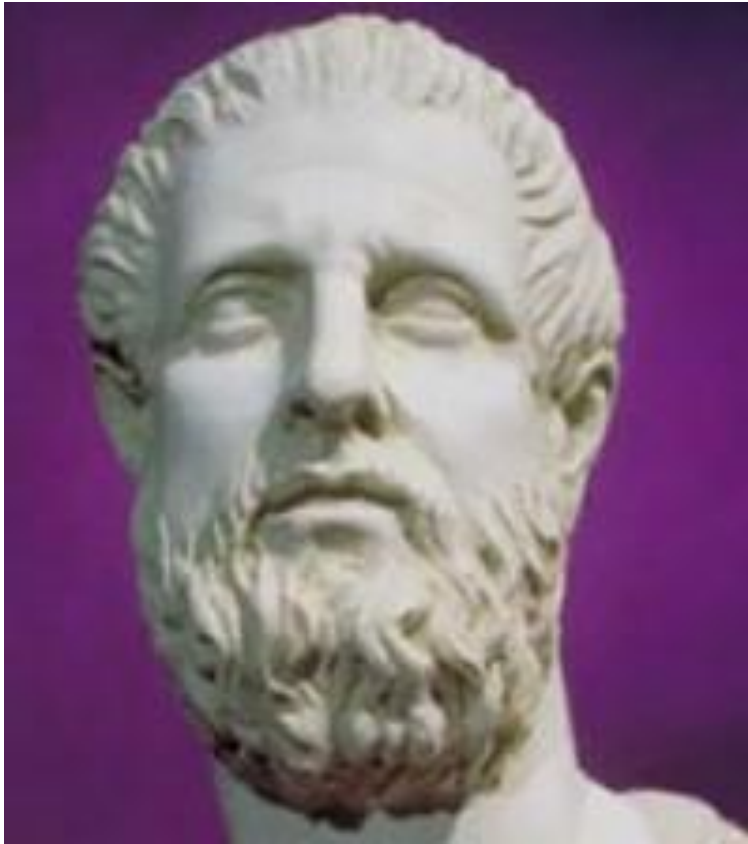
- **Debolezza della memoria, fino alla scomparsa**
- **Imbarazzo, vergogna, insofferenza, depressione**
- **Attacchi di panico, accuse, pianti, lamenti, disperazione**
- **Agitazione**
- **Allucinazioni drammatiche**
- **Disturbi del linguaggio, della visione, della marcia**

# 86 miliardi di neuroni



**L'invecchiamento del cervello comincia a 24-25 anni**





**Ippocrate IV-III sec.a.C.**

**Il declino mentale non è una malattia, cioè un'anormalità, ma una conseguenza inevitabile dell'età avanzata. Il vecchio è inevitabilmente debole di mente**



**Aristotele 384-322 a.C.**

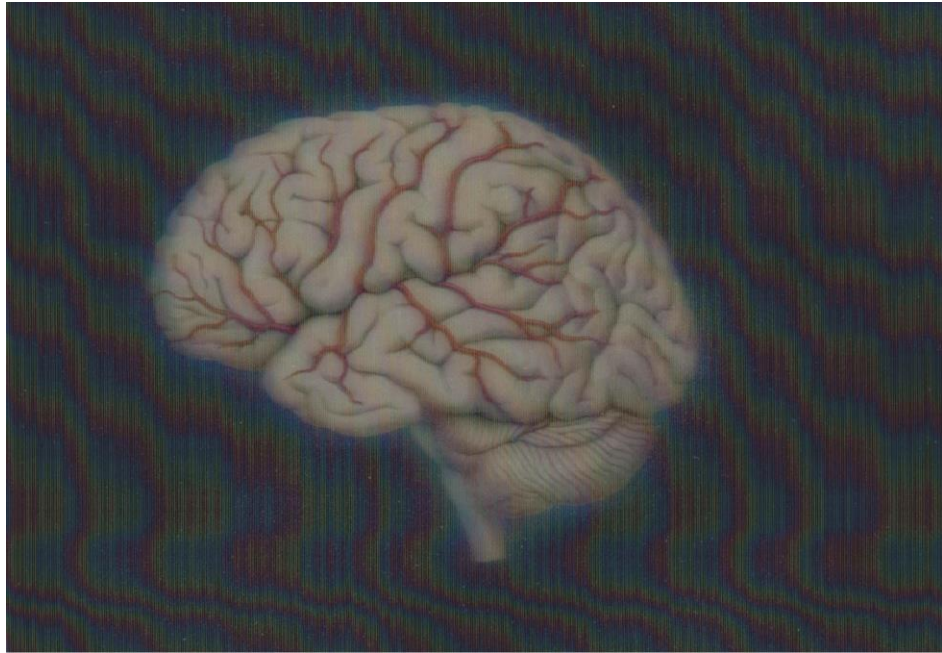
**A persone avanti con gli anni non si devono affidare incarichi amministrativi impegnativi e delicati perché sono inevitabilmente deboli di mente.**

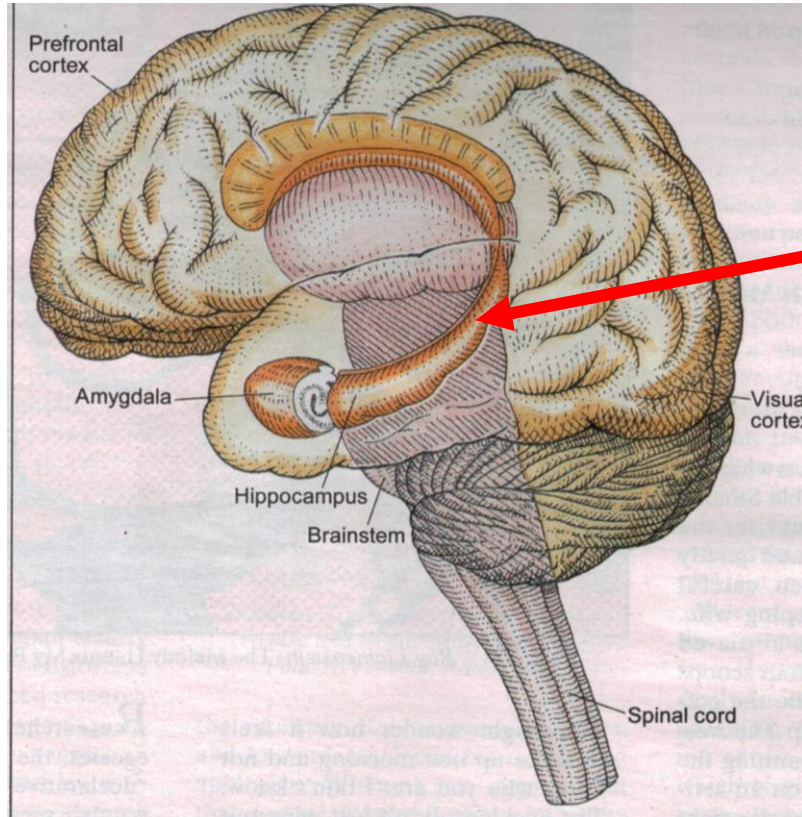




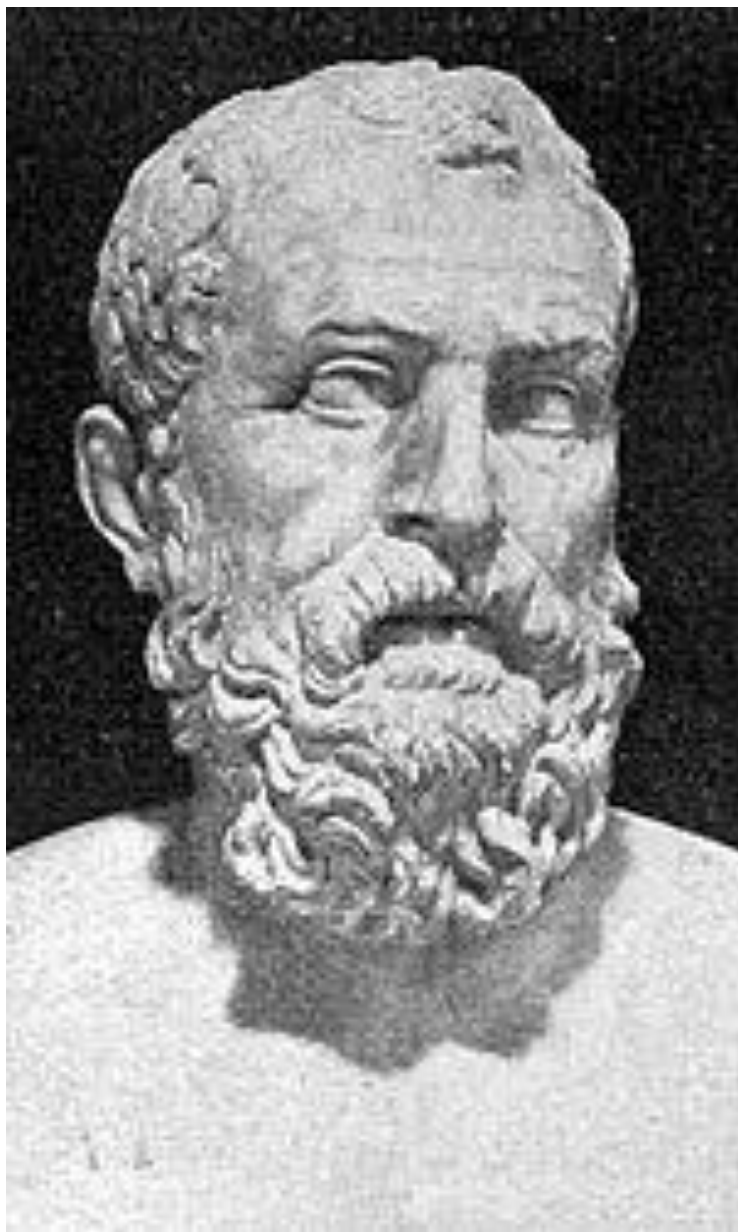
**Roger Bacon  
(1214-1294)**

**L'età avanzata è il tempo  
della dimenticanza**





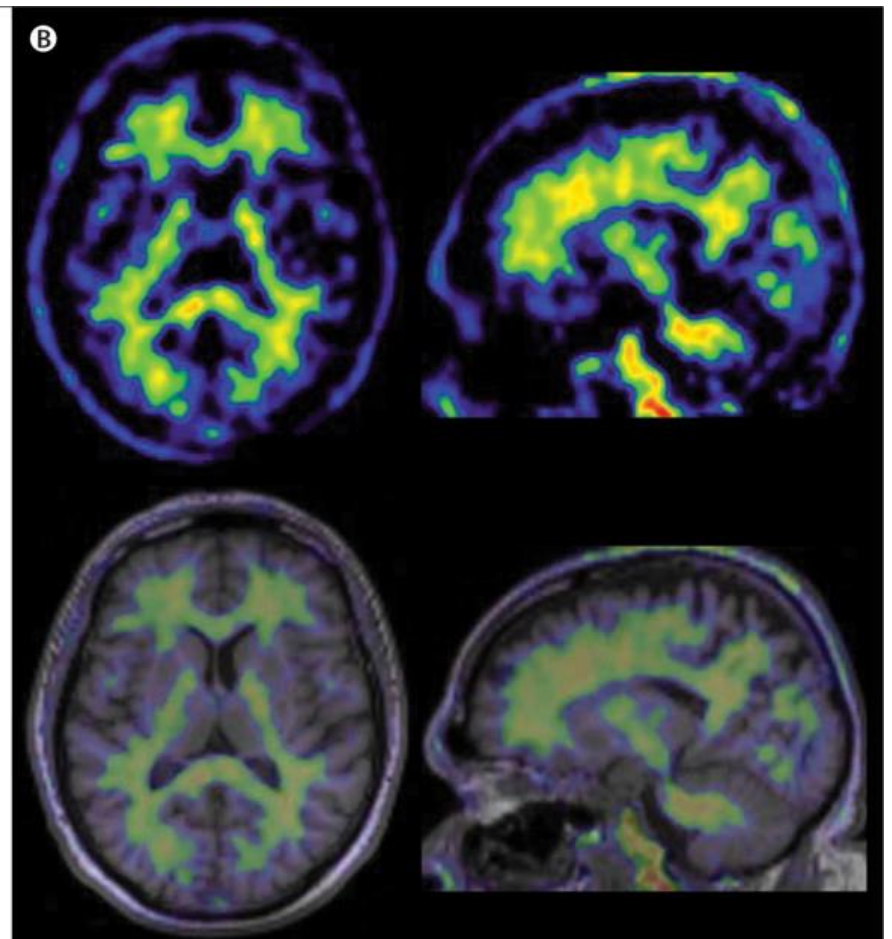
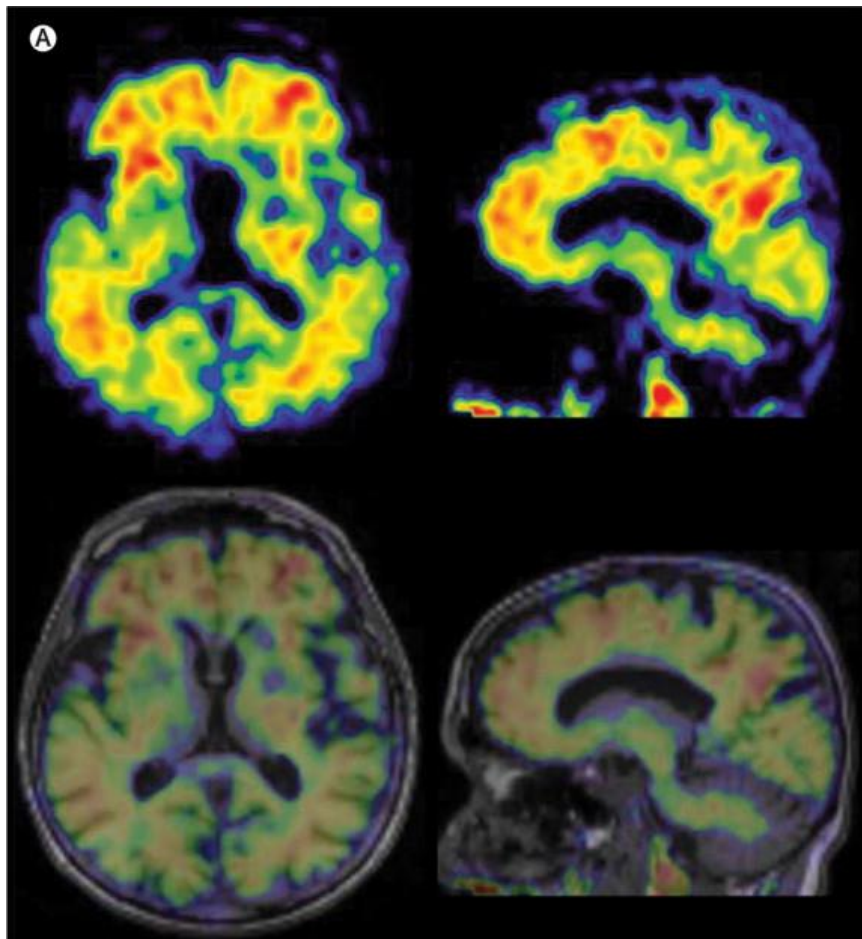
**hippocampo**



**Nel giudicare il comportamento, si deve tener conto dell'età avanzata dell'imputato**

**Solone 640-558 a.C.**

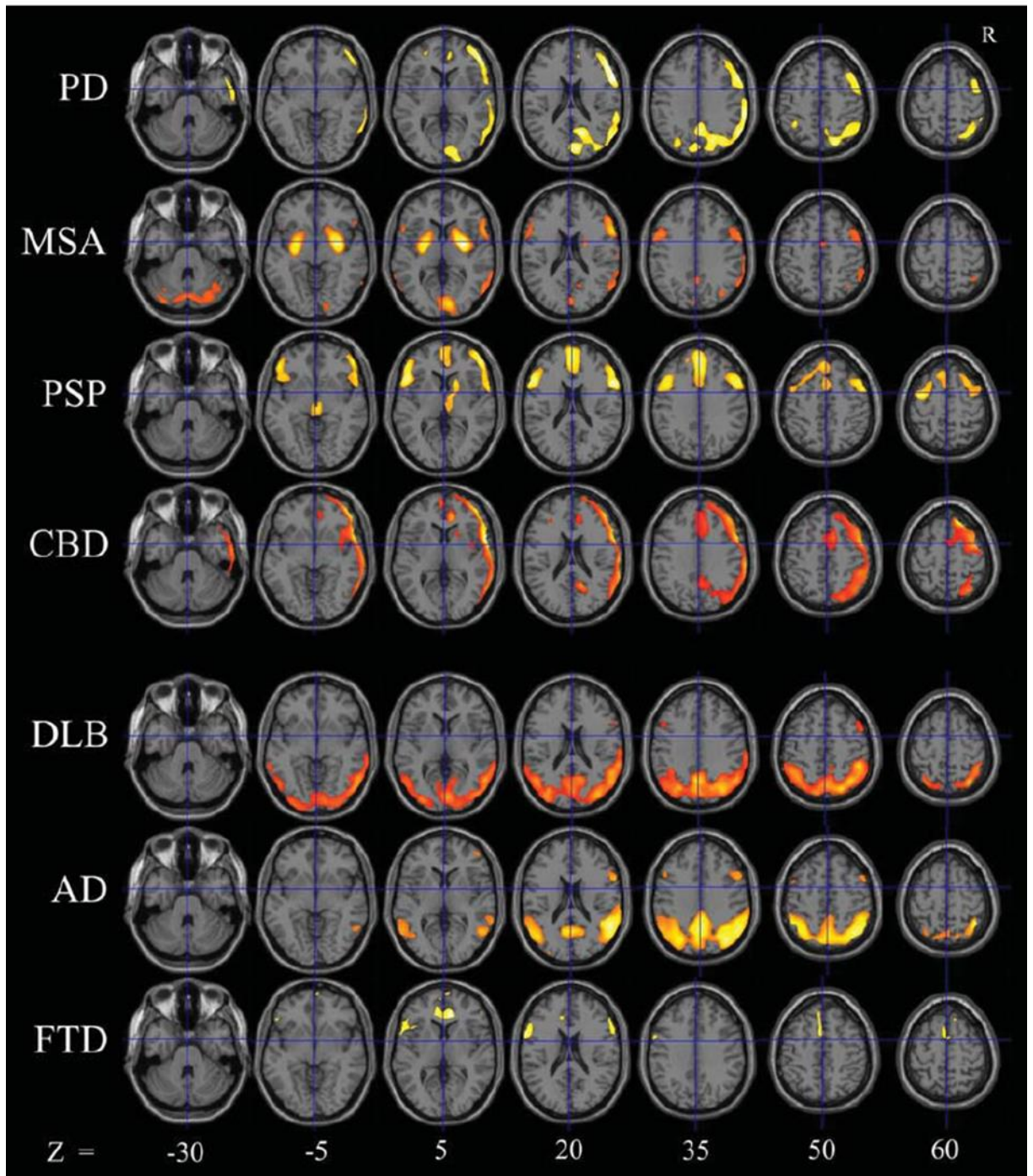


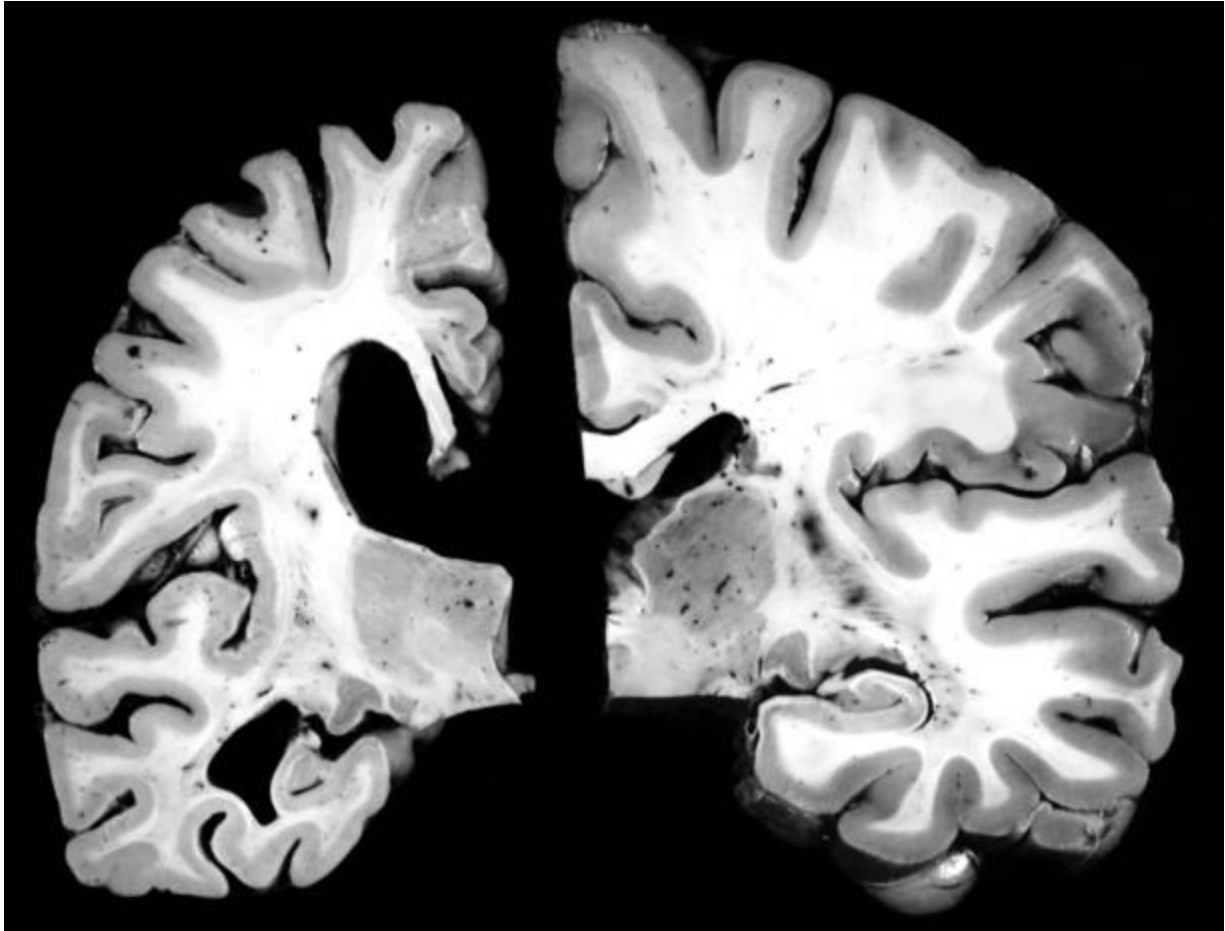


Lancet Neurol. May 10 2010



Teune et al Mov  
Disorder 2010





---

## ADDRESSES AND ORIGINAL ARTICLES

---

### THE NEUROLOGY OF OLD AGE.\*

BY MACDONALD CRITCHLEY, M.D. BRIST.,  
F.R.C.P. LOND.,

JUNIOR NEUROLOGIST TO KING'S COLLEGE HOSPITAL; ASSISTANT  
PHYSICIAN TO THE NATIONAL HOSPITAL, QUEEN SQUARE.

---

#### LECTURE I.

The subject of old age has never been a popular one with the medical profession. Among both savage

speculation we must content ourselves primarily with the mere collection of data; an exact knowledge of the clinical and anatomical facts is essential before we can discuss the neurological aspects of old age in a scientific and dispassionate manner. For this reason I have thought it wise to reverse the usual order of descriptive technique and to deal first with the pathological side of the problem. Furnished in this way with a picture of the anatomical processes we are better able to evaluate what we encounter at the bedside.

#### The Senile Brain

---

## ADDRESSES AND ORIGINAL ARTICLES

---

### THE NEUROLOGY OF OLD AGE.\*

BY MACDONALD CRITCHLEY, M.D. BRIST.,  
F.R.C.P. LOND.,

JUNIOR NEUROLOGIST TO KING'S COLLEGE HOSPITAL; ASSISTANT  
PHYSICIAN TO THE NATIONAL HOSPITAL, QUEEN SQUARE.

---

#### LECTURE II.

#### Clinical Manifestations in Old Age.

In this lecture I propose to discuss the neurological

carried out with but little pain and discomfort. The catastrophe of coronary thrombosis can take place with none of the agonising symptoms found in younger individuals.

On the other hand, subjective sensory complaints are relatively common among the aged. Thus stabbing, darting, or aching pains may be described particularly in the lower limbs. Neuralgias are common, and the intractable symptoms of tic douloureux and post-herpetic neuralgia are characteristic of old age. Dysæsthesiæ of various types are also frequent, again especially in the legs. Thus

---

## ADDRESSES AND ORIGINAL ARTICLES

---

### THE NEUROLOGY OF OLD AGE.\*

BY MACDONALD CRITCHLEY, M.D. BRIST.,  
F.R.C.P. LOND.,

JUNIOR NEUROLOGIST TO KING'S COLLEGE HOSPITAL; ASSISTANT  
PHYSICIAN TO THE NATIONAL HOSPITAL, QUEEN SQUARE.

---

#### LECTURE I.

THE subject of old age has never been a popular one with the medical profession. Among both savage

speculation we must content ourselves primarily with the mere collection of data; an exact knowledge of the clinical and anatomical facts is essential before we can discuss the neurological aspects of old age in a scientific and dispassionate manner. For this reason I have thought it wise to reverse the usual order of descriptive technique and to deal first with the pathological side of the problem. Furnished in this way with a picture of the anatomical processes we are better able to evaluate what we encounter at the bedside.

**The Senile Brain**

Research

**Timing of onset of cognitive decline: results from Whitehall II prospective cohort study**

BMJ 2012; 344 doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.d7622> (Published 05 January 2012) Cite this as: BMJ 2012;344:d7622

**Participants** 5198 men and 2192 women, aged 45-70 at the beginning of cognitive testing in 1997-9.

**Main outcome measure** Tests of memory, reasoning, vocabulary, and phonemic and semantic fluency, assessed three times over 10 years.

**Conclusions** Cognitive decline is already evident in middle age (age 45-49).





**Demenz?**

- **A paragone di 2 anni fa come posso ricordare:**
- **Il nome e il mestiere di amici?**
- **Eventi di poco fa?**
- **Conversazioni di pochi giorni orsono?**
- **Giorno e mese di oggi?**
- **Posso trovare qualcosa riposto per errore nel posto sbagliato o insolito?**
- **Posso imparare cose nuove?**
- **Posso tenere in ordine le finanze?**

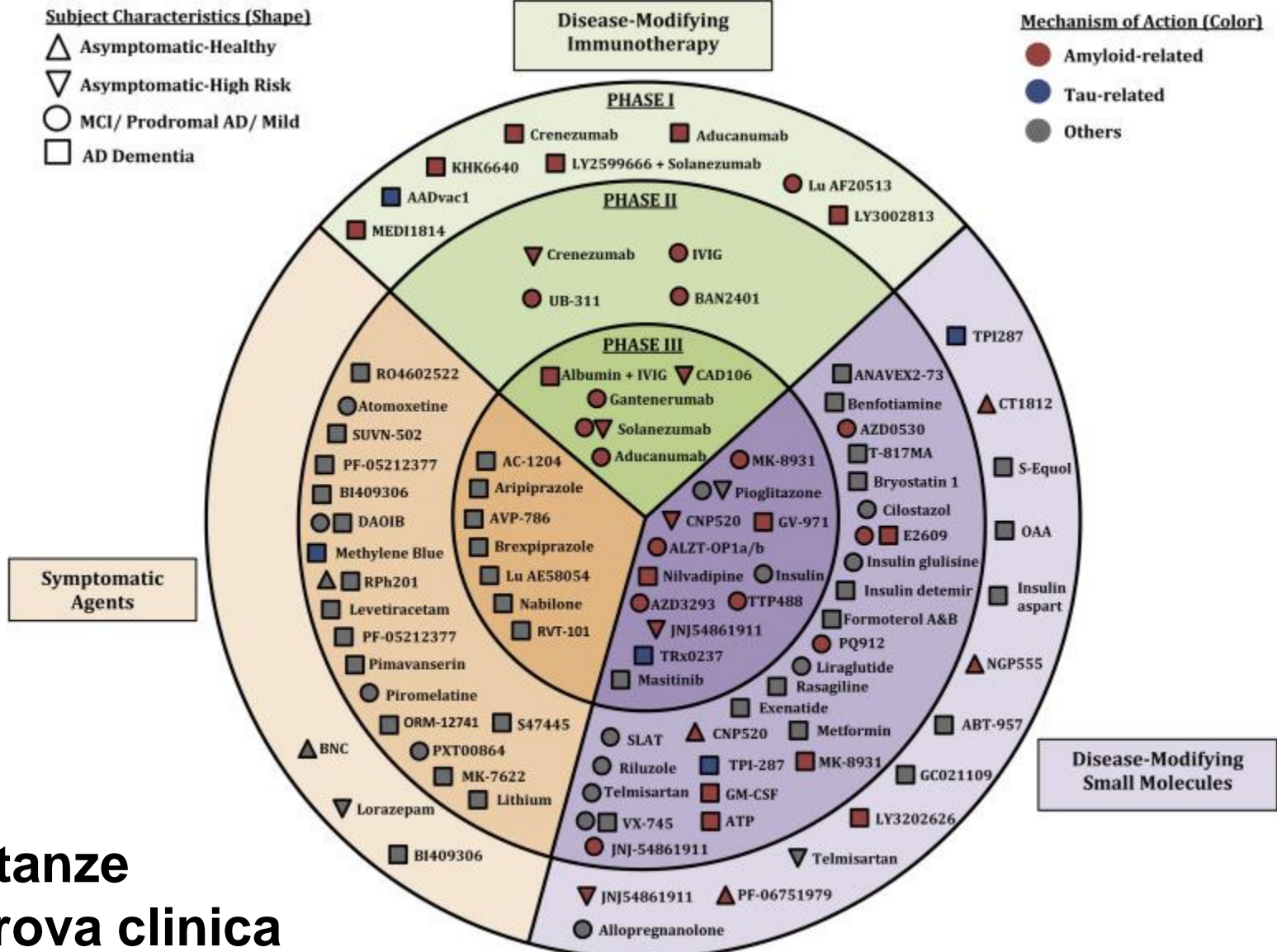
- **Valutazione:**
- **Tutto bene: 0**
- **Risposta incerta: 1**
- **Risposta sbagliata: 2**
  
- **0-1 : bene**
- **2-4 : sospetto di MCI o predemenza**
- **Più di 4: Demenza con disturbi del comportamento**

**F.Panza, G. Logroscino**

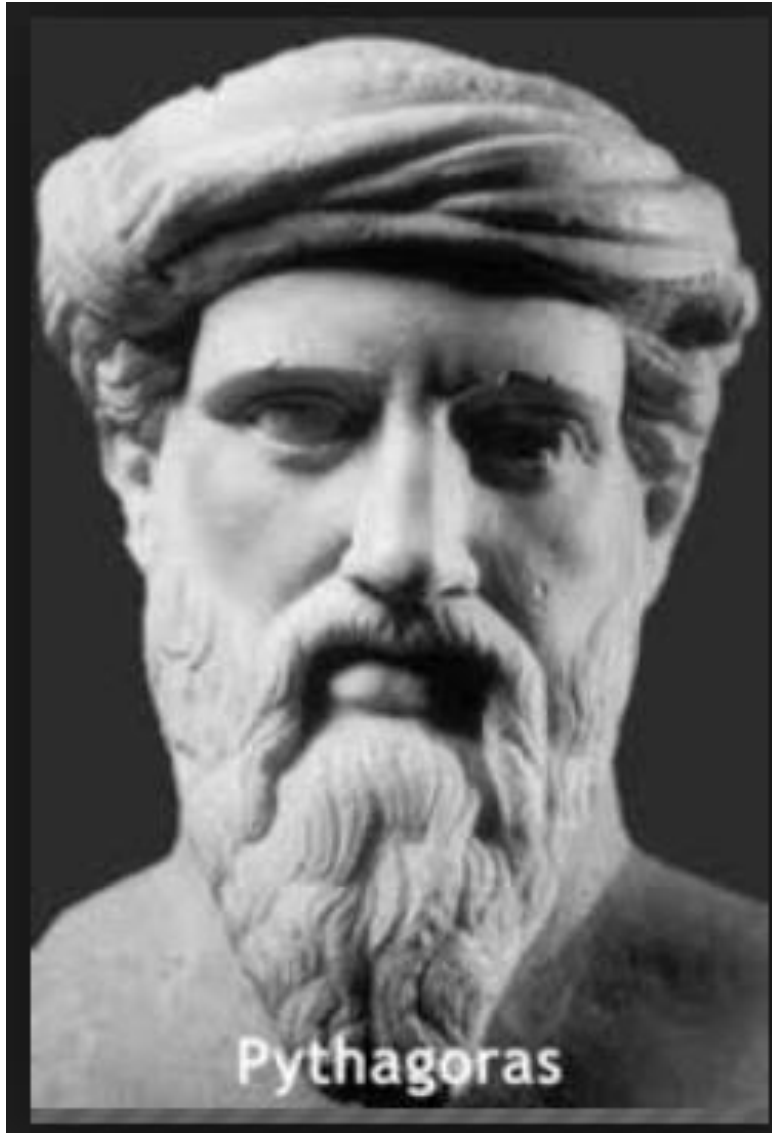
**The Lancet com/neurology Vol. 16 February 2017**

- **No disease-modifying treatment is available for Alzheimer's disease, which is the most common form of dementia. In the past 20 years, most therapeutic approaches for AD were directed against the production and accumulation of amyloid-B, but, up to now, these approaches have not shown clinical efficacy. Amyloid pathology is not always present in the brain of people with clinically diagnosed AD, suggesting that AD can arise as a consequence of tau pathology in the absence of amyloid-B.**

- **Non esiste trattamento dell'AD, la forma più diffusa di demenza. Negli ultimi 20 anni la maggior parte degli approcci terapeutici era diretta contro le beta-amiloidi, senza efficacia clinica. In pazienti con AD le beta-amiloidi non sono sempre presenti. Essa potrebbe sorgere in seguito alla patologia tau, senza amiloidi.**

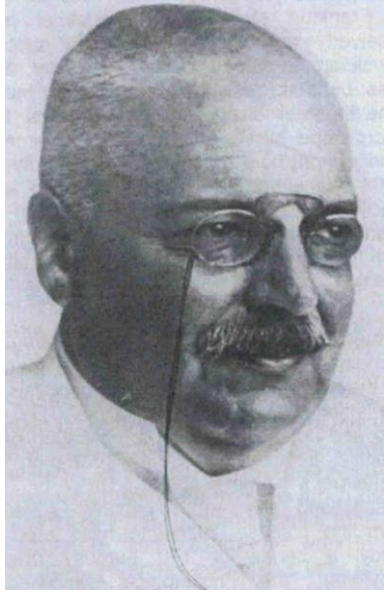


**Sostanze  
in prova clinica  
56% contro amiloidi**



**VI secolo a.C.**

**Mente e intelletto hanno  
sede nel cervello.  
La vecchiaia è l'inverno  
della vita ed è simile a tutto  
ciò che decresce**





# **Malattia di Alzheimer**

## **Alzheimer's Disease (AD)**

- **Ammalati nel mondo: 33.9 milioni nel 2011, 47 milioni nel 2016**
- \* **90% oltre 65a**
- **Il prolungamento dell'attesa di vita di 6 anni e 3 mesi raddoppia il numero dei dementi senili.**
- **Previsione 2050 nel mondo: 120-130 milioni**
- **Negli ultimi 20 anni incidenza stabile o regrediente (California, UK)**

*\* „ L'aumento della durata della vita rende la fragilità mentale una delle più gravi minacce all'umanità del XXI secolo.“*

**Nature 464, 529-535,2010**

# Malattia di Alzheimer /Demenze

- Ammalati nel mondo: 33.9 milioni nel 2011, 47 milioni nel 2016 90% oltre 65a
- Ammalati in Italia: 1.241.000
- Il prolungamento dell'attesa di vita di 6 anni e 3 mesi raddoppia il numero dei dementi senili.
- Previsione 2050 nel mondo: 120-130 milioni
- Negli ultimi 20 anni incidenza stabile o regrediente (California, UK)
- \* Cresce molto in Cina e Giappone
- \* 5.a causa di morte dopo i 65 anni, 6.a in assoluto negli USA

*„ L'aumento della durata della vita rende la fragilità mentale una delle più gravi minacce all'umanità del XXI secolo.“*

**Nature 464, 529-535,2010**

# Malattia di Alzheimer /Demenze

- Ammalati nel mondo: 33.9 milioni nel 2011, 47 milioni nel 2016 90% oltre 65a
- Ammalati in Italia: 1.241.000
  
- Il prolungamento dell'attesa di vita di 6 anni e 3 mesi raddoppia il numero dei dementi senili.
- Previsione 2050 nel mondo: 120-130 milioni
- Negli ultimi 20 anni incidenza stabile o regrediente (California, UK)
- \* Cresce molto in Cina e Giappone
- \* 5.a causa di morte dopo i 65 anni, 6.a in assoluto negli USA

*„ L'aumento della durata della vita rende la fragilità mentale una delle più gravi minacce all'umanità del XXI secolo.“*

# Malattia di Alzheimer

## Alzheimer's Disease (AD)

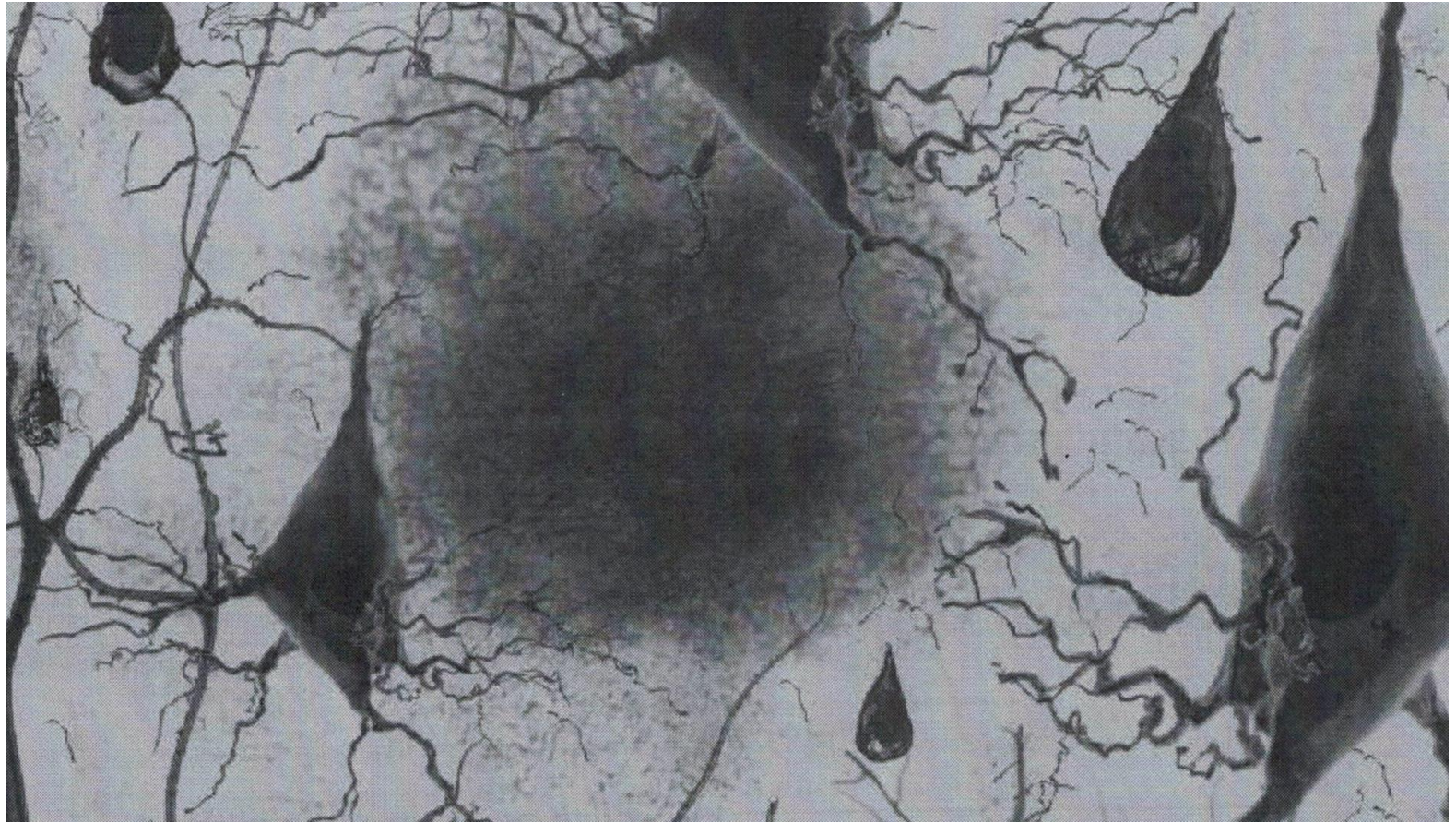


- Ammalati nel mondo: 33.9 milioni nel 2011, 47 milioni nel 2016 90% oltre 65a
- Ammalati in Italia: 1.241.000
- Il prolungamento dell'attesa di vita di 6 anni e 3 mesi raddoppia il numero dei dementi senili.
- Previsione 2050 nel mondo: 120-130 milioni
- Negli ultimi 20 anni incidenza stabile o regrediente (California, UK)
- \* Cresce molto in Cina e Giappone
- \* 5.a causa di morte dopo i 65 anni, 6.a in assoluto negli USA

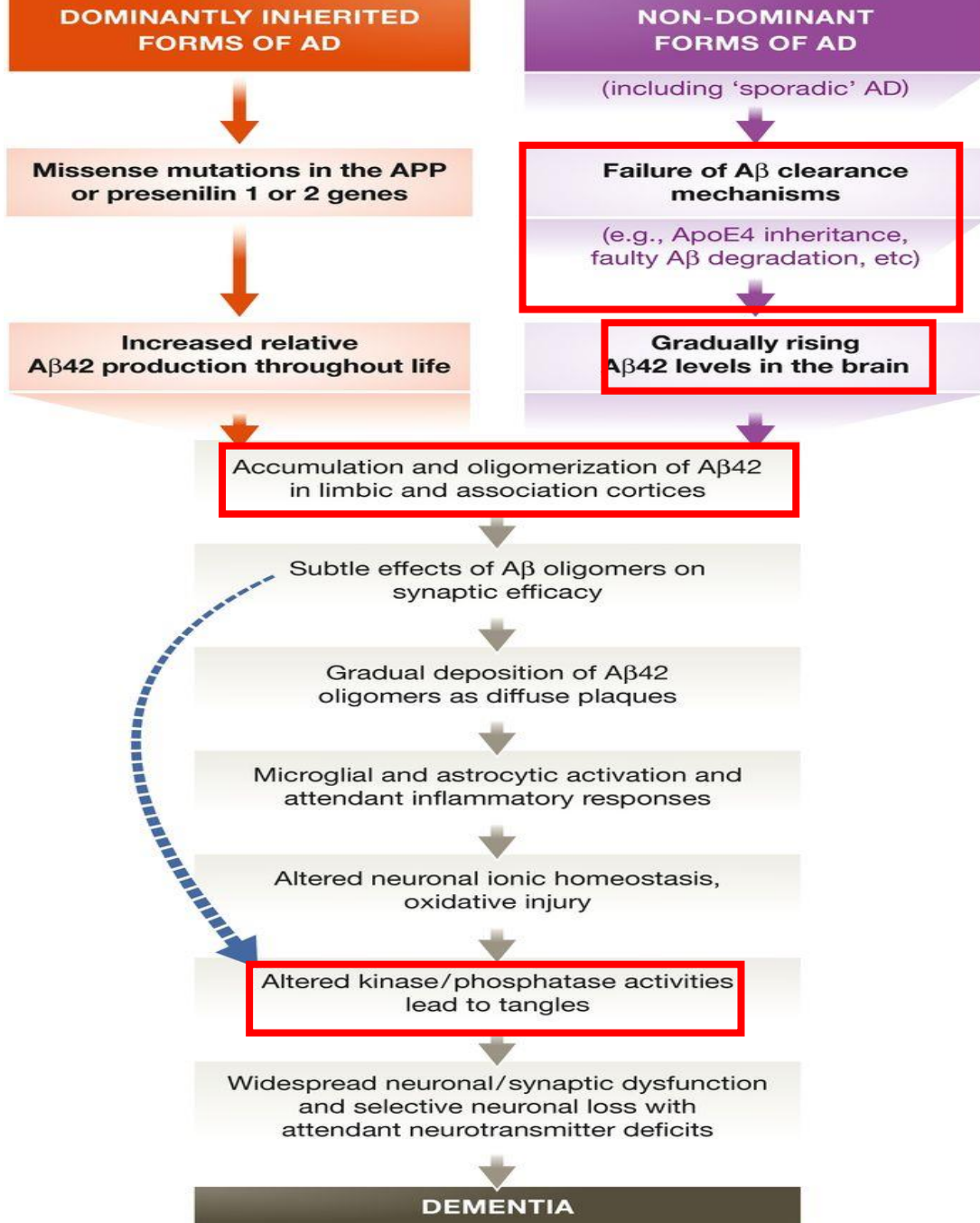
*„ L'aumento della durata della vita rende la fragilità mentale una delle più gravi minacce all'umanità del XXI secolo.“*

**Nature 464, 529-535,2010**









**Embo Molecular  
Med. 8,595-608,  
2016**

# Dilemmi dell'AD

- C'è differenza fra demenza e invecchiamento normale e inevitabile del cervello?
- L'AD è un disturbo *qualitativo*?
- L'AD è un disturbo *quantitativo*? Cioè una accelerazione dei fenomeni dell'invecchiamento?
- La demenza è inevitabile?
- Quale ruolo gioca l'arteriosclerosi cerebrale?
- L'AD è una deficienza biochimica (deficit di acetilcolina, dopamina)?

**Scoperte.** Un gruppo italiano rivela i meccanismi all'origine della malattia  
Non sono nelle aree del cervello che governano la memoria. Ma in una zona più profonda  
Dove si blocca la produzione della dopamina. Da cui dipendono i muscoli

# Sorpresa Alzheimer l'origine è nell'umore

Corriere della sera 26.03.2017

## Il rebus amiloide nell'Alzheimer

Il fallimento delle sperimentazioni su due farmaci anti-placca ripropone i dubbi su quali siano le cause reali della malattia neurodegenerativa

**L**a storia recente comincia con due fallimenti, ma anche con nuove speranze.

Parliamo dei farmaci per la cura dell'Alzheimer, la malattia che ruba i ricordi.

Sgomberiamo il campo dalle cattive notizie, per andare a vedere quelle buone.

Nel febbraio scorso, un'azienda farmaceutica americana ha interrotto una sperimentazione clinica su un

Così agisce la malattia

UNA SEZIONE DEL CERVELLO IN UN SOGGETTO SANO:  
**LA MASSA È REGOLARE**

**Corteccia cerebrale**  
(aree coinvolte nel pensiero, la pianificazione e il ricordo)

**Ippocampo**  
(area della corteccia)



LA STESSA SEZIONE IN UN SOGGETTO MALATO:  
**LA MASSA È RIDOTTA**

La corteccia si "accartocchia"

Nell'ippocampo la riduzione

gue come il solanezumab, ndr) e sta dando risultati positivi anche in pazienti che hanno già sintomi di malattia. Li riporta

indietro di quindici anni.

Ma c'è un altro motivo che giustifica i fallimenti.

«I farmaci sono somministrati troppo tardi, quando la malattia è ormai irreversibile — commenta Marco Trabucchi, direttore scientifico del Gruppo di ricerca Geriatrica di Brescia —. L'amiloide, infatti, comincia a depositarsi quindici anni prima che comincino a manifestarsi i primi sintomi della malattia».

Ecco perché bisogna coinvolgere, nelle sperimentazioni, non tanto persone con un Alzheimer grave o moderato, ma anche coloro che mostrano i sintomi iniziali di malattia (i neurologi parlano di declino cognitivo lieve, in sigla Mcl) o, meglio ancora, persone sane, ma con una storia di Alzheimer in famiglia o con particolari

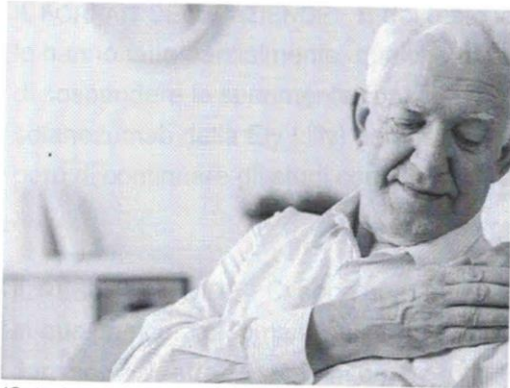


DOPO L'ANNUNCIO DI PFIZER

## Niente panico: la malattia di Alzheimer non rimarrà senza cure

Sono numerosissime le sperimentazioni in corso sui pazienti che offrono nuove speranze: il problema è che le potenziali terapie vanno somministrate ai primi sintomi

Adriana Bazzi



(Getty Images)

L'annuncio che l'azienda farmaceutica americana Pfizer ha deciso di abbandonare le ricerche nel campo delle malattie neurodegenerative, e in particolare dell'Alzheimer (riportato dal quotidiano economico *Wall Street Journal*), è rimbalzato su tutti i media italiani e ha creato sconcerto nelle associazioni di pazienti e nelle

famiglie che si stanno confrontando con questa malattia al loro interno. Ma la decisione della Pfizer ha più a che fare con strategie aziendali (non a caso è stata riportata da un giornale economico che si è preoccupato anche di quantificare quanto questa decisione comporti in termini di posti di lavoro per i dipendenti: 300 in meno nei tre centri di ricerca americani in Massachusetts e in Connecticut) che con novità recenti nel campo scientifico.

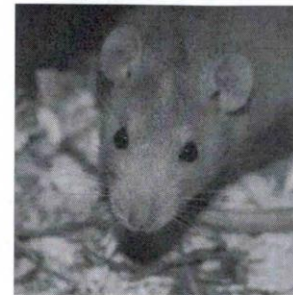
Divisione Stampa Nazionale — GEDI Gruppo Editoriale S.p.A. - P.Iva 00906801006 — Società soggetta all'IRPE

## Alzheimer, un nuovo modello per studiarlo indaga la malattia prima che si manifesti

La scoperta apre la strada a nuovi possibili sistemi diagnostici della patologia, così come a nuovi test per i farmaci. E potrebbe aiutare nella diagnosi precoce

di ANNA LISA BONFRANCESCHI

15 novembre 2017



NON esistono terapie in grado di guarire dalla malattia. E non esistono neanche ancora sistemi validati che permettano di riconoscere la patologia prima che si presenti con i suoi effetti devastanti: vuoti di memoria, sbalzi di umore, difficoltà a parlare, a mettere insieme posti e luoghi nella propria mente. Assenze, e bisogni, che fanno della ricerca sull'Alzheimer uno dei campi più vivi del panorama medico, che avanza anche ai passi compiuti in ambito preclinico. Proprio in questo campo, nei giorni scorsi, è arrivata la notizia che un gruppo di ricercatori d'Olttralpe ha messo a punto un nuovo modello animale

di malattia, capace di mimare l'andamento dell'Alzheimer in modo simile a quanto osservato negli esseri umani. La scoperta, che apre la strada a nuovi possibili sistemi diagnostici della malattia così come nuove possibilità di test per i farmaci, è stata presentata sulle pagine di *Cerebral Cortex*.

**UN NUOVO MODELLO.** Molti dei modelli usati nella ricerca biomedica sono su animali transgenici. Si tratta di animali nel cui genoma è stato inserito del Dna per modellare lo sviluppo di una condizione che replichi o si avvicini a quelle umane. "Il nostro modello, battezzato AgenT, ha qualcosa di diverso — racconta **Nicola S. Orefice**, ricercatore italiano all'*Institut national de la santé et de la recherche medicale* (Inserm) in Francia — qualcosa che permette di replicare gradualmente la malattia, mostrandone la fase silente, ovvero prima che avvenga la deposizione delle placche amiloide, considerato un punto di non ritorno". Le placche amiloide sono una delle caratteristiche distintive della patologia di Alzheimer: si tratta di depositi in cui si accumula la beta-amiloide, una molecola prodotta in eccesso nella malattia e tossica per la sopravvivenza dei neuroni. Un'altra caratteristica distintiva della malattia è la formazione di ammassi della proteina Tau (nella forma fosforilata).

# Stato attuale

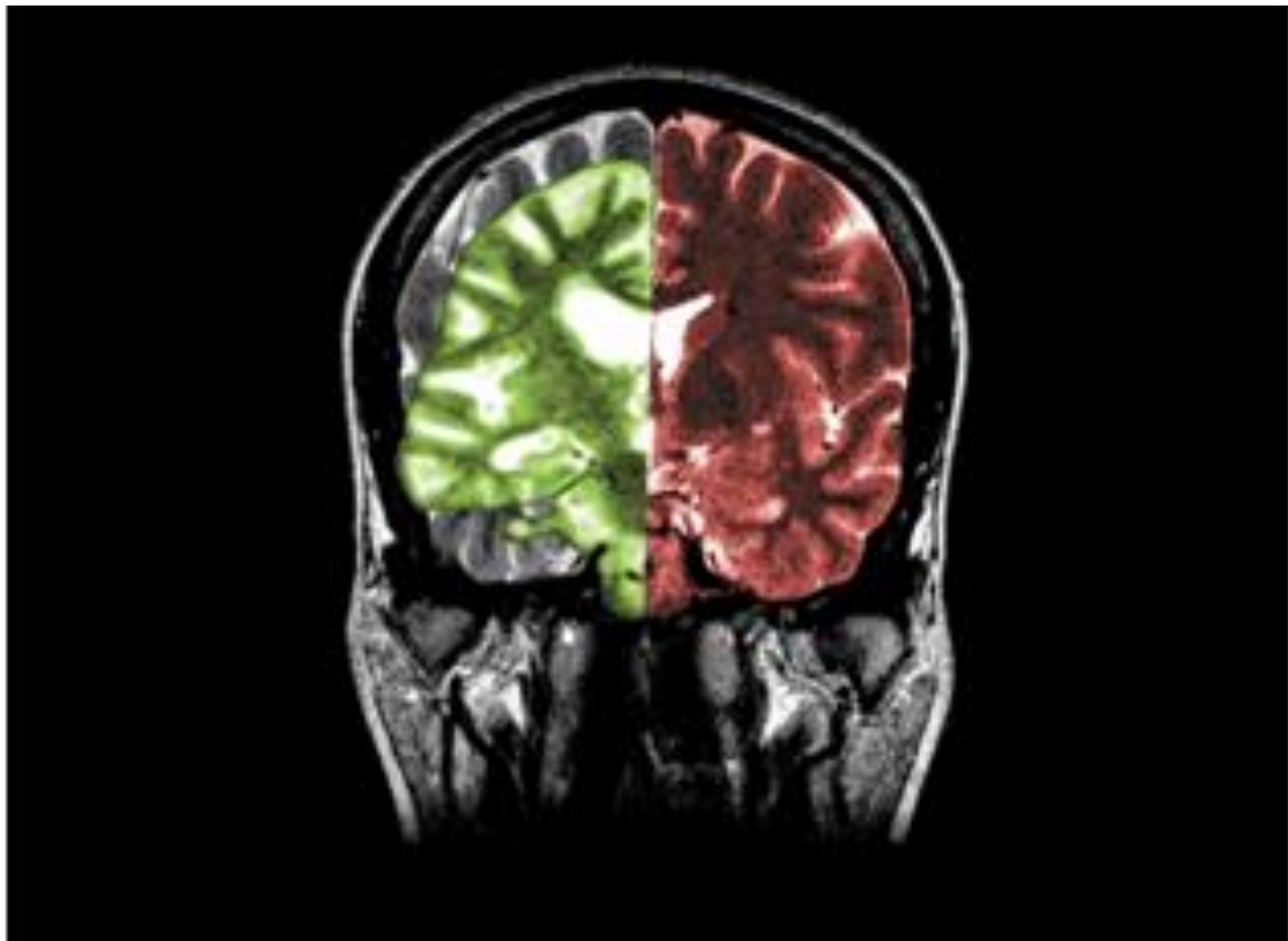
- **Malattie croniche non contagiose sono la causa più frequente di morbidity e mortalità**
  - **Il loro numero aumenterà per l'invecchiamento della popolazione**
  - **Aumenterà il numero delle malattie degenerative, fra le quali la AD**
- 
- **Le malattie degenerative insorgono dopo l'età fertile, quindi verosimilmente non c'è spinta evolutiva alla loro eliminazione per selezione naturale.**

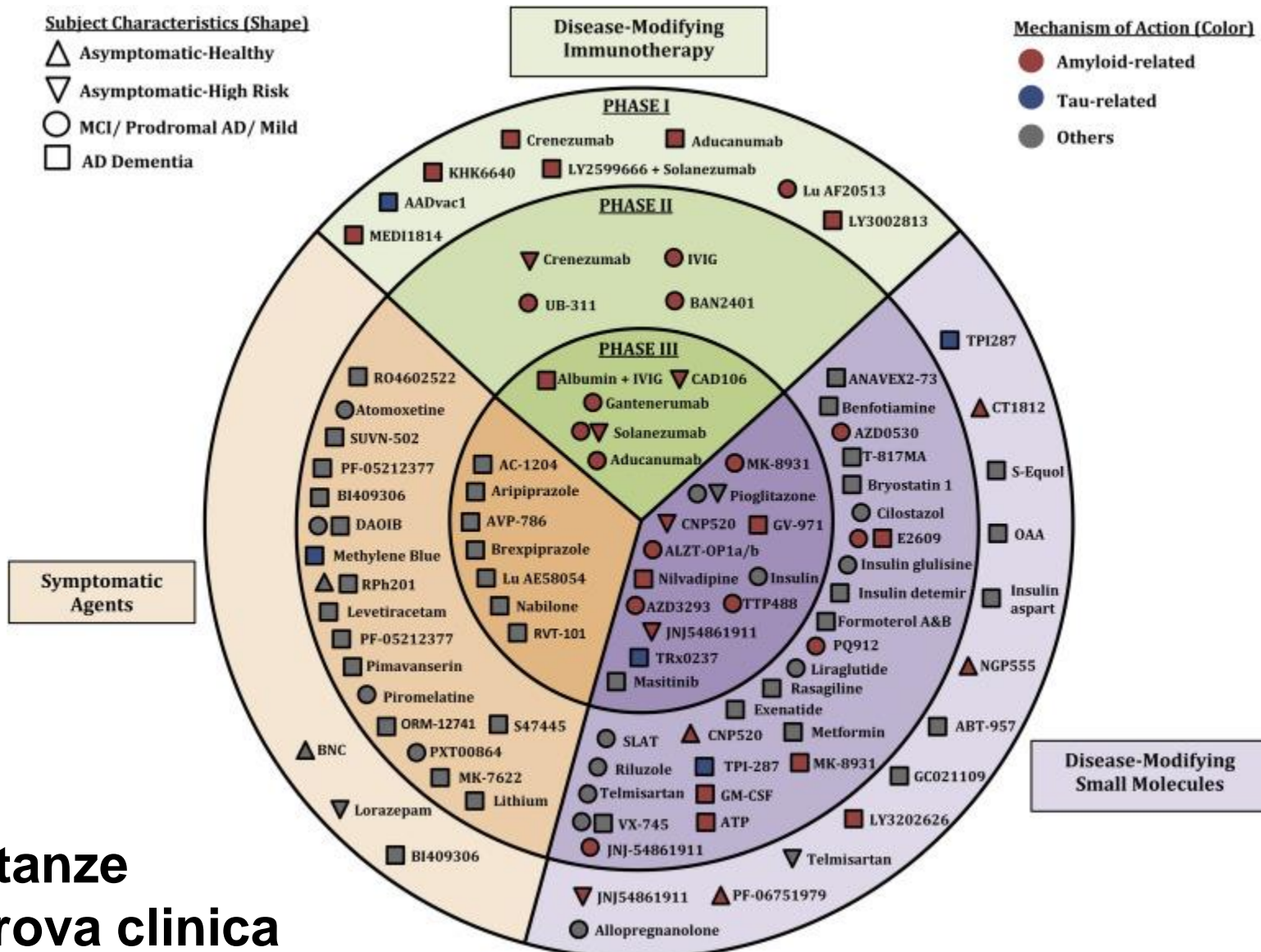


# **Prevenzione dell'AD**

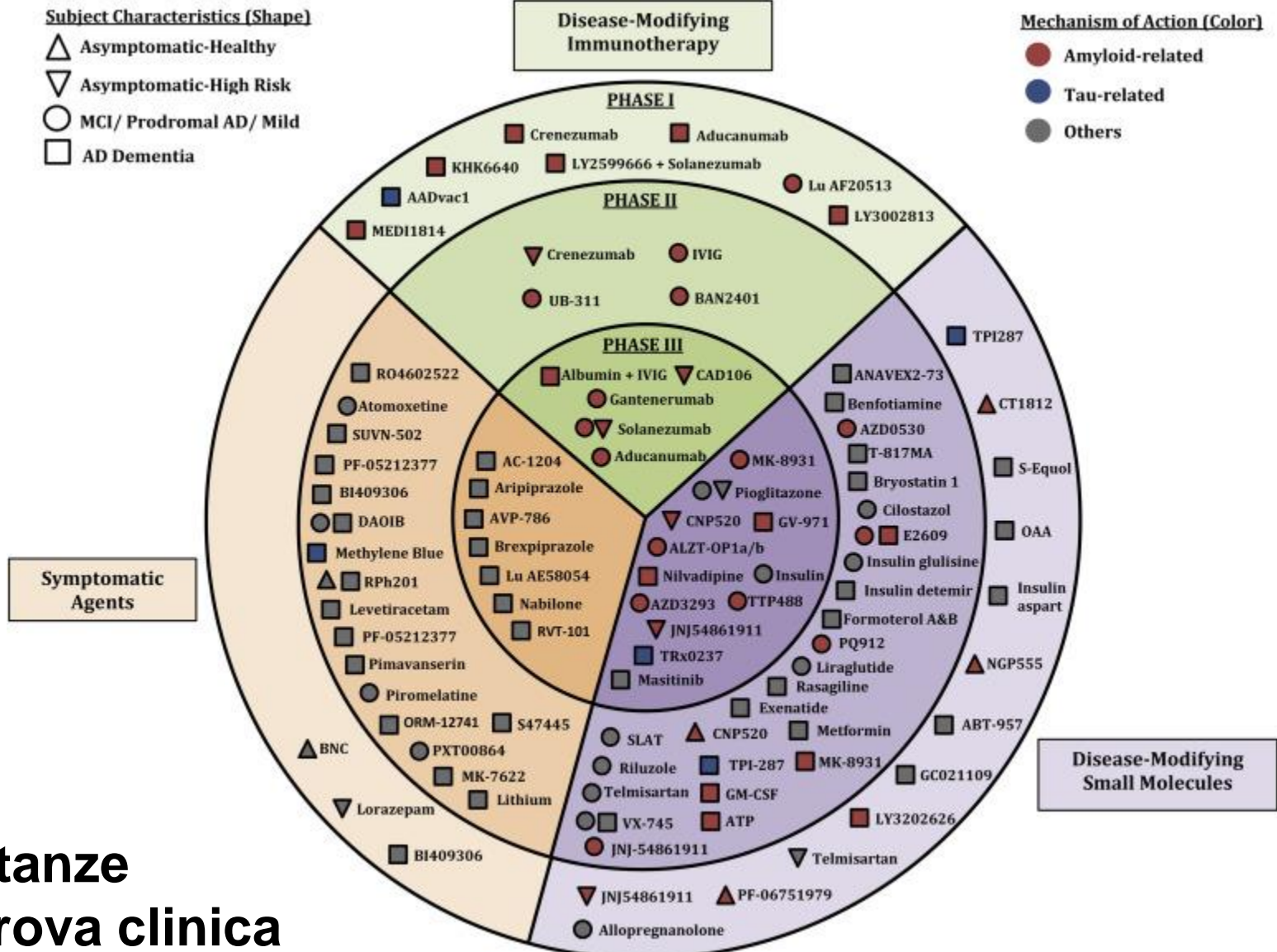
## **Rischi**

- **Diabete**
- **Peso corporeo eccessivo**
- **Colesterolemia alta**
- **Pressione arteriosa alta**
- **Depressione**
- **Inerzia fisica e cognitiva**
- **Alcol e nicotina**





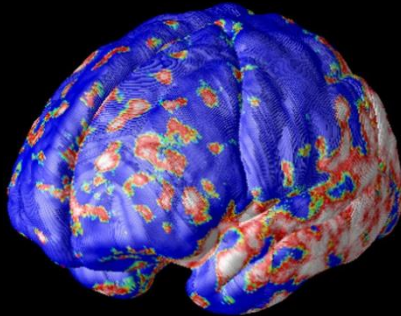
**Sostanze  
in prova clinica  
56% contro amiloidi**



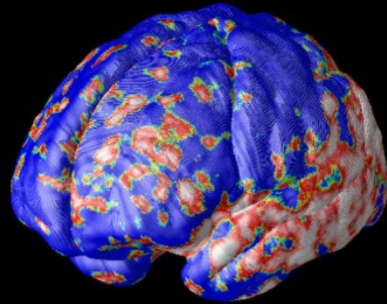
**Sostanze  
in prova clinica  
56% contro amiloidi**



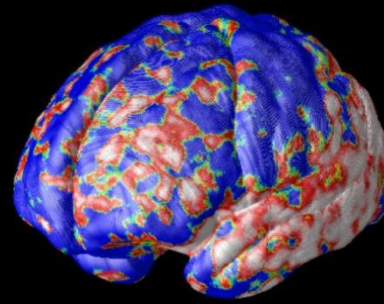
# Brain Maps: Alzheimer's Disease Spreading



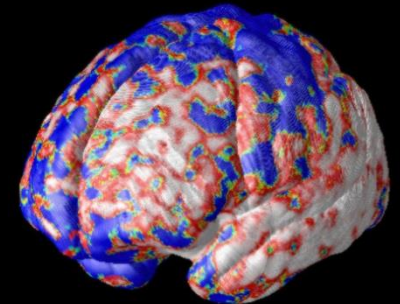
Initially



6 months later

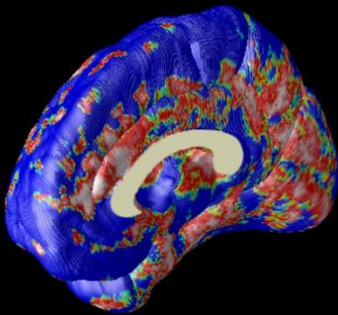


12 months later

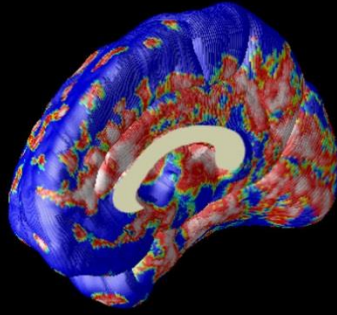


18 months later

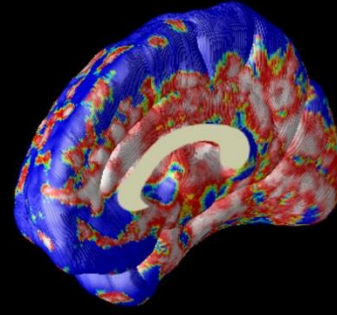
# Brain Maps: Alzheimer's Disease Spreading



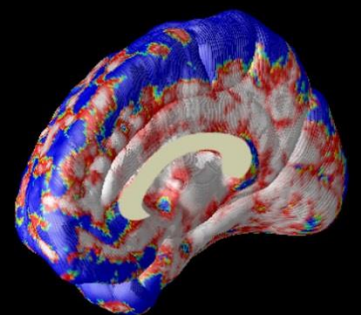
Initially



6 months later

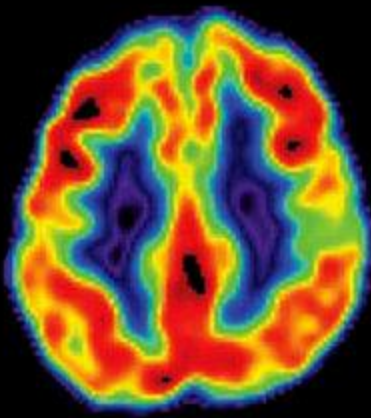


12 months later

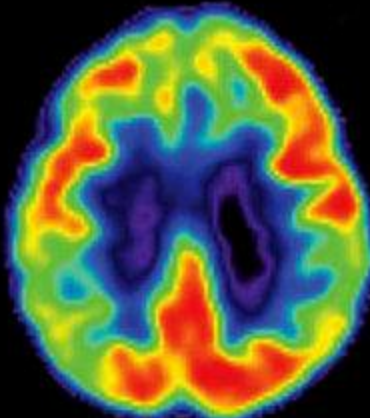


18 months later

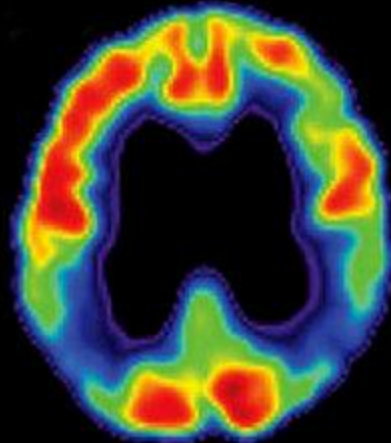




Normal



Mild cognitive  
impairment



Alzheimer's  
disease

Seite Drei

# Von Joghurt zu Alzheimer

Andrea Pfeifer kämpft mit ihrer Biotechfirma gegen das Vergessen und die Demenz. Sie scheut das Rampenlicht nicht. Was wohl erklärt, warum sie eine der wenigen Frauen mit einem Chefposten ist. *Von Franziska Kohler*



## Das Risiko einer Demenzerkrankung steigt mit dem Alter



Grafik nüz / Quelle: Alzheimer.Schweiz, 2018

Ihre Firma ging 2016 in den USA an die Börse und nahm 70,5 Millionen Dollar ein. Seither ist der Kurs um fast ein Drittel eingebrochen. Investoren haben Aktien verkauft. Ausserdem haben die Rückschläge in der Alzheimerforschung anderer Firmen auch die eigene Aktie in Mitleidenschaft gezogen.

Kommt dazu, dass AC Immune Verluste schreibt, in den ersten neun Monaten des Jahres 2017 waren es 25 Millionen Franken - doch die Zahlen machen Pfeifer keine Sorgen: «Die Finanzergeb-



Alzheimer's disease

# Recherche du temps perdu

**Tests for Alzheimer's are improving.  
Treatment is still some way off**

**D**RUG companies have got good at treating bad hearts, livers and lungs. They are still lousy, though, at treating ailing minds. That is troubling. Last year, according to estimates announced on July 15th at the Alzheimer's Association's annual conference, in Copenhagen, more than 44m people were suffering from dementia. By

ry) had, achieved memory

Such t  
researche  
simpler o  
8th Protec  
said it had  
that could  
presented  
alternativ  
ther the b  
and the no

Shaun  
entific an  
tion, in A  
beta-amyl  
teers a sup

- **Stadio 1: Indebolimento cognitivo dopo i 65 anni** [*„smemoratazza senescente benigna“*]  
**195 pazienti per 3 anni**
  
- **Stadio 2: Blando deterioramento cognitivo**  
**MCI o CIND (*cognitive impairment no dementia*)**

**Current Biology**  
**28, R635-R655,2018**

- ***„Despite some successes in plaque removal, none have succeeded..., because no marked improvement in cognitive function has been demonstrated.“***
- ***„...there remains no curative treatment for AD...delay of disease onset ..can often be achieved through simple changes in lifestyle.“***





stabilisce l'età genetica

**Neurobiology of Aging**

**53,36-47,2017**

***I geni dei mitocondri sono prematuramente alterati nelle malattie degenerative e nell' AD***

**Alzheimer's & Dementia**

**14,1099,2018**

***„...DNA damage is a major pathogenetic force driving neurodegeneration and cognitive decline“***

età epigenetica  
invecchiamento

↓  
↓  
misure preventive  
sociali e personali

***„The cause of AD is probably multifactorial, consisting of a cocktail of environmental, lifestyle and genetic factors.“*** Curr. Biol. 28, R635-655, 2018

**„Il modello concettuale di demenza è di considerare la AD una sindrome piuttosto che una malattia“** Alz.& Dem.Translational Res.a Clin.Invest. 3, 571-578, 2017

**Persone anziane (anche novantenni e oltre) senza demenza hanno le alterazioni cerebrali attribuite all'AD (amiloidi, tau).**

Neurology 66, 1841-1844, 2006

British medical J. 341, 2010 <https://doi.org/10.1136/bmj>

- **Non c'è rapporto costante fra la clinica dell'AD e le caratteristiche anatomopatologiche (tau, placche) attribuite all'AD.**
- **„Alzheimer senza Alzheimer“?**
- **„Alzheimer precoce“?**
- **„Diagnosi precoce“?**
- **„Most persons currently living with AD brain pathology (i.e. amyloidosis or neurodegeneration or both) ARE PRECLINICAL“**  
Alzheimer's & Dementia 14, 121-129, 2018
- **„Most persons with preclinical AD WILL NOT DEVELOP dementia during their lifetimes“ [46.7 milion persons, 3.65 milion cases of AD]**  
Alzheimer's & Dementia 14, 981-988, 2018

**„Il campo dell'Alzheimer è oggi stracolmo di controversie circa incertezze, cose ignote, tentativi falliti, insufficienze dei modelli animali.“**

**Margaret Lock N.Y.R.of Books July 10 2014**

**Most persons with preclinical AD WILL NOT DEVELOP dementia during their lifetimes“ [46.7 million persons]**

**Alzheimer's & Dementia 14, 981-988,2018**

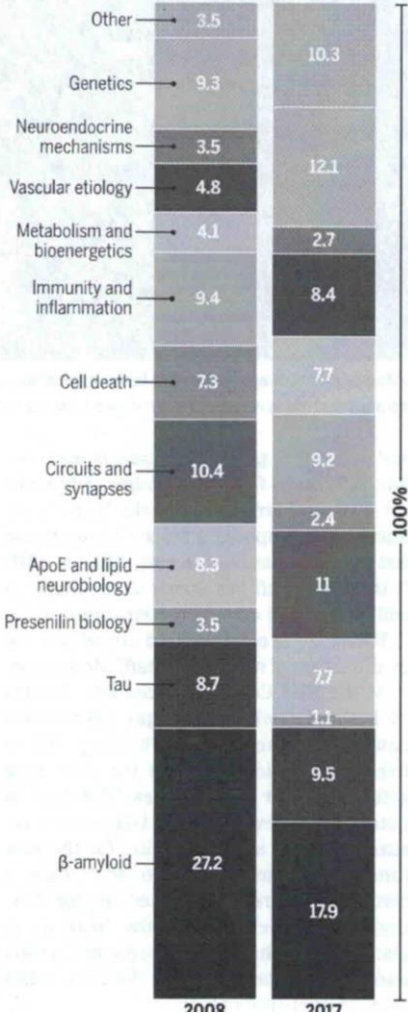
60 anni normali	Prob. di demenza donne	20.1%	uomini	13.09%
60 anni con amiloidi		31%		23.1%
60 anni amil. tau		41.9%		33.6%
60 anni amil. tau. MCI		95.6%		78.1%

**„Biomark screening would not yeld much additional prognostic information. The presence of preclinical disease **does not necessarily signal** a high likelihood of dementia AD.“**

**„Una parte sostanziale di pazienti dementi non avevano avuto i prodromi della malattia di Alzheimer.“ Brain138, 1327-1338,2018**

### Shifting priorities

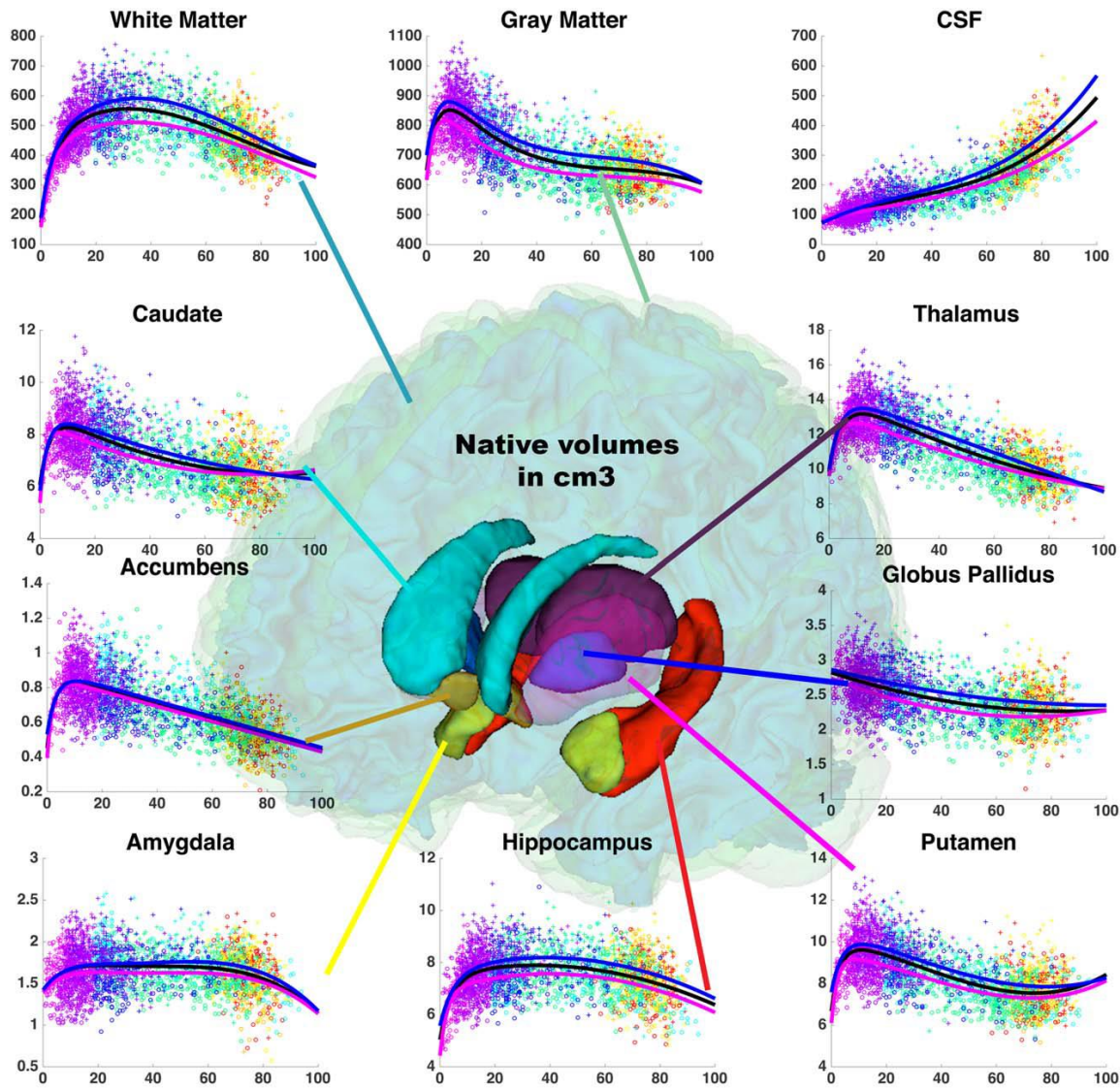
Researchers seeking Alzheimer's drugs are choosing targets other than  $\beta$ -amyloid and tau, the proteins long thought to be the key to treatments. The bars below reflect the percentage of National Institute on Aging grants for basic research devoted to various topics in 2008 and 2017.

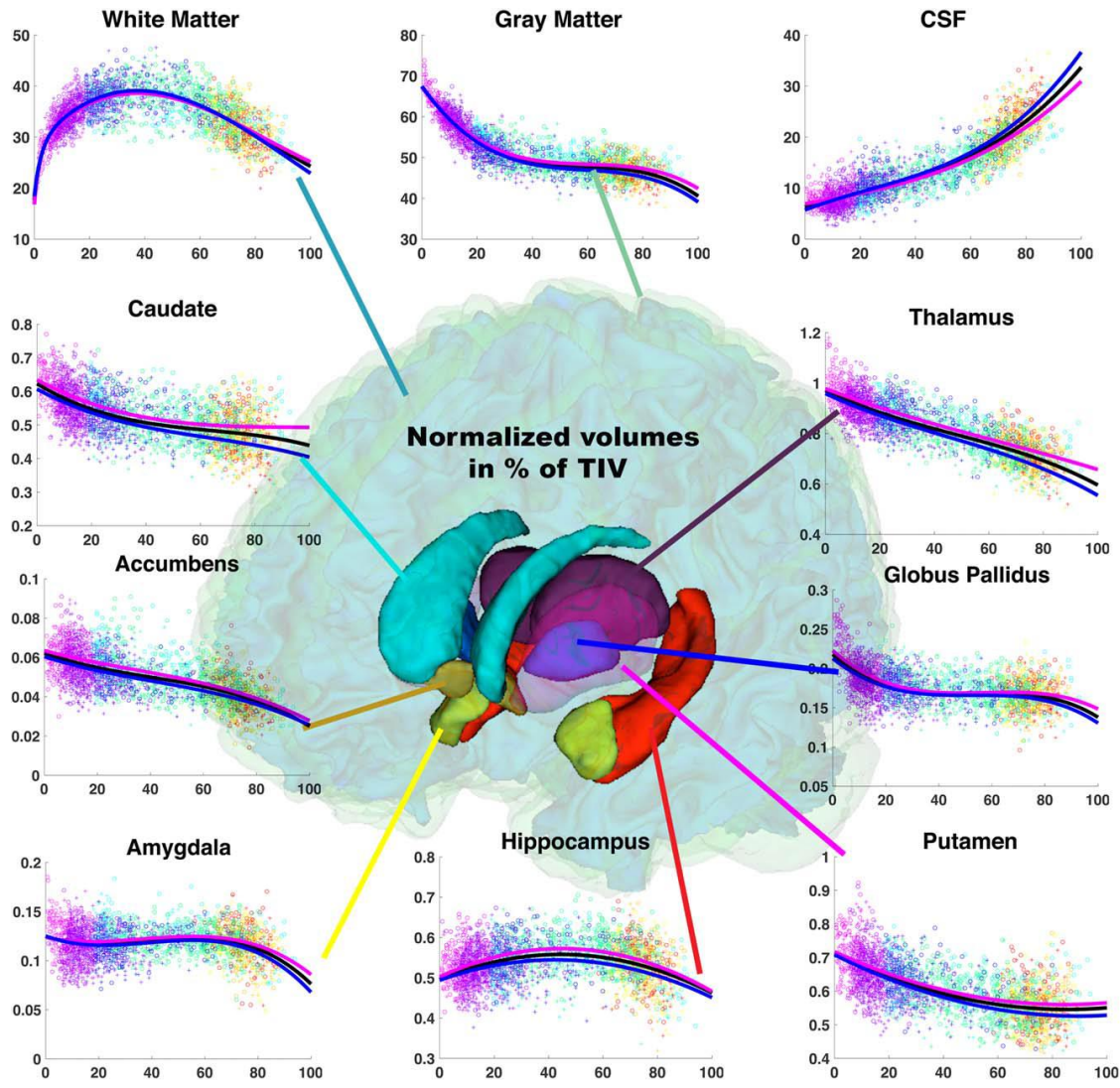


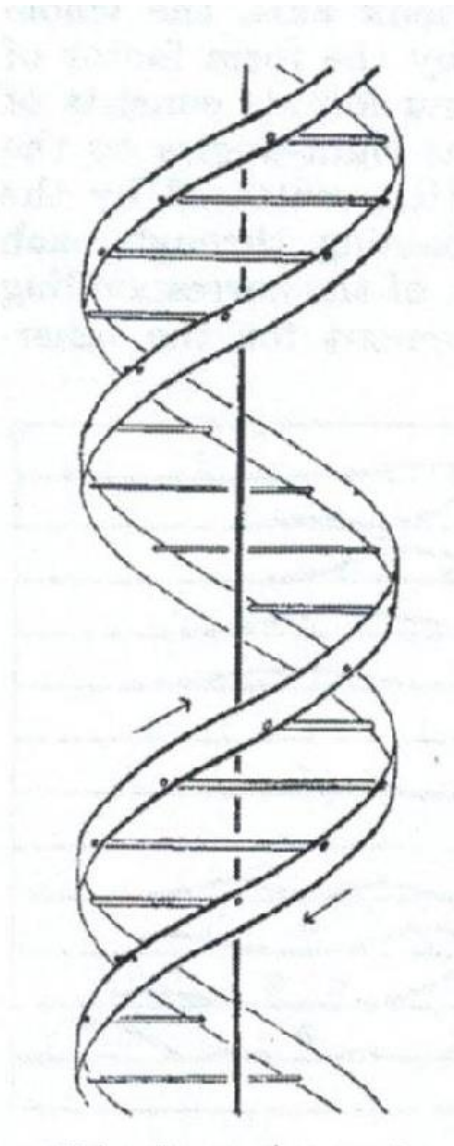
# **Demenza/Incidenze annuali**

- ***Advances in Gerontology 16, 30-37,2005***  
**1999: USA 310.000 casi di demenza oltre i 65 anni **meno** del 1982**  
**(5,7 → 2.9% della popol.)**
  
- ***Nature Communications 7, 11398,2016***  
**In UK nel 2015: 210.00 nuovi casi di AD anziché 250.00 (2014)**





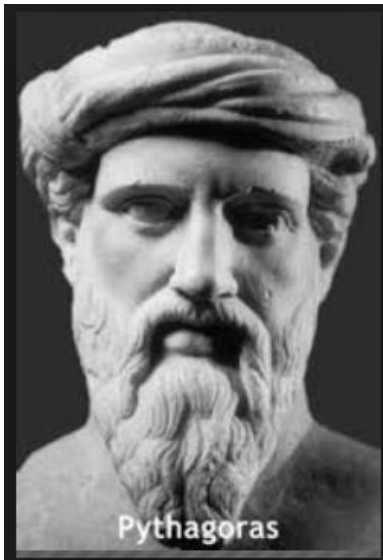




F. Crick, J. Watson 1953

# Invecchiamento

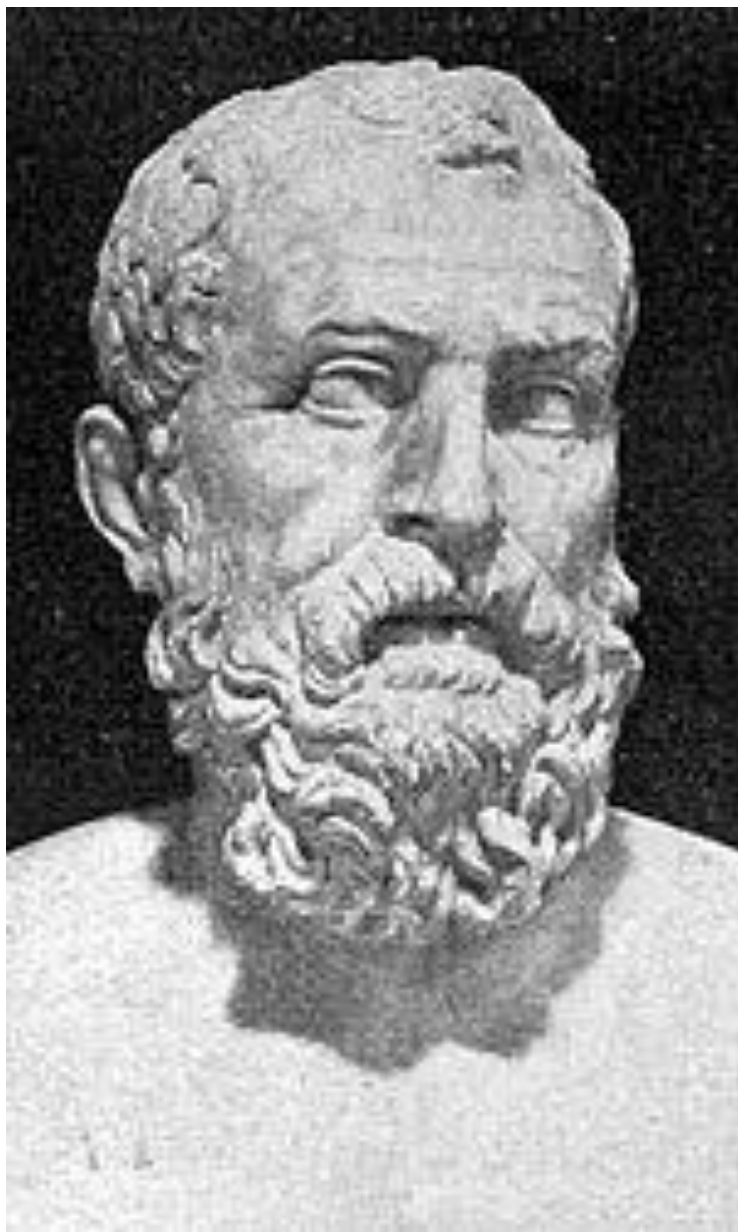
•L'invecchiamento è il declino psicofisico inevitabile anche in assenza di malattie.



VI secolo a.C.

„Mente e intelletto hanno sede nel cervello.  
La vecchiaia è l'inverno della vita ed è simile a tutto ciò che decresce.“

**Non è demenza**



**Nel giudicare il comportamento, si deve tener conto dell'età avanzata dell'imputato**

**Solone 640-558 a.C.**





**Aristotele 384-322 a.C.**

**A persone avanti con gli anni non si devono affidare incarichi amministrativi impegnativi e delicati perché sono inevitabilmente deboli di mente.**

# Neurobiology of Aging 71,72-80,2018

## Pathol. and Neurol. Johns Hopkins Baltimore

- 431 autopsie (30-65 anni) di deceduti **senza** segni di demenza
- 40-49 anni: 19 casi di amiloidi (15%)
- 40-49 anni: 6 casi di tau
- Tau sotto 40 anni: 72%
- Tau sopra i 41 anni: 94%
- *„Le patologie degli amiloidi e delle tau sono verosimilmente indipendenti.“*

## MARKET REACTION

When company Eli Lilly announced that an Alzheimer's drug based on the amyloid hypothesis had flopped in a clinical trial, its stock plummeted.



**Nature 23 Nov. 2016**



Alzheimer's disease

# Recherche du temps perdu

**Tests for Alzheimer's are improving.  
Treatment is still some way off**

**D**RUG companies have got good at treating bad hearts, livers and lungs. They are still lousy, though, at treating ailing minds. That is troubling. Last year, according to estimates announced on July 15th at the Alzheimer's Association's annual conference, in Copenhagen, more than 44m people were suffering from dementia. By

ry) had, achieved memory

Such t  
researche  
simpler o  
8th Protec  
said it had  
that could  
presented  
alternativ  
ther the b  
and the no

Shaun  
entific an  
tion, in A  
beta-amyl  
teers a sup

# Science 361 (6405), 839-841, 2018

## THE ALZHEIMER'S GAMBLE

Can the National Institute on Aging turn a funding windfall into a treatment for the dreaded brain disease?

By Jocelyn Kaiser

When molecular biologist Darren Baker was winding up his postdoc studying cancer and aging a few years ago at the Mayo Clinic in Rochester, Minnesota, he faced dispiritingly low odds of winning a National Cancer Institute grant to launch his own lab. A seemingly unlikely area, however, beckoned: Alzheimer's disease. The U.S. government had begun to ramp up research spending on the neurodegenerative condition, which is the sixth-leading cause of death in the United States and will afflict an estimated 14 million people in this country by 2050. "There was an incentive to do some exploratory work," Baker recalls.

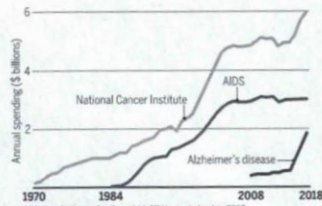
Baker's postdoc studies had focused on cellular senescence, the cellular version of aging, which had not yet been linked to Alzheimer's. But when he gave a drug that kills senescent cells to mice genetically engineered to develop an Alzheimer's-like illness, the animals suffered less memory loss and fewer of the brain changes that are hallmarks of the disease. Last year, those data helped Baker win his first independent National Institutes of Health (NIH) research grant—not from NIH's National Cancer Institute, which he once expected to rely on, but from the National Institute on Aging (NIA) in Bethesda, Maryland. He now has a six-person lab at the Mayo Clinic, working on senescence and Alzheimer's.

Baker is the kind of newcomer NIH hoped to attract with its recent Alzheimer's funding bonanza. For years, patient advocates have pointed to the growing toll and burgeoning costs of Alzheimer's as the U.S. population ages. Spurred by those projec-

tions and a controversial national goal to effectively treat the disease by 2025, Congress has over 3 years tripled NIH's annual budget for Alzheimer's and related dementias, to \$1.9 billion. The growth spurt isn't over: Two draft 2019 spending bills for NIH would bring the total to \$2.3 billion—more than 5% of NIH's overall budget. Such a dramatic increase in research funding for a disease has no precedent at NIH aside from the War on Cancer, an effort launched in 1971, and an explo-

### Catching up

The National Institutes of Health (NIH) has dramatically ramped up funding for only three specific disease priorities: cancer, AIDS, and, most recently, Alzheimer's.



\*Alzheimer's disease funding, which NIH began to track in 2008, does not include related dementias.

sion of AIDS funding in the late 1980s. With the largesse come logistical challenges. Overworked NIH staff are scrambling to review and process thousands of grant proposals, including those for this year's \$414 million bolus—a sum that equals the entire budget of some smaller NIH Institutes—which Congress approved in March.

NIA, which oversees the new funds, doesn't just want to plump up existing

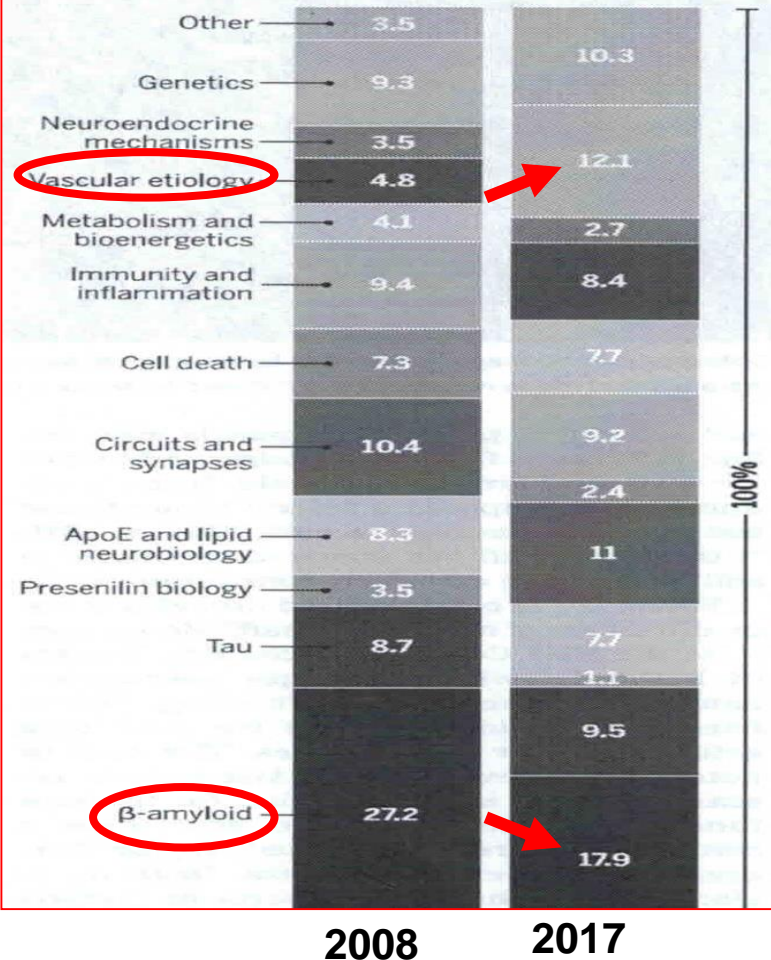
Alzheimer's labs, says Director Richard Hodes. The institute is also luring investigators, such as Baker, from other fields to bring in fresh ideas. Many are answering the call. "Nearly everyone I know is putting the words 'Alzheimer's disease' in their grants in an effort to tap into the money," says Matt Kaeberlein of the University of Washington in Seattle, who studies aging.

The funding blitz targets a problem that looks more intractable than ever. The only approved drugs for Alzheimer's don't stop the neurodegeneration, but merely treat symptoms—and not very well. In the past year, several major clinical trials based on the field's leading hypothesis—that reducing the level of  $\beta$ -amyloid plaques that riddle the brains of Alzheimer's patients would halt disease progression—have flopped. An antibody that targets  $\beta$ -amyloid recently delivered seemingly promising results in a phase II trial. Yet given past failures for other eagerly watched compounds, many researchers remain skeptical and want to see a larger phase III trial.

Those setbacks have amplified concerns that U.S. officials and some scientists have oversold the plan for a treatment by the middle of the next decade. "I am convinced that we are destined to fail to make the 2025 goal and therefore look like we have failed at our promise," says Alzheimer's researcher Samuel Gandy of the Icahn School of Medicine at Mount Sinai in New York City. Some researchers also worry about focusing so much money on just Alzheimer's. The biomedical community "has mixed feelings" about such targeted funding, says biogerontologist Judy Campisi of the Buck Institute for Research on Aging in Novato, California, who wonders whether more should go to basic research.

### Shifting priorities

Researchers seeking Alzheimer's drugs are choosing targets other than  $\beta$ -amyloid and tau, the proteins long thought to be the key to treatments. The bars below reflect the percentage of National Institute on Aging grants for basic research devoted to various topics in 2008 and 2017.





**„ La maggioranza delle persone con AD preclinica NON AMMALERÀ DI DEMENZA “ [46.7 milioni di persone]**

60 anni normali	Prob. di demenza	donne 20.1%	uomini 13.09%
60 anni con amiloidi		31%	23.1%
60 anni amil. tau		41.9%	33.6%
60 anni amil. tau. MCI		95.6%	78.1%

**„ „La presenza della AD preclica NON SIGNIFICA necessariamente un'alta probabilità di ammalare di demenza.“**

Alzheimer's & Dementia 14, 981-988,2018

**„Una parte sostanziale di pazienti dementi non avevano avuto i prodromi della malattia di Alzheimer.“ Brain 138, 1327-1338,2018**

***„Gli anni della nostra vita sono in sé settanta,  
ottanta per i più robusti; ma per la maggior  
parte di essi non v'è che fatica e affanno.  
Sì, essi passano e noi voliamo via“***

**Bibbia Salmo 90**

# **Perché invecchiamo? L'enigma dell'Alzheimer (AD)**

**„Il campo dell'Alzheimer è oggi stracolmo di controversie circa  
incertezze, cose ignote, tentativi falliti, insufficienze dei modelli  
animali.“**

**Margaret Lock N.Y.R.of Books July 10 2014**

TRATTATO  
DELLE  
MALATTIE MENTALI

Con 139 figure nel testo



1905

SOCIETÀ EDITRICE LIBRARIA

MILANO - Via Kramer, 4 A - Galleria De Cristoforis, 54

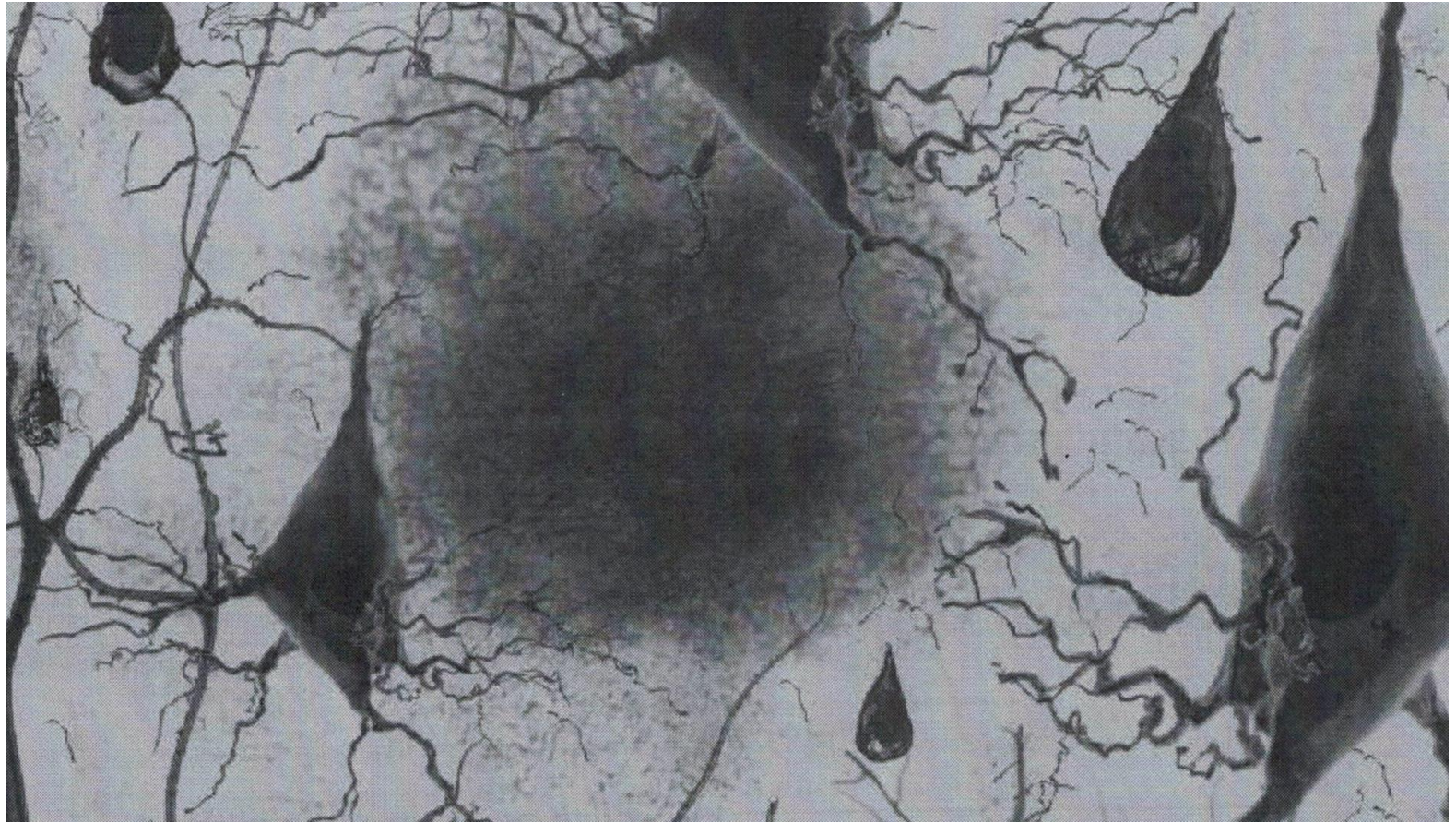


**Eugenio Tanzi**  
**1856-1934**

**La demenza senile**

**„Il cervello è senza dubbio tra tutti gli organi quello che meno d'ogni altro risente gli effetti dell'età. Oltrepassati i sessant'anni, molti individui scendono nello stato di nutrizione generale..nella forza muscolare. *Ma questa involuzione progressiva è assai meno evidente e spesso manca del tutto nell'attività intellettuale.*“**





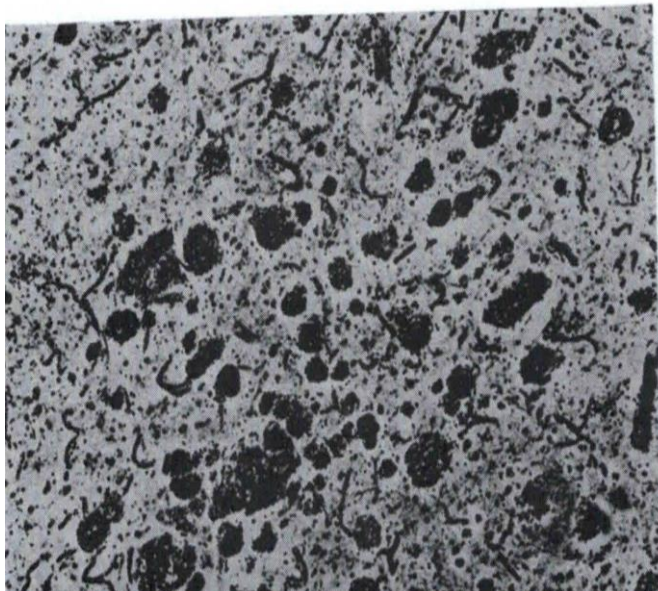


# J. of the Neurological Sciences

## 11,205-242, 1970

### Placche amiloidi

	<i>None</i>	<i>&lt; 1/field</i>	<i>1-5/field</i>	<i>6-13/field</i>	<i>14-17/field</i>	<i>18 and over per field</i>	<i>Mean</i>
<b>Non-demented (28)</b>	6	5	9	8	0	0	3.3
<b>Demented (50)</b>	8	2	3	11	9	17	14.7



### Neurofibrille (tau)

	<i>Dements</i>	<b><i>Non-dements</i></b>
Not found	14	11
Few in hippocampus only	8	6
Moderate in hippocampus only	9	9
Severe in hippocampus	19	0
Present in general cortex	31	3



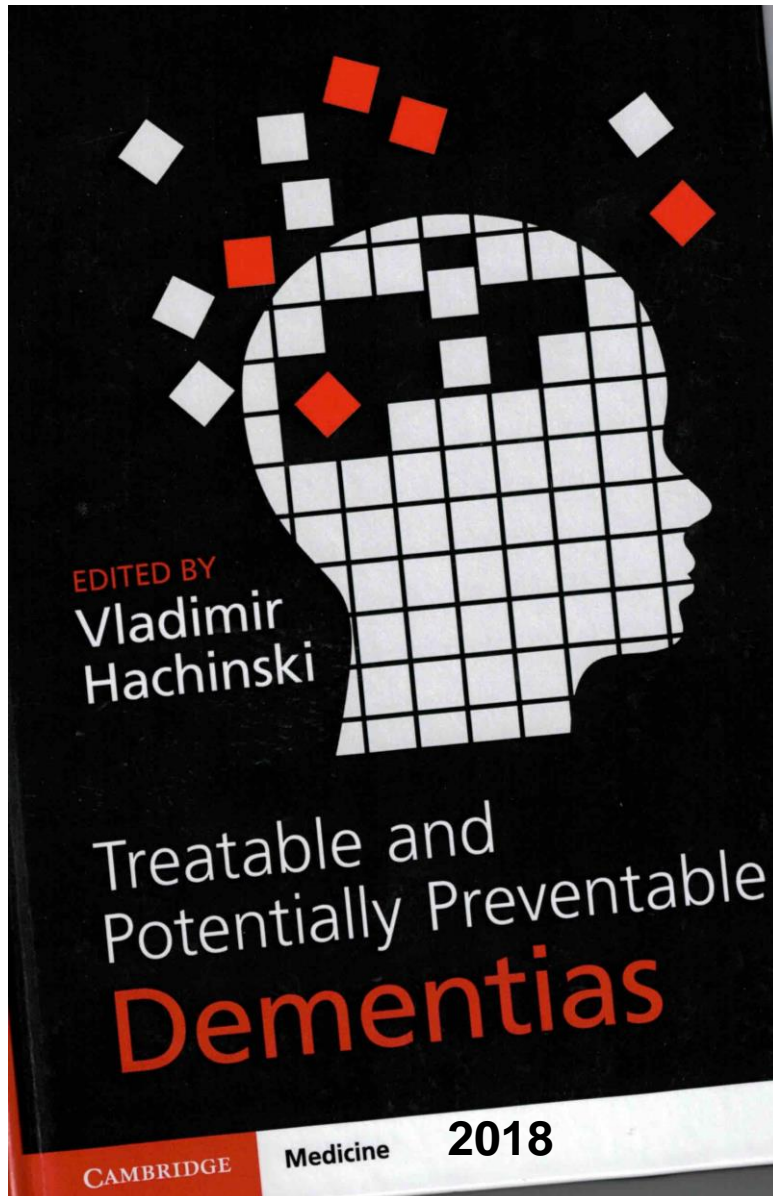
# Alzheimer's & Dementia

## 14,845-847, 2018

- „...nearly all attempts to find effective preventions and treatments for dementia have *failed...Presently, the only path to achieve this goal [to reduce the burden of dementia] is lifestyle intervention.*“
- „Quasi tutti i tentativi di trovare prevenzioni e trattamenti efficaci della demenza sono *falliti...L'unica strada per ridurre il gravame della demenza è l'intervento sullo stile di vita.*“

## **A New Era Begins**

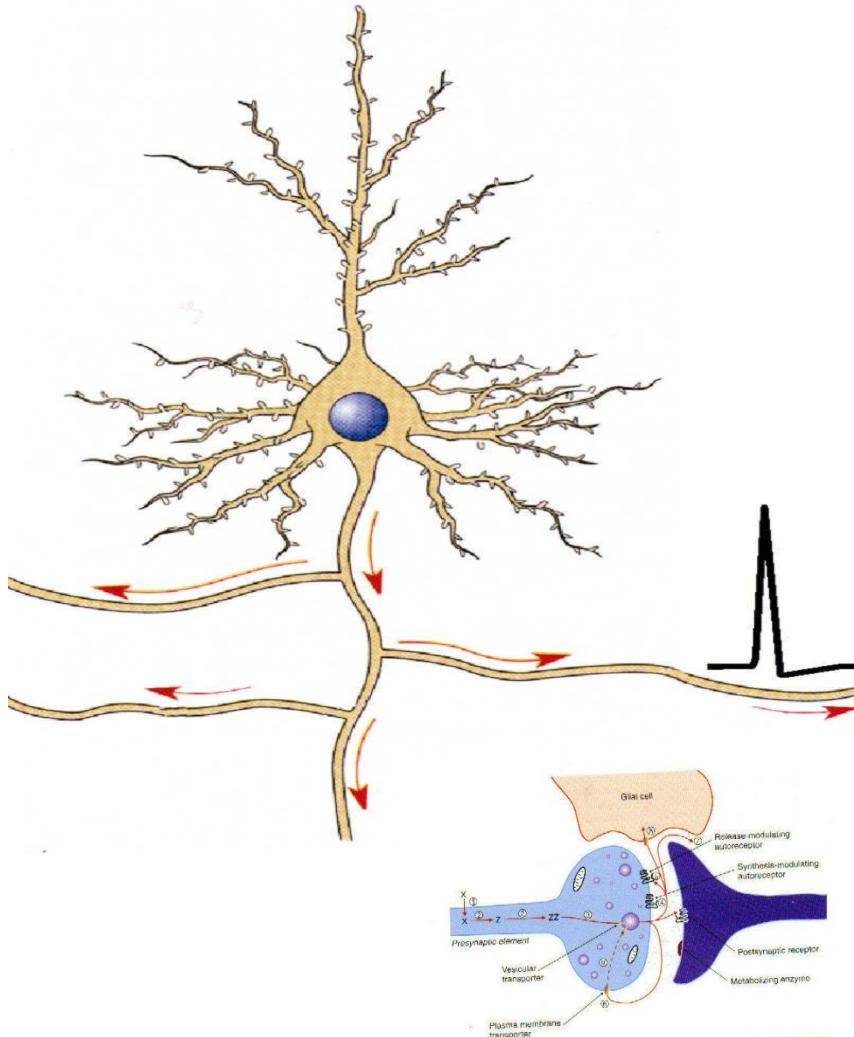
Vascular lesions, Alzheimer lesions, and Lewy bodies are common in elderly individuals; however, it is multiple pathologies that increase the risk of developing cognitive impairment.<sup>70</sup> In a large autopsy series of 6,205 patients, it was established that all major dementias have a vascular component, ranging from 60 percent frontotemporal dementias to 80 percent in Alzheimer disease (Figure 1.11).<sup>71</sup> It seems that having a vascular component can double the chance that neurodegenerative pathologies will result in dementia. In fact, the largest component of cognitive impairment can be explained by vascular and/or



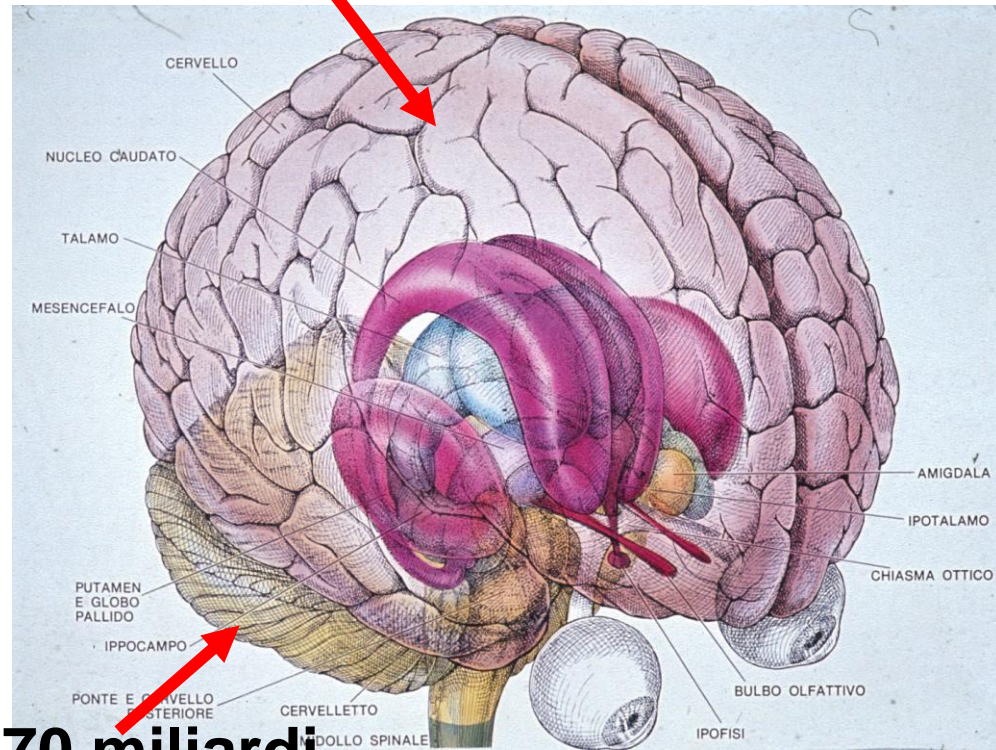
**„Most Alzheimer pathology (plaques and tangles) occur silently without resulting in cognitive impairment.“**

**„La maggior parte di placche e tau non causano impedimenti cognitivi.“**

**86 miliardi di neuroni**



**16 miliardi**



**70 miliardi**

**L'invecchiamento del cervello comincia a 24-25 anni**

**M.Critchley et al.**  
***The neurology of old age***  
**The Lancet 217, 1931**  
**1119-1127, 1221-1231, 1331-1337**

- **Senescenza psichica: *normale invecchiamento di persone anziane sane.***
- **Demenza senile arteriosclerotica: *diminuzione o perdita della memoria episodica, orientamento spaziale disturbato, diminuzione della concentrazione e dell'attenzione, depressione.***
- **Demenza arteriosclerotica senile (encefalopatia ipertensiva): *sclerosi dei vasi cerebrali.***



# Neurobiology of Aging

## 71, 234-240,2018

- ***„ I dati cognitivi raccolti dal paziente e dai familiari predicono il passaggio da MCI ad AD come e meglio dei dati biogenetici e dei marcatori.“***

- **Evitare** procedure diagnostiche inutili, psicologicamente pesanti ed eticamente dubbie.

**51 – 56 anni**

**Alois Alzheimer**  
**Neurolog. Centralblatt**  
**23, 1129-1136,1906**

**Disturbi del linguaggio, problemi percettivi, allucinazioni, disorientamento, debolezza della memoria, gelosia ossessiva, deliri di persecuzione, insonnia, comportamento inadeguato**

**Autopsia:**

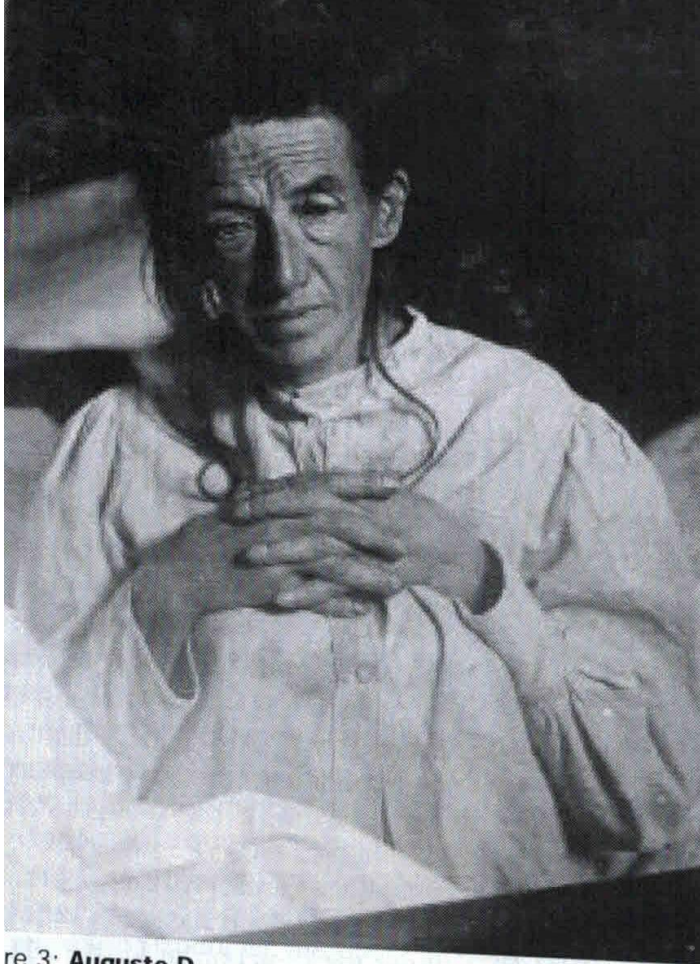
**Ipotrofia cerebrale**

**Grovigli dentro i neuroni (tau, degenerazione fibrillare, mai vista prima)**

**Placche fra i neuroni**

**Arteriosclerosi (significante?)**

**Diagnosi: *demenza presenile***



re 3: Auguste D

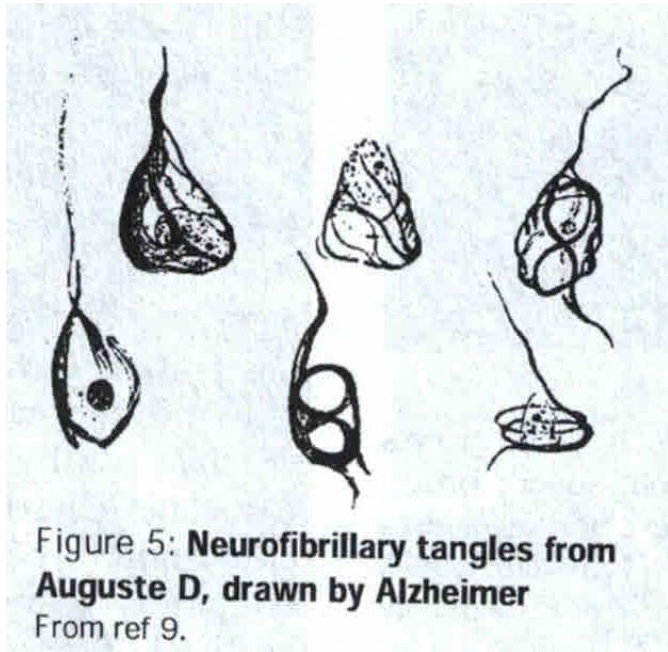
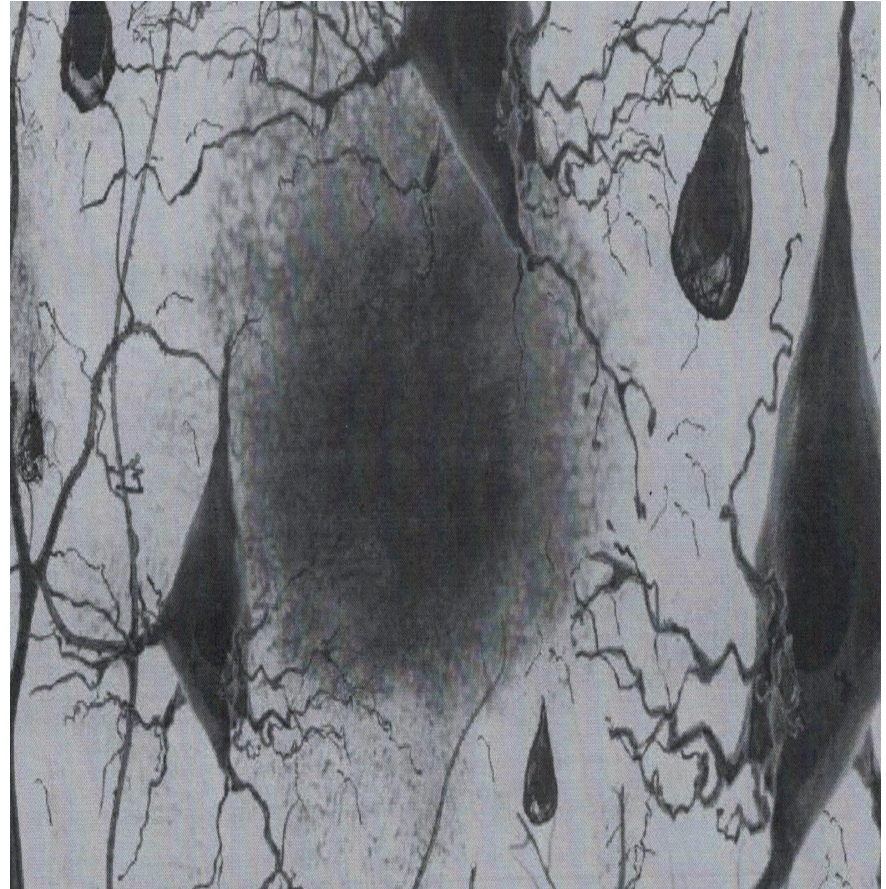


Figure 5: **Neurofibrillary tangles from Auguste D, drawn by Alzheimer**  
From ref 9.

**Neurofibrille nelle cellule nervose**



**Placche amiloidi fra i neuroni**

# Invecchiamento

- La lunghezza *possibile* della vita è un fattore *genetico*.
- Quanto dura la vita all'interno della durata fissata nei geni, dipende dall'ambiente, dal modo di vivere, dalle malattie e dagli incidenti.
- L'invecchiamento è il declino psicofisico inevitabile anche in assenza di malattie.
- L'invecchiamento è un evento *epigenetico*.
- „I geni non possono fare nulla fuori dal contesto ambientale“  
R. Sapolsky *Behave* 2017



# Alcolismo

- **WHO: consumo eccessivo di alcol puro oltre 60 gr al giorno negli uomini, 40 nelle donne**
- **Un litro e mezzo di birra, 7/10 di litro di vino al giorno (5/10 nelle donne)**

- **32 milioni di persone controllate in Francia dal 2008 al 2013**
- **Dementi 1.109.000**
- **85.000 solo alcolismo**
- **59.000 dementi prima dei 65 anni: 39% alcolizzati**
- **Alcolismo nell'età di mezzo triplica il rischio della demenza**

Lancet Public Health February 20 2018

**Insorgenza del declino cognitivo  
BMJ 2012;344:d7622**

**Partecipanti:**

**5198 uomini e 2192 donne**

**Età all'inizio degli esami cognitivi nel 1997-1999:  
45-70 anni**

**Tests della memoria, ragionamento, vocabolario,  
ragionamento, fluenza fonetica e semantica**

**Tests ripetuti tre volte in 10 anni**

**Declino cognitivo già evidente fra i 45-49 anni**

**MCI**  
**mild cognitive impairment**



**Demenza?**

- **A paragone di 2 anni fa come posso ricordare:**
- **Il nome e il mestiere di amici?**
- **Eventi di poco fa?**
- **Conversazioni di pochi giorni orsono?**
- **Giorno e mese di oggi?**
- **Come posso trovare qualcosa riposto per errore nel posto sbagliato o insolito?**
- **Posso imparare cose nuove?**
- **Posso tenere in ordine le finanze?**

- **Valutazione:**
- **Tutto bene: 0**
- **Risposta incerta: 1**
- **Risposta sbagliata: 2**
  
- **0-1 : bene**
- **2-4 : sospetto di MCI o predemenza**
- **Più di 4: Demenza con disturbi del comportamento**

**Less dementia with oral anticoagulation in  
atrial fibrillation** Europ. Heart J. 453-460,2018

•Rückschlag für Alzheimer-  
Forschung - Roche-Arznei floppt  
**PHARMA**  
Roche Alzheimer-Mittel floppt

# Roche Alzheimer-Mittel floppt



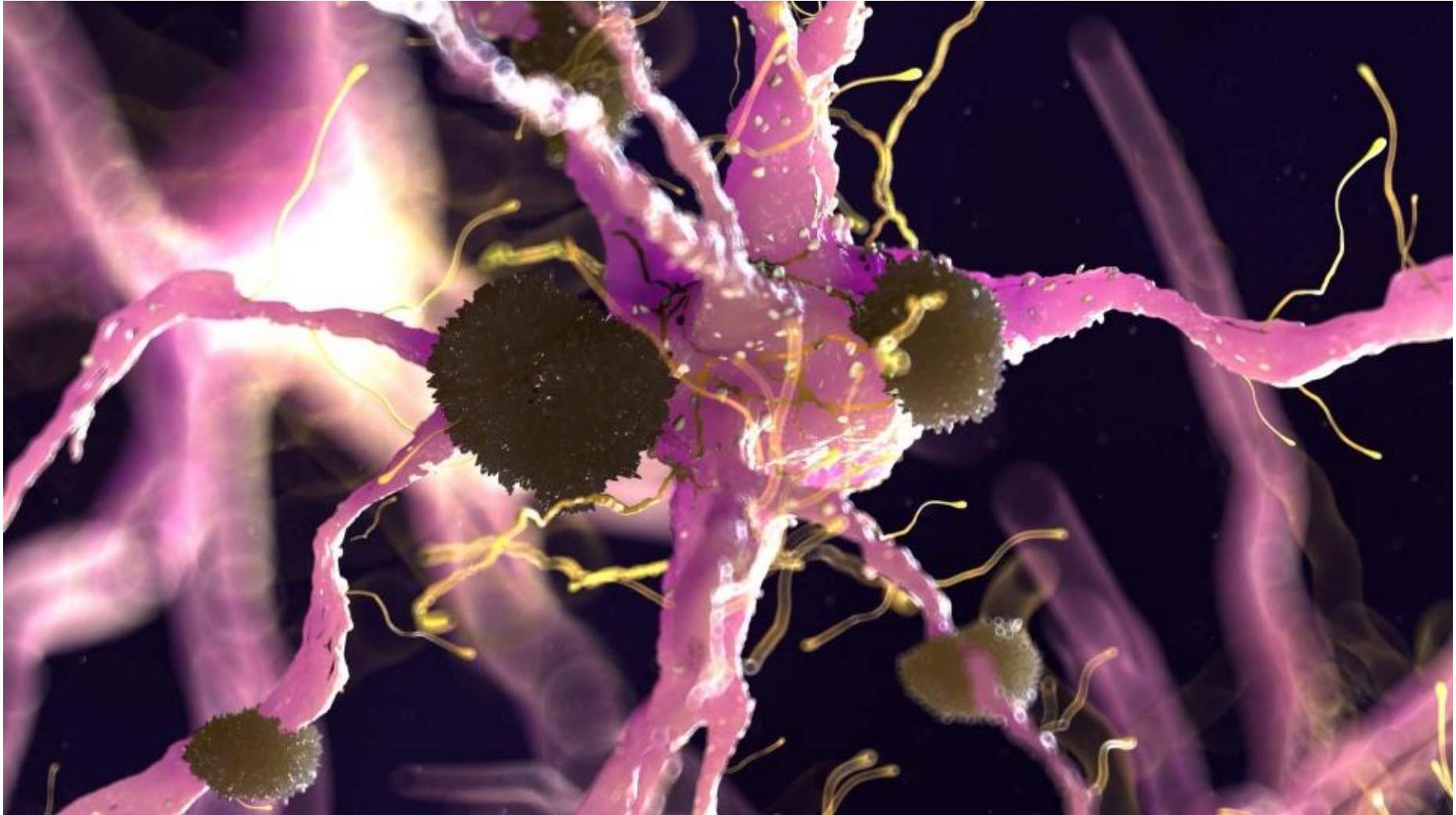
Handelszeitung 30.01.19



# Alzheimer's & Dementia

## 14, 1383-1385, 2018

- Biogen & Eisai: BAN2401/Placebo
- 800 pazienti con **MCI** o **AD** iniziale
- 5X iniezioni endovena 10mg/kg 2 volte per settimana
- Nel gruppo BAN2401 regressione delle placche amiloidi del 93%
- Nessuna efficacia cognitiva
- Rallentamento del declino cognitivo?



**Indebolimento cognitivo dopo i 65 anni**  
**„smemoratazza senescente benigna“**

**SCD subjective cognitive decline**  
**Alzheimer's & Dementia 15,465-476,2019**

**2972 con SCD oltre i 73 anni**  
**1,7% l'anno sono diventati dementi**

# Arnaldo Benini

## La mente fragile

L'enigma dell'Alzheimer



SCIENZA  
E IDEE

Collana diretta  
da Giulio Giorello

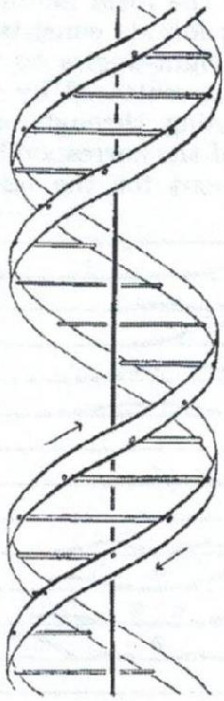
2018

## Temi del libro

- **Differenza** fra il *normale* indebolimento cognitivo in età avanzata e la demenza
- **Evitare** procedure diagnostiche inutili, psicologicamente pesanti ed eticamente dubbie.
- **Ridurre** il rischio della demenza
- **Problemi etici**

F. Crick, J. Watson 1953

# Perché e come invecchiamo



Neurobiology of  
Aging  
53,36-47,2017  
*I geni dei mito-  
condri sono pre-  
maturamente al-  
terati nelle malattie  
neurodegenerative  
e quindi nell'AD*

stabilisce l'età  
genetica

misure preventive  
sociali e personali

età epigenetica  
invecchiamento



## ***SCD subjective cognitive decline***

***2972 con SCD oltre i 73 anni***  
***1,7% l'anno sono diventati dementi***  
***Alzheimer's & Dementia 15,465-476,2019***

**Indebolimento cognitivo dopo i 65 anni**  
**„smemoratazza senescente benigna“**

**SCD subjective cognitive decline**  
**Alzheimer's & Dementia 15,465-476,2019**

**2972 con SCD oltre i 73 anni**  
**1,7% l'anno sono diventati dementi**

- **Evitare** procedure diagnostiche inutili, psicologicamente pesanti ed eticamente dubbie.

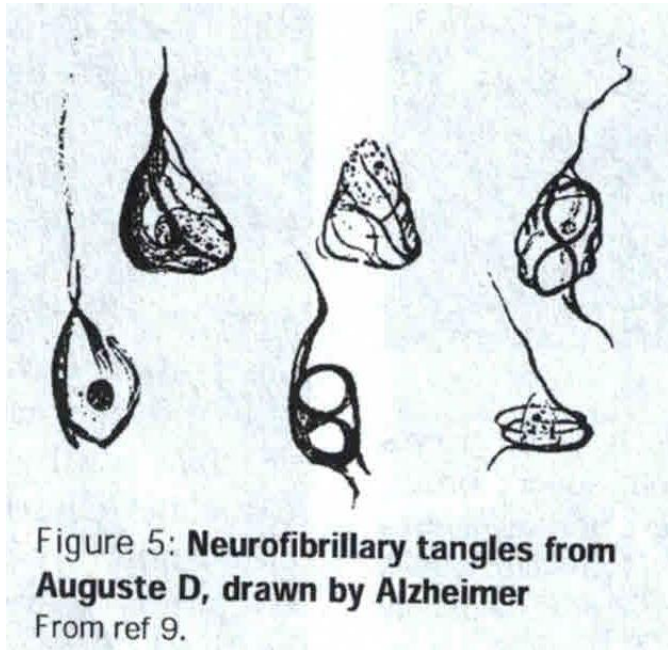


Figure 5: **Neurofibrillary tangles** from **Auguste D**, drawn by Alzheimer  
From ref 9.

**Neurofibrille nelle cellule nervose**



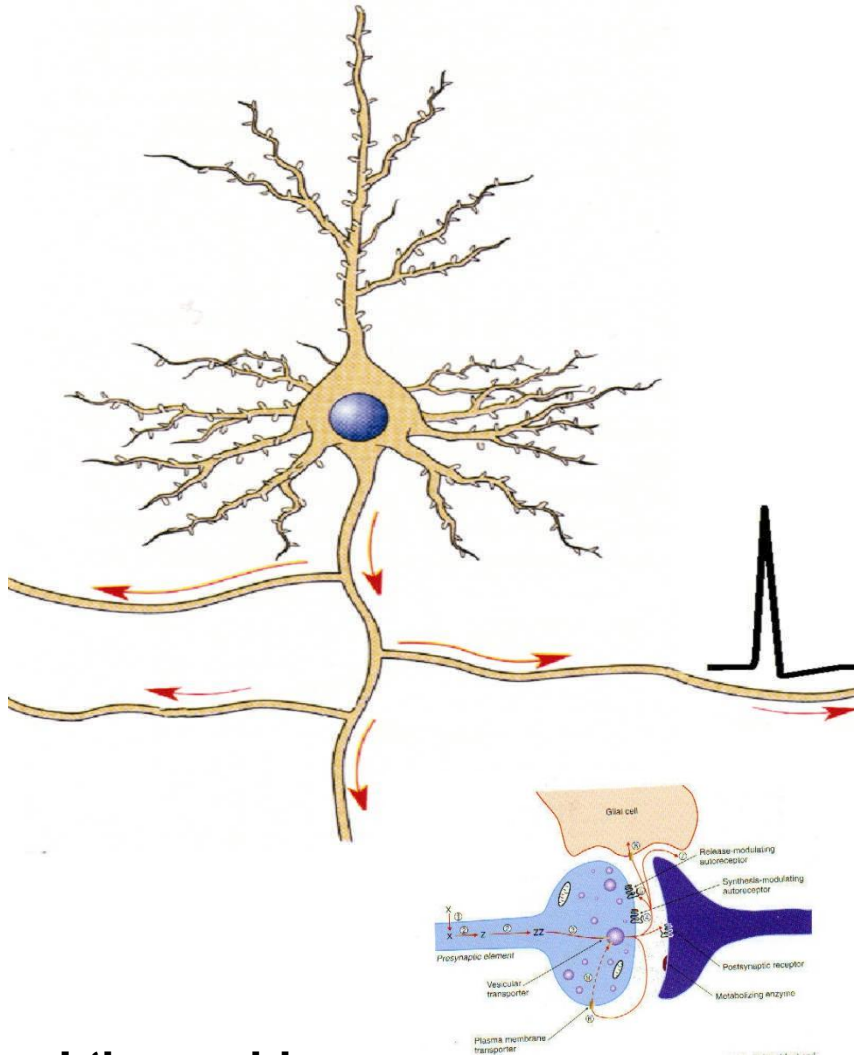
**Placche amiloidi fra i neuroni**

**Current Biology**  
**28, R635-R655,2018**

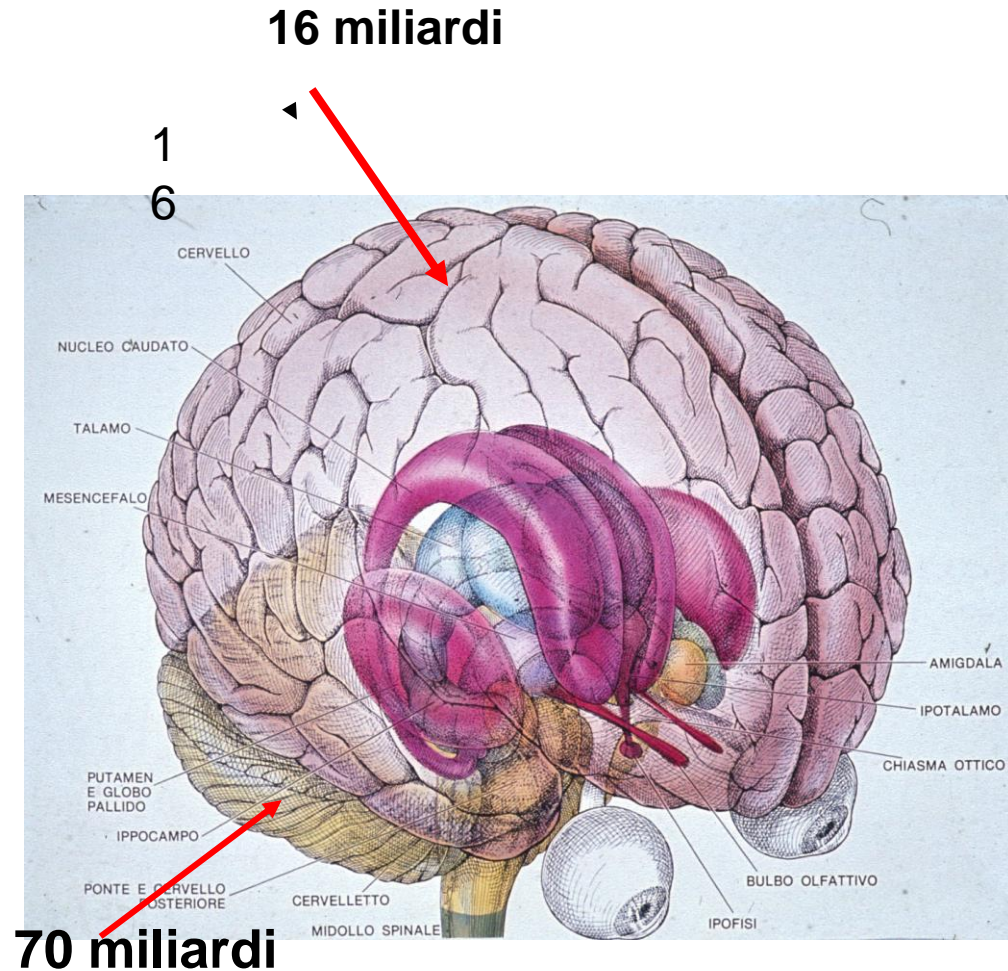
- ***„Nonostante qualche successo nella rimozione delle placche, non si é mai avuto un beneficio, ...perché non c'è stato nessun miglioramento marcato delle funzioni cognitive.“***
- ***„... non esiste alcun trattamento della AD...un ritardo dell'insorgenza della malattia può essere raggiunto spesso con una semplice modificazione dello stile di vita.“***



# 86 miliardi di neuroni



**L'invecchiamento del cervello comincia a 24-25 anni**





# MRA



**Acta Psychiat. Scandinav. 119, 252-265,2009**

**„ La maggioranza della popolazione *non diventa* demente nei 10 anni successivi alla diagnosi di MCI.“**

**MCI : 1/4 migliora ?**

**(Alzheimer Disease & Ass. Disor. (30,324-330,2016)**

**Metanalisi di 25 studi, età 70-79 anni. Durata: 1-17 anni**

**Migliorati fino alla normalità: 24% (2% → 59%)**

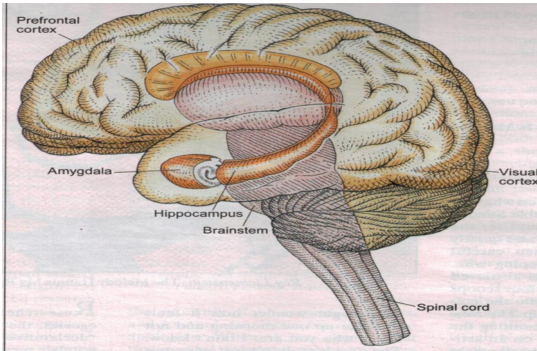
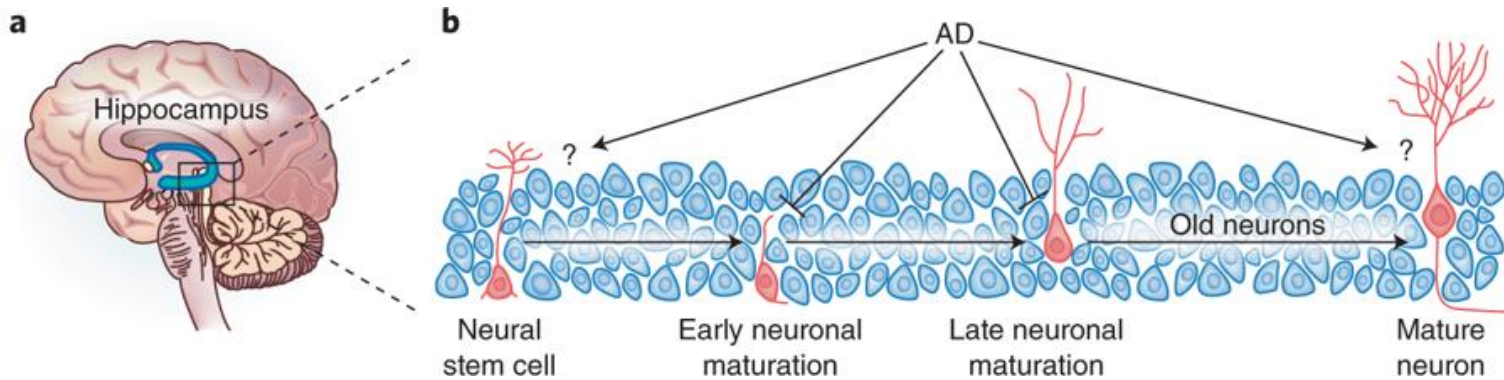
# Neurobiology of Aging 71,72-80,2018

## Pathol. and Neurol. Johns Hopkins Baltimore

- 431 autopsie (30-65 anni) di deceduti **senza** segni di demenza
- 40-49 anni: 19 casi di amiloidi (15%)
- 40-49 anni: 6 casi di tau
- Tau sotto 40 anni: 72%
- Tau sopra i 41 anni: 94%
- *„Le patologie degli amiloidi e delle tau sono verosimilmente indipendenti.“*

# The number of immature neurons in the human hippocampus decreases in AD.

[A fresh look at adult neurogenesis](#)



**Nature Medicine 25, 542-543,2019**



**Demenza?**

- **A paragone di 2 anni fa come posso ricordare:**
- **Il nome e il mestiere di amici?**
- **Eventi di poco fa?**
- **Conversazioni di pochi giorni orsono?**
- **Giorno e mese di oggi?**
- **Posso trovare qualcosa riposto per errore nel posto sbagliato o insolito?**
- **Posso imparare cose nuove?**
- **Posso tenere in ordine le finanze?**

- **Valutazione:**
- **Tutto bene: 0**
- **Risposta incerta: 1**
- **Risposta sbagliata: 2**
  
- **0-1 : bene**
- **2-4 : sospetto di MCI o predemenza**
- **Più di 4: Demenza con disturbi del comportamento**