

Aging Brain del Novecento tra biologia e fatti della vita. Invecchiamento cerebrale 20 anni dopo

Giuseppe Nappi^{1,2}, Franco Lucchese^{2,3†}

¹Scientific Director Emeritus. Foundation Neurological Institute IRCCS “C. Mondino” Pavia, Italy; ²CIRNA Foundation Onlus, Pavia, Italy; ³Dipartimento di Psicologia Dinamica, Clinica e Salute. Sapienza Università di Roma, Italy

Riassunto. I Greci (Alcmeone a Crotona, VI secolo a.C.) furono i primi a sostenere che la sede dell'anima fosse nel cervello, prima che si pensasse che questa avesse sede nei visceri (fegato = “che ha un fegato”, tratti = “colon nervoso o irritabile” cuore = angoscia, polmoni = preoccupazioni, sospiri d'amore): oggi sappiamo che tutti possediamo ancora un ricordo ancestrale di conoscenza del mondo. Nel titolo del rapporto, “Mente e cervello - tra biologia e fatti della vita”, non c'è alcun riferimento all'anima: questo è qualcosa che riaffiora di notte, quando siamo soli, è una visione religiosa che differenzia l'uomo dagli altri esseri viventi, ma è anche un prodotto di il cervello, fisiologico, organico ovvero il risultato dell'integrazione tra le funzioni mentali e la “macchina del cervello: è il pensiero (l'animale di Virgilio). L'allungamento della vita non sembra rallentare, rappresentando un grande successo per l'umanità e una sfida per l'invecchiamento della popolazione. I modelli tradizionali di invecchiamento sano suggeriscono che avere un alto livello di funzionamento in più domini è un requisito. Gli interventi volti a favorire una maggiore resilienza possono assumere molte forme; tuttavia, esiste un grande potenziale nell'aumento delle risorse sociali e ambientali attraverso interventi di politica pubblica. Pertanto, diventerà sempre più importante utilizzare la resilienza come concetto di salute pubblica e intervenire attraverso politiche per promuovere una maggiore resilienza aumentando le risorse a disposizione delle persone anziane.

Parole chiave: longevità; funzioni mentali; invecchiamento sano

Abstract. The Greeks (Alcmeon in Crotona, 6th century BC) were the first to argue that the seat of the soul is in the brain, before that it was thought that this had its seat in the viscera (liver = “having a liver”, intestinal tracts = “nervous or irritable colon” heart = angst, lungs = worries, sighs of love): today we know that we all still possess an ancestral memory of knowledge of the world. In the title of the report, “Mind and brain - between biology and the facts of life”, there is no reference to the soul: this is something that resurfaces at night, when we are alone, it is a religious vision that differentiates man from other living beings, but it is also a product of the brain, physiological, organic or rather the result of the integration between mental functions and the “machine of the brain: it is thought (Virgil's animal). The lengthening of life does not seem to slow down, representing a great achievement for humanity as well as a challenge for the aging of the population. Traditional models of healthy aging suggest that having a high level of functioning across multiple domains is a requirement. Interventions aimed at fostering greater resilience can take many forms; however, there is great potential in increasing social and environmental resources through public policy interventions. Therefore, it will become increasingly important to use resilience as a public health concept and to intervene through policies to promote greater resilience by increasing the resources available to older people.

Keywords: longevity; mental functions; healthy aging

Resumen. Los griegos (Alcmeon en Crotona, siglo VI a. C.) fueron los primeros en argumentar que la sede del alma estaba en el cerebro, antes de que se pensara que este se localizaba en las vísceras (hígado = “que tiene hígado”, rasgos = “colon nervioso o irritable” corazón = angustia, pulmones = preocupaciones, suspiros de amor): hoy sabemos que todavía poseemos una memoria ancestral de conocimiento del mundo. En el título del informe, “Mente y cerebro - entre biología y hechos de la vida”, no hay referencia al alma: esto es algo que resurge de noche, cuando estamos solos, es una visión religiosa que diferencia al hombre de otros seres vivos, pero también es producto del cerebro, fisiológico, orgánico o el resultado de la integración entre las funciones mentales y la “máquina del cerebro: se piensa (el animal de Virgilio). El alargamiento de la vida no parece ralentizarse, representando un gran éxito para la humanidad y un desafío para el envejecimiento de la población. Un envejecimiento saludable sugiere que es un requisito tener un alto nivel de funcionamiento en múltiples dominios. Las intervenciones destinadas a fomentar una mayor resiliencia pueden adoptar muchas formas; sin embargo, existe un gran potencial para incrementar los recursos sociales y ambientales a través de intervenciones de política pública. Por lo tanto, será cada vez más importante utilizar la resiliencia como un concepto de salud pública e intervenir a través de políticas para promover una mayor resiliencia aumentando los recursos disponibles para las personas mayores.

Plabras clave: longevidad; funciones mentales; envejecimiento positivo

“...La sua capacità di concentrazione è scomparsa, come la capacità di elaborare frasi coerenti, e di ricordare dove si trova e in quale posto è appena stata.

Non sa più di avere scritto 26 romanzi belli e importanti, e libri di filosofia. Non sa più di aver ricevuto dalla Regina l'onorificenza di Gran Dama dell'Impero Britannico. Se qualcuno le chiede di firmare uno dei suoi libri, Iris guarda l'interlocutore con sorpresa poi, con una grafia che non è più la sua e che però in modo surreale somiglia a quella di un tempo, scrive il suo nome. Per quella semplice firma impiega molto tempo, Iris, ma è sempre molto gentile.”

Sono frasi tratte dall'elegia dedicata da J. Bayley a sua moglie (fig. 1), la grande scrittrice inglese, Iris Murdoch, deceduta per malattia di Alzheimer (Dublino, 15 luglio 1919 – Oxford, 8 febbraio 1999). Poco prima della sua scomparsa la Murdoch aveva affermato. “La malattia di Alzheimer? E' come stare in una stanza buia dalle pareti fredde” (1).

Il grande antropologo Levi-Strauss, in occasione del suo 90° compleanno, descrive la sua personale lotta contro la vecchiaia con queste parole: “A quest'età - che non pensavo di raggiungere, e che costituisce una delle più curiose sorprese della mia vita - ho la sensazione di essere un ologramma spezzato... Per me esiste oggi un io reale, che è un quarto o la metà di un uomo, ed un io virtuale, che serba un'idea dell'intero.

L'io virtuale mette a punto il progetto di un libro, abbozza l'organizzazione dei capitoli, e dice al mio io reale: “Ora tocca a te continuare”. E il mio io reale, che non può, replica al mio io virtuale: “Cavatela da solo. Sei tu che hai la visione dell'intero”. E' in questo dialogo che si consuma la mia vita”.

In queste frasi si coglie la differenza tra l'invecchiamento patologico, l'Alzheimer, e quello fisiologico: condizioni che danno l'occasione di riflettere sulle connessioni tra mente e cervello. Nel titolo della relazione, “Mente e cervello-tra biologia e fatti della vita”(2), non si fa riferimento all'anima: questa è qualcosa che riaffiora di notte, quando siamo soli, è visione religiosa che differenzia l'uomo dagli altri esseri viventi, ma è anche un prodotto del cervello, fisiologico, organico o meglio il risultato dell'integrazione tra funzioni mentali e “macchina del cervello: è il pensiero (l'animum di Virgilio).

I Greci (Alcmeone a Crotona, VI secolo avanti Cristo) furono i primi a sostenere che la sede dell'anima è nel cervello, prima di allora si pensava che questa avesse sede nei visceri (fegato = “avere fegato”, vie intestinali = “colon nervoso o irritable” cuore= angst, polmoni = affanni, sospiri d'amore): oggi si sa che tutti noi ancora possediamo una memoria ancestrale di conoscenza del mondo (3).

La stretta al cuore, l'angoscia di un incontro, il momento intuitivo pre-razionale, il “colpo di fulmine”,

tutto questo suggerisce che, a livello pre-razionale, esista una conoscenza del mondo. Alberto Magno ha per primo distinto tre “camere cerebrali”, di cui molti anni dopo, negli anni 70, McLean (4) ha dimostrato l’esistenza con il suo modello dei tre cervelli: il primo è il paleo-cervello, quello metamerico, dei rettili dell’istinto; il secondo è il cervello limbico, quello dei gatti, preposto all’affettività e alla modulazione dei ricordi; il terzo è il cervello dei primati (scimmie e uomini), destinato alle funzioni superiori che sono diversamente rappresentate nei due emisferi.

Gli scienziati sostengono che le emozioni sono comunque il motore della conoscenza e stimolano l’apprendimento. La memoria affettiva di certi colori, di certi sapori che ci hanno colpito, anni fa, fa sì che il processo di richiamo evoca ancora intense emozioni.

Il cervello è costituito da 10^{11} neuroni e ogni neurone possiede fino a 1000 “dita” (sinapsi). Se moltiplichiamo il numero di queste interconnessioni per il numero dei neuroni ci rendiamo conto del significato del termine “ridondanza” (5). Nell’uomo, il cervello si sviluppa continuamente per 15 anni dopo la nascita; d’altra parte, si è sempre saputo che anche gli stimoli della vita intrauterina possano influenzare lo sviluppo cerebrale. Si nasce con un patrimonio genetico, ma le esperienze e le sfide della vita fanno di noi un “esperimento vivente”, perché in relazione ai differenti stimoli, sviluppiamo differenti connessioni neuronali (“plasticità”). In un cervello “vecchio”, il numero dei neuroni, invece, diminuisce. Fino a 30 anni fa il cervello dei malati di Alzheimer era visto come un contenitore vuoto, da cui erano fuoriuscite tutte le risorse e che doveva pertanto essere riempito. Oltre all’Alzheimer, nell’invecchiamento (sia normale che patologico) i meccanismi sottesi a questo processo di “perdita” sono molteplici, tant’è che, in proporzione, sono pochi i soggetti che sviluppano l’Alzheimer, pur lamentando un deficit di memoria da giovani.

Il cervello dell’uomo è predisposto per dare il massimo a 15-20 anni, ma se non intervenissero modificazioni patologiche dovrebbe rimanere funzionante sino a 120 anni (“riserva cerebrale”). Invece si verifica un netto calo delle funzioni cognitive, un progressivo decadimento. In esperimenti condotti in vivo sui ratti, è stato dimostrato che il trattamento con estrogeni rallenta il processo e riduce la perdita di collegamenti

dendritici neuronali. In effetti, il massimo dello sviluppo del cervello che si verifica attorno ai 15 - 20 anni coincide proprio con il raggiungimento della maturità sessuale; certamente, il declino della concentrazione degli ormoni sessuali porta ad un rapido depauperamento neuronale. È dimostrato infatti che la terapia ormonale ritarda lo sviluppo dell’Alzheimer: quindi, l’appartenenza ad un genere piuttosto che all’altro condiziona criticamente lo sviluppo della patologia.

I fattori emozionali, l’esercizio mentale, l’attività, i fattori psico-sociali con le loro sollecitazioni nel corso della vita (“lo stress”), influenzano l’invecchiamento perché si verificano situazioni di risposta ormonale che finiscono per danneggiare le aree dell’ippocampo, determinando disturbi della memoria. Esiste, in altre parole, una correlazione inversa tra lo stress e la capacità di “invecchiare bene” e una correlazione diretta con la perdita della memoria.

È dimostrato che nell’invecchiamento sono rallentati i processi di recupero: i vecchi, o meglio, i “grandi” (come si dice nel meridione), fanno le stesse cose che fanno i giovani, ma semplicemente le fanno più lentamente e con dei tempi di recupero più lunghi. Il “pensionamento” è un evento tipico che danneggia lo stato di salute. Non bisogna “pensionarsi”, isolarsi dall’ambiente sociale, bisogna evitare la noia, la depressione, darsi da fare, mantenersi attivi.

Per il cervello e per la mente è importante che le cose “accadano”, indipendentemente dalle risposte, perché sono le “cose”, gli eventi che “ci succedono” a mantenerci vivi.

Alcuni scenari e contesti recenti

L’allungamento della vita non sembra rallentare, rappresentando una grande conquista per l’umanità oltre che una sfida per l’invecchiamento della popolazione. Man mano che ci avviciniamo a una popolazione sempre più anziana, dovremo trovare nuovi modi per gli individui per sfruttare al meglio le sfide che devono affrontare, poiché la probabilità di incontrare qualche forma di avversità aumenta con l’età.

Le teorie della resilienza condividono un’idea comune secondo cui gli individui che riescono a superare le avversità e a mantenere alti livelli di funzionamento

dimostrano la capacità di reagire a traumi e difficoltà, recuperando l'equilibrio psicologico attraverso la mobilitazione delle risorse interiori e la riorganizzazione in chiave positiva della struttura della personalità. I modelli tradizionali di invecchiamento sano suggeriscono che avere un alto livello di funzionamento su più domini è un requisito molto importante, che gioca un ruolo decisivo sul benessere. Gli interventi volti a favorire una maggiore resilienza possono assumere molte forme, ma un grande potenziale risiede nell'aumentare le risorse sociali e ambientali attraverso interventi di politica pubblica. Il benessere della persona deve essere il fulcro di questi sforzi; la qualità della vita è parte integrante del godimento di anni aggiuntivi e non dovrebbe essere trascurato. Pertanto, diventerà sempre più importante utilizzare la resilienza come concetto di salute pubblica e intervenire attraverso politiche volte a promuovere una un suo maggiore sviluppo aumentando le risorse disponibili per le persone anziane. Promuovere il benessere di fronte a crescenti avversità ha implicazioni significative per gli individui che invecchiano e per la società nel suo insieme (6).

I disordini nella struttura e nella funzione cerebrovascolare possono compromettere le prestazioni cognitive durante l'invecchiamento, aumentando così il rischio di demenza. Fattori modificabili dello stile di vita che causano un declino della salute cardiometabolica, come l'inattività fisica, esacerbano questi cambiamenti oltre a quelli associati alla normale invecchiamento. L'allenamento aerobico è considerato essere un fattore protettivo in molti studi recenti (7), che hanno esplorato gli effetti dell'allenamento con esercizi di resistenza e dell'allenamento multimodale su sistema cerebrovascolare e cognizione. Nel complesso, molti lavori hanno indicato che l'esercizio fisico può migliorare la funzione cerebrovascolare, la cognizione e la neuroplasticità attraverso aree del cervello associate alla funzione esecutiva e alla memoria negli adulti di 50 anni o più, indipendentemente dal loro stato di salute, favorendo così anche la longevità in salute.

La longevità è infatti diventata un tema di ricerca poiché negli ultimi decenni c'è stata un'esponenziale aumento del numero di anni di vita, per entrambi i sessi. Diversi sono gli autori e le ricerche che la riguardano e diverse ipotesi e variabili che mirano a diventare l'asse principale delle cause e delle circostanze

che influenzano l'invecchiamento. Fattori che vanno dal più biologico al più culturale e cognitivo. In un recente studio di rassegna (8) si è riscontrato un ruolo protettivo rappresentato dal livello di istruzione raggiunto prima dell'inizio dell'invecchiamento. Le principali conclusioni a cui si giunge sono che le persone, uomini e donne, che hanno più livelli di istruzione vivono per più anni.

Allo stesso modo (9), diversi studi hanno stabilito che l'apprendimento di nuove abilità, l'orientamento alla ricerca di novità, l'apprendimento di cose nuove e il mantenere la mente impegnata sono fondamentali per raggiungere un invecchiamento cognitivo di successo. Così, la formazione nella capacità di risolvere i problemi nella vita quotidiana migliora la cognizione ed è associato a prestazioni di memoria più elevate. Inoltre, la formazione continua genera cambiamenti nelle prestazioni cognitive, consentendo una longevità attiva. Lo ha rivelato che oltre alle caratteristiche genetiche che possono condizionare la longevità, ci sono altri aspetti non genetici, come l'apprendimento di nuovi compiti, l'impegno, l'occupazione della mente, le prestazioni cognitive, attività legate al pensiero, la ricerca.

Infine, uno studio clinico pilota è stato progettato per replicare ed estendere lo studio di benefici cognitivi migliorando l'esercizio fisico e cognitivo interattivo (10). Nello Studio (iPACESTM v1.0) gli anziani sono stati arruolati per tre mesi di prova di un neuro-exergame portatile (iPACESTM v2.0) in cui i partecipanti pedalavano e guidavano in una pista ciclabile virtuale (Memory LaneTM) (Fig. 2). La funzione neuropsicologica è stata valutata al basale dopo intervalli di familiarizzazione alle componenti (ad es. due settimane di solo esercizio, solo gioco, ecc.) e dopo tre mesi di intervento interattivo di "neuro-exergame". È stato evidenziato un miglioramento significativo della funzione esecutiva (Stroop test) e sono stati rilevati cambiamenti significativi nei biomarcatori salivari (cortisolo e fattore di crescita insulino-simile 1; IGF-1), significativamente associati a una migliore cognizione. Sono necessarie ulteriori ricerche, ma i dati del pilota suggeriscono che un neuroesercizio portatile in casa può essere uno strumento pratico aggiuntivo per combattere il declino cognitivo e la demenza.



Figure 1: John Bayley with his wife, Iris Murdoch. Photograph: Eamonn McCabe

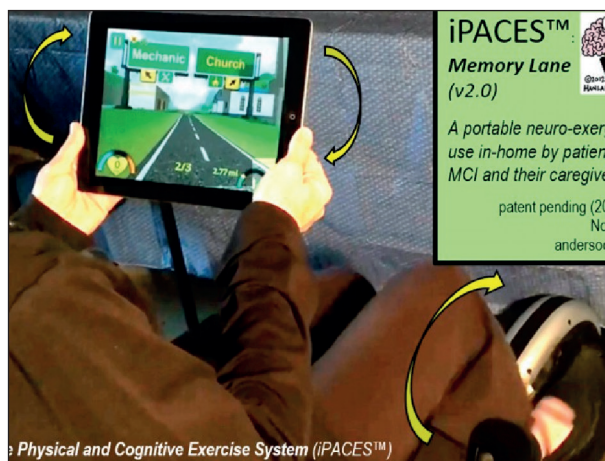


Figure 2: iPACES™ v2.0

J L Borges Elogio dell'ombra

La vecchiaia (è questo il nome che gli altri le danno) può essere il tempo della nostra felicità.

L'animale è morto o è quasi morto. Rimangono l'uomo e la sua anima. Vivo tra forme luminose e vaghe che non sono ancora le tenebre. Buenos Aires,

che prima si lacerava in suburbi verso la pianura incessante, è diventata di nuovo la Recoleta, il Retiro, le sfocate case dell'Once e le precarie e vecchie case che chiamiamo ancora il Sur.

Nella mia vita sono sempre state troppe le cose; Demócrito di Abdera si strappò gli occhi per pensare; il tempo è stato il mio Demócrito. Questa penombra è lenta e non fa male; scorre per un mite pendio e assomiglia all'eternità. I miei amici non hanno volto, le donne sono quel che erano molti anni fa, gli incroci delle strade potrebbero essere altri, non ci sono lettere sulle pagine dei libri. Tutto questo dovrebbe intimorirmi, ma è una dolcezza, un ritmo.

Delle generazioni di testi che ci sono sulla terra ne avrò letti solo alcuni,

quelli che continuo a leggere nella memoria, a leggere e a trasformare.

Dal Sud, dall'Est, dall'Ovest, dal Nord, convergono i cammini che mi hanno portato nel mio segreto centro.

Quei cammini furono echi e passi, donne, uomini, agonie, resurrezioni, giorni e notti, dormiveglia e sogni, ogni infimo istante dello ieri e di tutti gli ieri del mondo, la ferma spada del danese e la luna del persiano, gli atti dei morti, il condiviso amore, le parole, Emerson e la neve e tante cose.

Adesso posso dimenticarle. Arrivo al mio centro, alla mia algebra, alla mia chiave, al mio specchio.

Presto saprò chi sono.

J L Borges Elogio de la sombra

La vejez (tal es el nombre que los otros le dan) puede ser el tiempo de nuestra dicha.

El animal ha muerto o casi ha muerto.

Quedan el hombre y su alma. Vivo entre formas luminosas y vagas que no son aún la tiniebla. Buenos Aires,

que antes se desgarraba en arrabales hacia la llanura incesante,

ha vuelto a ser la Recoleta, el Retiro, las borrosas calles del Once y las precarias casas viejas que aún llamamos el Sur.

Siempre en mi vida fueron demasiadas las cosas; Demócrito de Abdera se arrancó los ojos para pensar; el tiempo ha sido mi Demócrito. Esta penumbra es lenta y no duele; fluye por un manso declive y se parece a la eternidad. Mis amigos no tienen cara,

las mujeres son lo que fueron hace ya tantos años, las esquinas pueden ser otras, no hay letras en las páginas de los libros. Todo esto debería atemorizarme, pero es una dulzura, un regreso.

De las generaciones de los textos que hay en la tierra sólo habré leído unos pocos, los que sigo leyendo en la memoria, leyendo y transformando.

Del Sur, del Este, del Oeste, del Norte, convergen los caminos que me han traído a mi secreto centro.

Esos caminos fueron ecos y pasos, mujeres, hombres, agonías, resurrecciones, días y noches, entresueños y sueños, cada infimo instante del ayer y de los ayeres del mundo, la firme espada del danés y la luna del persa, los actos de los muertos, el compartido amor, las palabras, Emerson y la nieve y tantas cosas.

Ahora puedo olvidarlas. Llego a mi centro, a mi álgebra y mi clave, a mi espejo.

Pronto sabré quién soy.

Bibliografia -Sitografia

1. Bayley J, da "Canto d'amore per la vecchia Iris", luglio 1998, New Yorker;
2. G Nappi. *Mente e Cervello. Tra biologia e fatti della vita.* Istituto F. Pertusati - Pavia, 14/02/1999;
3. <https://plato.stanford.edu/archives/sum2013/entries/al-cmaeon/>;
4. Paul D. MacLean (1990) *The Triune Brain in Evolution.* Plenum, New York;
5. <https://aiimpacts.org/scale-of-the-human-brain/>;
6. T. D. Cosco, K. Howse and C Brayne (2017) Healthy ageing, resilience and wellbeing *Epidemiology and Psychiatric Sciences*, 26, 579–583.
7. Bliss ES, Wong R HX, Howe P, Dean E Mill DE (2021). Benefits of exercise training on cerebrovascular and cognitive function in ageing *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism* Vol. 41(3) 447–470.
8. Lucchese F, Vicente Castro F, Maldonado Briegas JJ, Ball-ester SG, Sánchez Iglesias AI (2018). Desarrollo cognitivo y longevidad. *CONFINIA CEPHALALGICA*, vol. 1, p. 5-15, ISSN: 1122-0279.
9. Vicente Castro F, Maldonado Briegas JJ, A Sánchez Iglesias AI, Lucchese F (2019). Memoria, envejecimiento y longevidad. *CONFINIA CEPHALALGICA*, vol. 29, p. 130-139, ISSN: 1122-0279.
10. Wall K, Stark J, Schillaci A, Saulnier ET, McLaren E, Striegnitz K, Cohen BD, Arciero PJ, Kramer AF, Anderson-Hanley C (2018). The Enhanced Interactive Physical and Cognitive Exercise System (iPACESTM v2.0): Pilot Clinical Trial of an In-Home iPad-Based Neuro-Exergame for Mild Cognitive Impairment (MCI) *J. Clin. Med.* 7, 249.