



CENTRO STUDI **ALVISE CORNARO**
STUDI E RICERCHE SULL'INVECCHIAMENTO DELL'UOMO

**Invecchiare
nel corpo,
invecchiare
nella mente:
*armonie e disarmonie***



Venerdì 11 novembre 2016 – ore 15,00
Aula Magna - Palazzo Bo - Università degli Studi di Padova

graceful
aging




Allenare il cervello per invecchiare bene

Nicoletta Berardi

Department of Neuroscience, Psychology, Drug research, Child Health,
Florence University, Florence

Institute of Neuroscience of the CNR, Pisa, Italy



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
FIRENZE

NEUROFARBA
Dipartimento di Neuroscienze,
Psicologia, Area del Farmaco e
Salute del Bambino



La frazione di anziani presente nella popolazione sta aumentando in tutte le nazioni, in particolare in quelle altamente sviluppate.

L'invecchiamento della popolazione rappresenta una opportunità per la società ma presenta anche un problema.

L'opportunità viene dall'enorme riserva di capitale umano e di esperienza rappresentato dai cittadini più anziani;

Il problema emerge dalle fragilità associate con l'invecchiamento, ed in particolare dall'elevato rischio di declino cognitivo e di demenza, il cui costo in termini economici ed affettivi è molto alto, sia per le famiglie che per la società.

Tra le fragilità legate all'invecchiamento, la fragilità cognitiva, legata all'invecchiamento cerebrale, viene considerata la più grande minaccia ad un invecchiamento di successo.

(Denise C. Park and Patricia Reuter-Lorenz, Annual Review in Psychology, 2009)

C'è una notevole variabilità nel grado di declino cognitivo associato con l'invecchiamento fisiologico.

Alcuni individui mantengono sorprendenti capacità intellettive ben oltre i novanta anni.



Rita Levi Montalcini, 103



Adriana Fiorentini, 89



Carlo Maria Martini, 87



Norberto Bobbio, 95



Cecilia Seghizzi, 108

Anche se in generale la plasticità neurale, cruciale per la formazione di tracce di memoria durature, declina con l'età, in ottima correlazione con la perdita precoce delle tracce di memoria, ci sono esempi di quello che potremmo chiamare **plasticità compensativa** nell'invecchiamento.

Essa si manifesta con l'attivazione di un maggior numero di aree cerebrali durante l'esecuzione di un compito in soggetti anziani rispetto a soggetti giovani.

Questa attivazione cerebrale più estesa correla con una miglior prestazione negli anziani.

(Park and Reuter Lorenz, 2009)

Plasticità compensativa in soggetti anziani con buone prestazioni cognitive

C'è una maggior
bilateralità nella
attivazione delle aree
frontali in soggetti anziani
con miglior prestazione in
un compito di memoria a
lungo termine

Giovane



Anziano con bassa prestazione



Anziano con alta prestazione



Mentre alcuni fattori associati ad un invecchiamento di successo sembrano legati al patrimonio genetico o ad aspetti dell'esperienza infantile o giovanile, come la scolarità, altri sono legati a fattori dello stile di vita.

Questi includono la nutrizione, il non fumare, il praticare attività fisica, l'essere coinvolti in attività cognitivamente stimolanti.

Molti di questi fattori sono modificabili anche nella mezza età o nell'età anziana, in modo da promuovere un invecchiamento sano.

The *World Alzheimer Report* estimated that in 2010 the number of people with dementia worldwide was 35.6 million and that this will increase to 65.7 million by 2030 and 115.4 million by 2050 unless effective means of reducing the incidence of this disease are introduced.

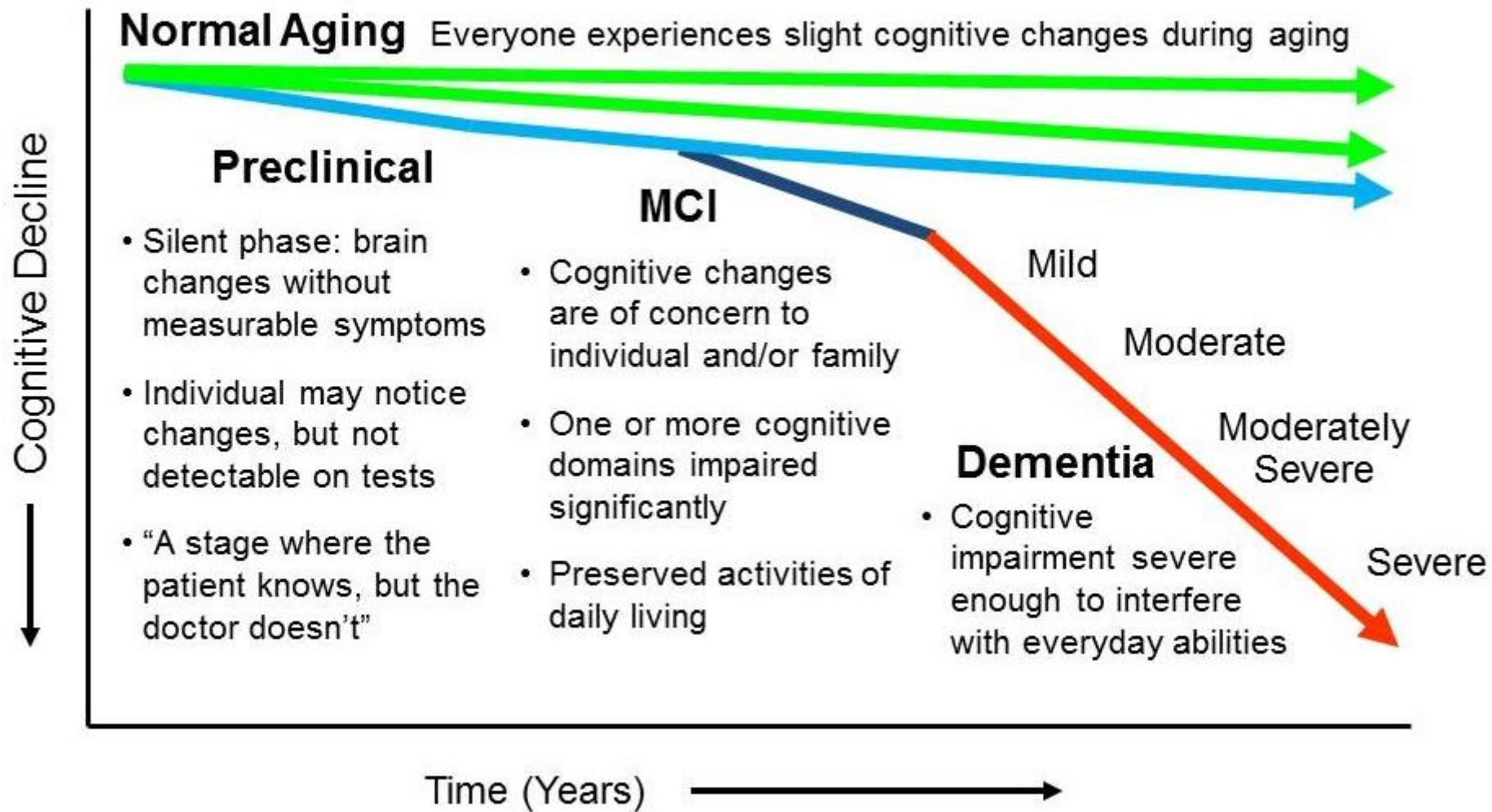
Mangialasche et al., 2012

La malattia di Alzheimer (Alzheimer's Disease, AD) è una malattia neurodegenerativa che costituisce di gran lunga la più frequente causa di demenza.

AD è caratterizzata da una forte perdita di cellule nervose e i suoi segni neuropatologici caratteristici sono l'accumulazione di placche amiloidi e grovigli neurofibrillari (Selkoe, 2001).

**La malattia inizia molto prima del
momento della diagnosi**

**“There is a long road to the clinical
onset of dementia”**



Adesso si ipotizza che la condizione di Mild Cognitive Impairment (MCI) sia preceduta da uno stadio silente di AD—uno stadio in cui la malattia è iniziata a livello cerebrale ma i sintomi non sono ancora evidenti dal punto di vista clinico— uno stadio chiamato ‘preclinical AD’.

Sterling et al., 2013

La condizione di MCI è presente in un grande numero di persone ed è caratterizzata da deficit oggettivi in un singolo dominio cognitivo (ad esempio la memoria) o in domini cognitivi multipli, ma che non si configura ancora come demenza (Petersen et al., 1999, 2001 a e b, 2004).

Gli anziani MCI hanno un rischio molto maggiore, rispetto agli anziani non MCI, di sviluppare demenza: in particolare, il sottotipo MCI con deficit nel solo dominio della memoria (amnesic subtype of MCI, aMCI) potrebbe rappresentare una forma prodromica di AD (Scheltens et al., 2002; Petersen et al. 1999 and 2003).

Tuttavia, una cospicua frazione dei soggetti MCI non solo non sviluppa demenza, ma può anche recuperare dall'iniziale deficit che li caratterizza come MCI (Petersen et al 1999, 2001; Jack et al 2001, 2005; Frisoni et al 2004; Small et al. 2007)



E' possibile agire sulla progressione verso l'esordio clinico della demenza agendo a stadi precoci della strada verso di esso?

L'approccio dell'”ambiente arricchito”

Cosa è un ambiente arricchito?

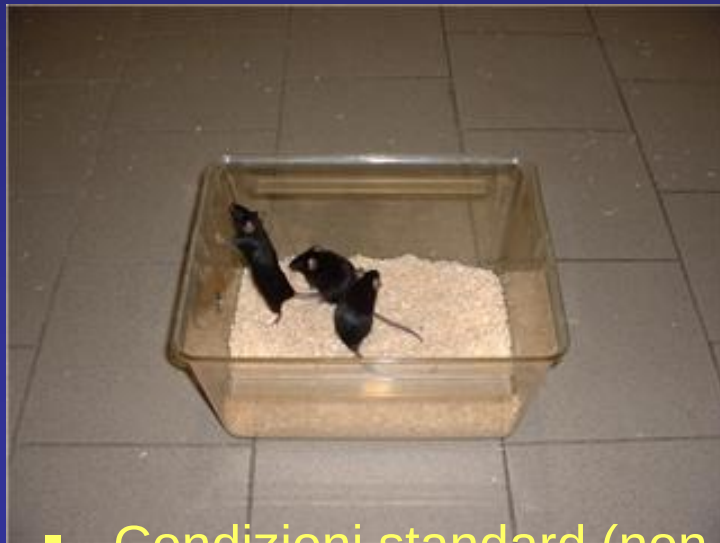
La prima definizione formale di ambiente arricchito è stata data da Rosenzweig: “una combinazione di stimolazione sociale ed inanimata complessa” (Rosenzweig et al., 1978).

Attività cognitivamente stimolanti, attività fisica,
interazioni sociali (interesse, curiosità,
soddisfazione)

Ambiente arricchito (Enriched Environment, EE): condizioni sperimentali



- Impoverimento



- Condizioni standard (non EE).

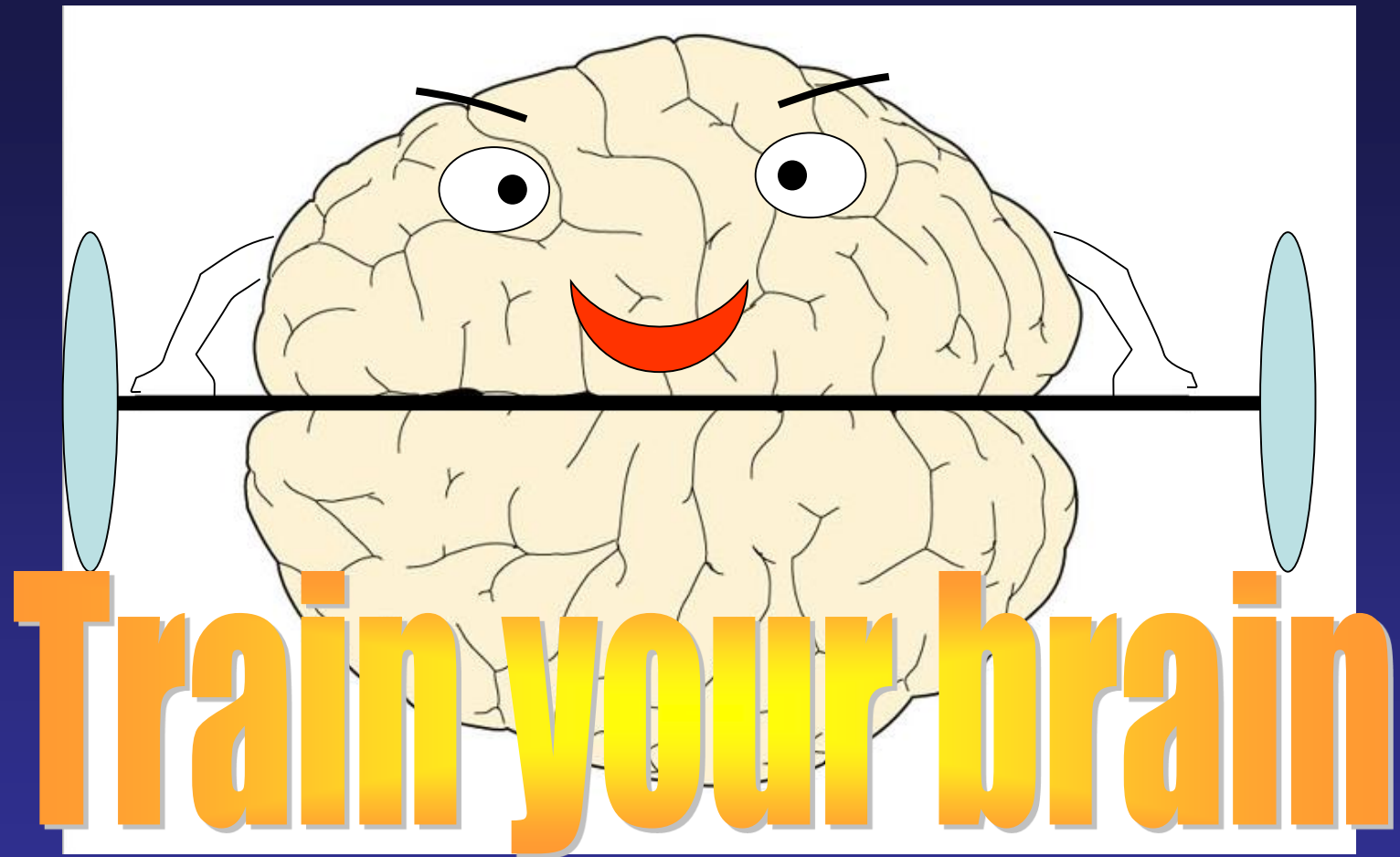


- Ambiente arricchito con possibilità di praticare esercizio fisico volontario (EE).

Effetti dell'arricchimento ambientale sul cervello e sulle capacità cognitive:

Primi studi: aumento del volume corticale, aumento dei contatti sinaptici, aumento nei sistemi neuromodulatori (attenzione, motivazione, soddisfazione);

Studi recenti: aumento della plasticità neurale, potenziamento dei processi di apprendimento e memoria, neuroprotezione, particolarmente evidenti negli animali anziani.



Train your brain

Arricchimento ambientale: una strategia per potenziare la plasticità e la funzionalità cerebrale in modo da promuovere la salute del cervello che invecchia agendo su fattori endogeni?

Sulla base di studi epidemiologici nell'uomo, sono stati definiti i fattori di rischio ed i fattori protettivi per lo sviluppo della demenza, che includono **fattori cardiovascolari, fattori genetici**, quali la presenza dell'allele APOE4 o di familiarità per la malattia, **la scolarità** e fattori legati allo stile di vita, quali **la dieta e praticare esercizio fisico e attività cognitivamente e socialmente stimolanti**, componenti chiave di un ambiente arricchito (e.g.

Laurin et. al, 2001; Fratiglioni et al., 2004; Podewils et al., 2005; Marx, 2005; Kramer and Erickson, 2007; Paillard-Borg et al., 2012; Mangialasche et al., 2012; Sale et al, 2014; Berardi et al., 2017).

In particolare, ci sono evidenze che mostrano come uno stile di vita ricco di attività cognitivamente stimolanti, di attività fisica e di interazioni sociali correli con una maggior probabilità di mantenere un buono stato cognitivo anche in età molto anziana, anche quando intraprese dopo la mezza età o in età decisamente anziana.



Brain reserve and dementia: a systematic review

Valenzuela MJ, Sachdev P

Psychol Med. 2006 Apr;36(4):441-54

Meta-analysis of 22 studies, median follow up 7.1 years, data across 29000 individuals

Brain reserve and cognitive decline: a non parametric systematic review

Valenzuela MJ, Sachdev P

Psychol Med. 2006 Apr;36(8):1065-73

Meta-analysis of 18 studies, data from 47000 individuals

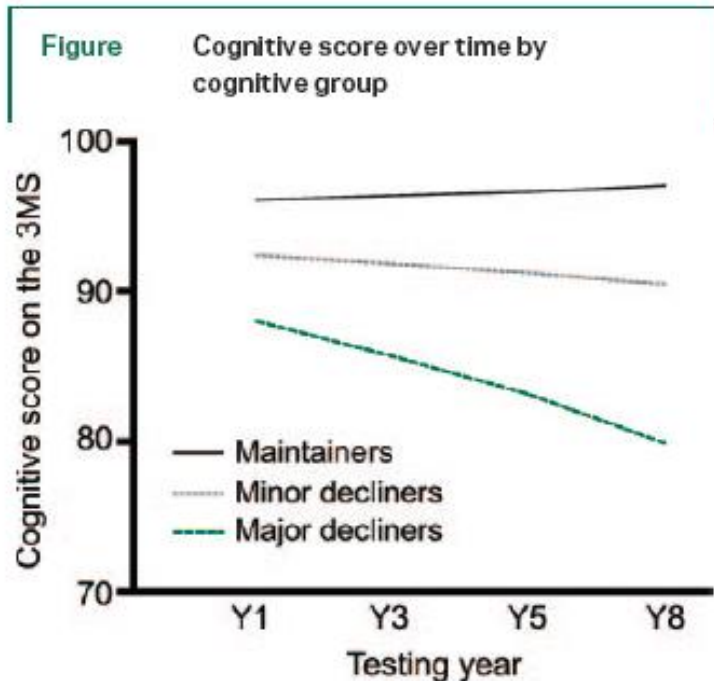
Complex patterns of mental activity in early, mid- and late-life stages is associated with a significant reduction in dementia incidence

Esercizio fisico e declino cognitivo nell'anziano



Predictors of maintaining cognitive function in older adults: The Health ABC (Aging and Body Composition) Study

Yaffe et al., Neurology, 2009



Cognitive group was determined by change in score on the Modified Mini-Mental State Examination (3MS) over 7 years, resulting in the classification of participants as cognitive maintainers (cognitive change slope ≥ 0), minor decliners (slope < 0 and > 1 SD below mean), or major decliners (slope ≤ 1 SD below mean). 2509 subjects

In the final multivariate-adjusted model characteristics that remained **significant predictors of being a maintainer** vs a minor decliner were **age**, having a **high school education** level or greater and a ninth grade literacy level or greater, **engaging in weekly moderate to vigorous exercise**, and **not smoking at baseline**. At the statistical trend level ($P < 0.10$) cognitive maintenance was associated with **working or volunteering**, **living with someone**, and absence of the APOE 4 gene.

Elders who maintain cognitive function have a unique profile that differentiates them from those with minor decline. Importantly, some of these factors are **modifiable** and thus may be implemented in **prevention programs** to promote **successful cognitive aging**.

Interventi basati sul training cognitivo o sull'attività fisica producono effetti positivi sullo stato cognitivo in soggetti non cognitivamente danneggiati, sia adulti che anziani (Kramer and Erickson 2007; Angevaren et al., 2008; Williamson et al., 2009; Valenzuela and Sachdev, 2009; Erickson et al., 2011).

Quali meccanismi sono alla base degli effetti dell'arricchimento ambientale sul declino cognitivo legato all'età e sulla demenza?

Studi in modelli animali suggeriscono:

Aumento plasticità neurale (memoria, plasticità compensativa)

Aumento fattori neuroprotettivi

Azione diretta su molecole coinvolte nella patogenesi della demenza

Landau et al. (2012) assessed the **association between lifestyle practices (cognitive and physical activity) and A β deposition**, measured with positron emission tomography using carbon 11–labeled Pittsburgh Compound B ([¹¹C]PiB), in healthy older individuals.

The results showed that greater participation in cognitively stimulating activities across the lifespan, but particularly in early and middle life, was associated with reduced [¹¹C]PiB uptake.

EE protegge i circuiti nervosi dagli effetti negativi dei peptidi A β

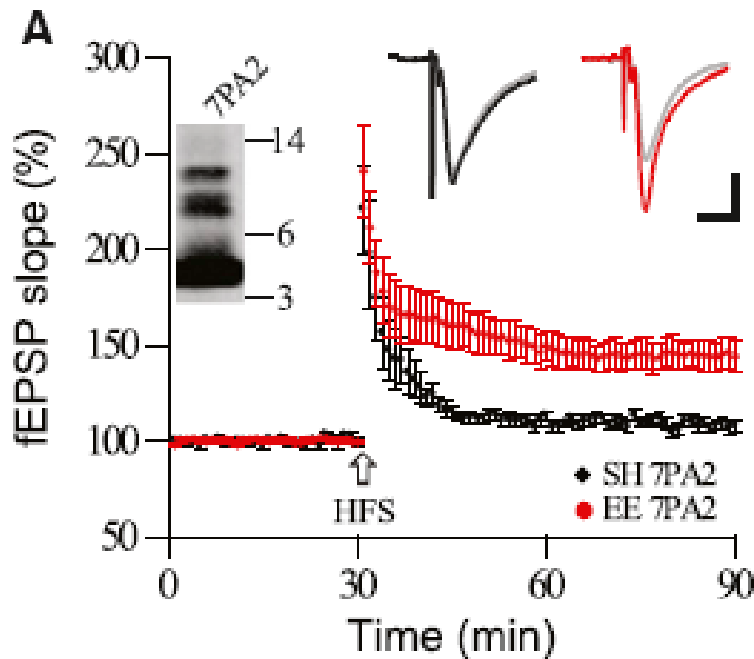


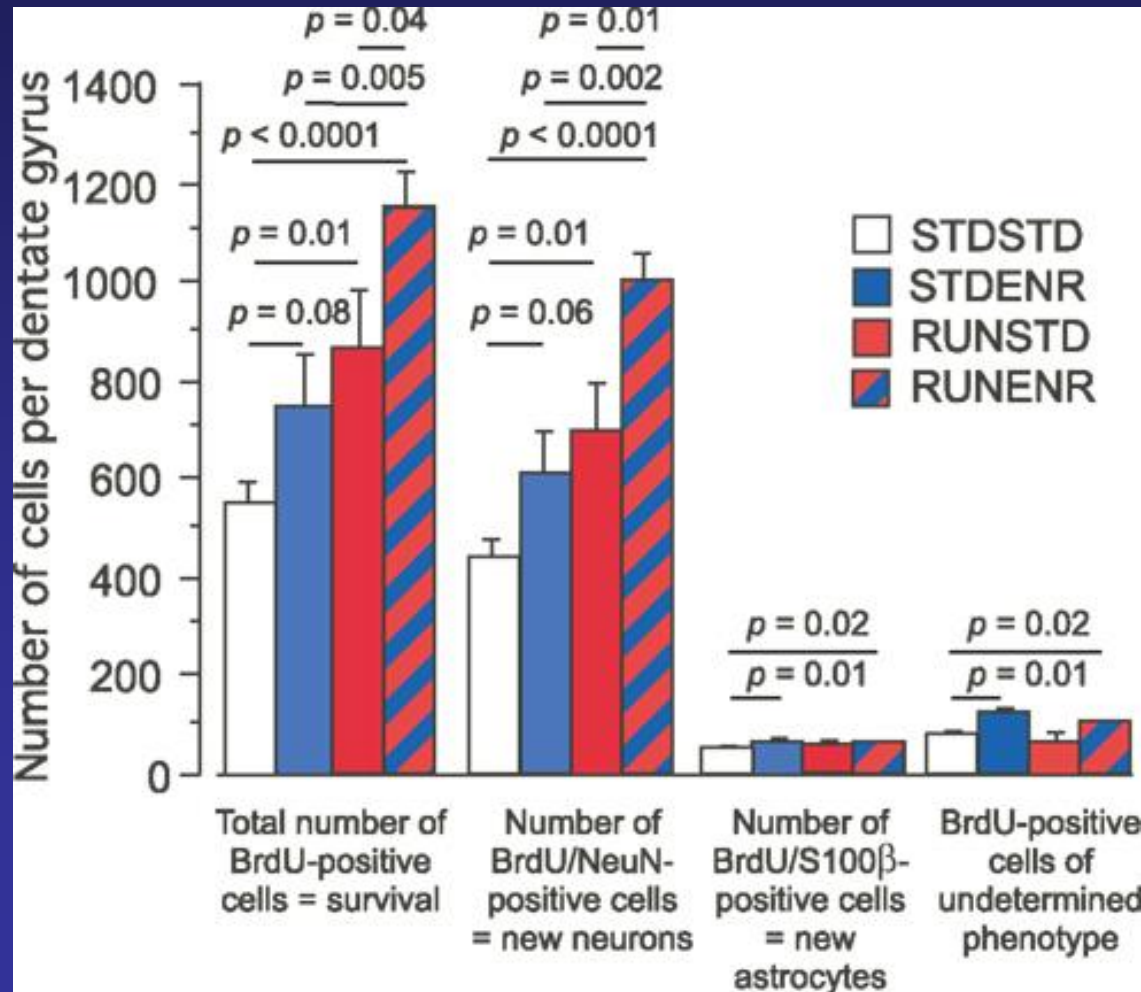
Figure 3. EE Exposure Prevents the Impairment of Hippocampal LTP and Decrease in Certain Signaling Molecules by Soluble A β Oligomers

(A) 7PA2 CM containing soluble human A β oligomers significantly inhibited HFS-induced LTP in hippocampal slices of SH mice (black diamonds, $n = 9$ slices/8 mice), but this was prevented in slices of EE-trained mice (red circles, $n = 12/10$). Inset: WB (A β mAbs 6E10+2G3) of the CM shows the soluble A β monomers (4 kDa) and SDS-stable low-n oligomers.

EE-Enhanced LTP Requires Activation of β_2 -Adrenergic Receptors

Shaomin Li et al., 2012

Di particolare interesse, anche in relazione ad interventi nell'uomo, c'è il risultato che gli effetti dell'esercizio fisico e dell'ambiente arricchito sulla funzione dell'ippocampo sembrano essere **additivi**.



Sequentially combining the effects of physical activity on precursor cell proliferation with the survival promoting effects of environmental enrichment resulted in a much greater effect with respect to that caused by enrichment or exercise alone. (Fabel et al., 2009)

An active lifestyle postpones dementia onset by more than one year in very old adults.

[Paillard-Borg S](#), [Fratiglioni L](#), [Xu W](#), [Winblad B](#), [Wang HX](#).

This study included 388 incident dementia cases (DSM-III-R criteria) that developed over a 9-year follow-up period among 1,375 baseline dementia-free community dwellers with good cognitive function (MMSE >23) (mean age = 81.2) from the Kungsholmen Project. An active lifestyle was defined as participation in mental, physical, or social activity.

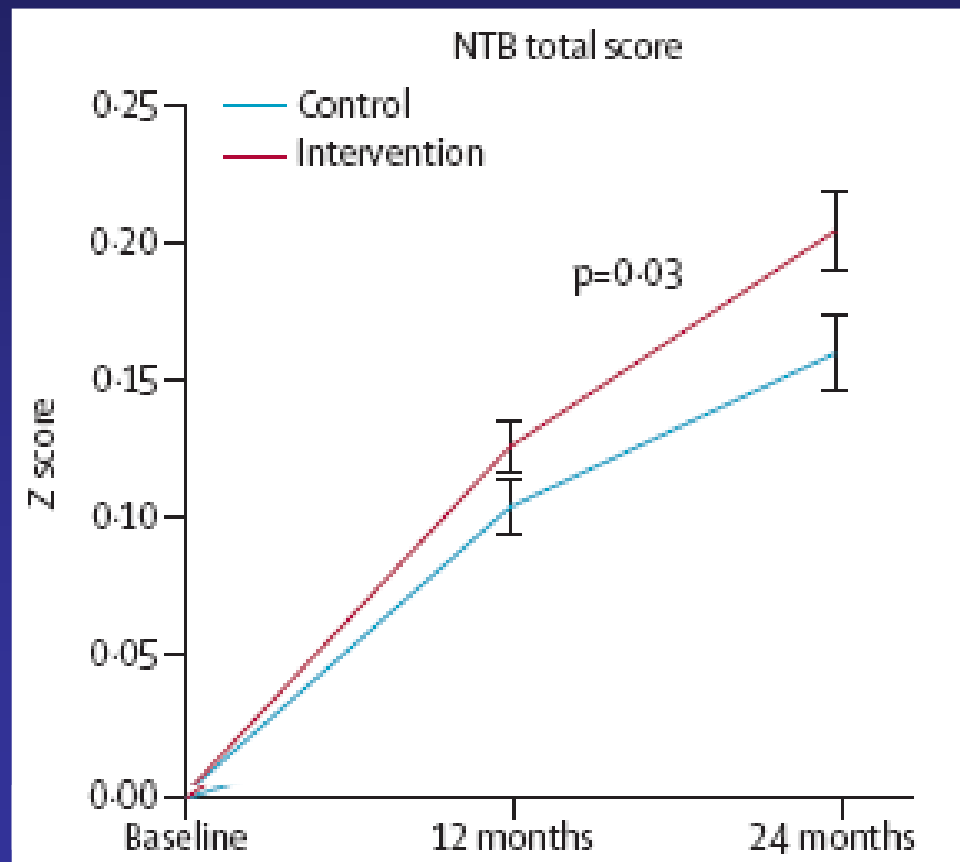
Age at onset of dementia was significantly older in persons who had higher levels of participation in mental, physical, or social activity independent of education, medical condition, functional status, and other confounders including APOE.

When the three types of activities were integrated into an index, it was found that the broader the spectrum of participation in the activities, the later the onset of disease ($p = 0.01$ for participating in two activities, and $p < 0.001$ for three activities).

There were 17 months difference in mean age at dementia onset between the inactive group and the most active group.

In questa linea, uno studio molto importante è quello di Ngandu et al. (FINGER study, 2015), nel quale più di 1250 anziani, con stato cognitivo nella media per l'età, sono stati randomizzati a un intervento di due anni multidominio, dieta, esercizio fisico, training cognitivo e monitoraggio dei fattori di rischio vascolare, verso gruppo di controllo.

Lo stato cognitivo globale è migliorato maggiormente nel gruppo di intervento che nel gruppo di controllo, suggerendo che un intervento multidominio potrebbe migliorare o mantenere il funzionamento cognitivo in anziani cognitivamente normali.



Ngandu et al., 2015

EE: una ricchezza che cura?



Si sa ancora poco dell'efficacia dell'esercizio fisico e del training cognitivo sul declino cognitivo in soggetti anziani già MCI o nei primi stadi della demenza e dei possibili meccanismi d'azione (vedi meta-analisi recenti Wang et al., 2014; Gates and Sachdev, 2014; Ohman et al., 2014; Horr et al., 2015).

Is Cognitive Training an Effective Treatment for Preclinical and Early Alzheimer's Disease?

Gates NJ, Sachdev P. J Alzheimers Dis. 2014

Although the number of randomized controlled trials is limited, preliminary evidence suggests that Cognitive Training may provide immediate and longer term cognitive benefits which generalize to non-trained domains and non-cognitive functions, with supervised small group multi-domain training providing greatest benefits.

Computerized Structured Cognitive Training in Patients Affected by Early-Stage Alzheimer's Disease is Feasible and Effective: A Randomized Controlled Study.

Cavallo M, Hunter EM, van der Hiele K, Angilletta C.

Cognitive training in AD has recently started to demonstrate its efficacy. In this study, the Authors implemented computerized cognitive training of a large group of early-stage AD patients, to identify its effects at a neuropsychological level and to investigate whether they were stable after 6 months.

Overall, 80 AD patients were randomized in two groups.

Patients in the experimental group used a structured rehabilitative software three times a week for 12 consecutive weeks aimed at training memory, attention, executive function and language skills, whereas patients in the control group underwent a control intervention.

Patients in the experimental group showed a significant improvement in various neuropsychological domains, and their achievements were stable after 6 months.

This study suggests an useful computerized training in AD, and should prompt further investigations about the generalizability of patients' acquired skills to more ecologically oriented tasks.

Effect of Physical Exercise on Cognitive Performance in Older Adults with Mild Cognitive Impairment or Dementia: A Systematic Review.

Ohman H, Savikko N, Strandberg TE, Pitkälä KH. Dement Geriatr Cogn Disord. 2014 Aug 21;38(5-6):347-365.

8 studies in MCI subjects, small effects, not congruent

14 studies in subjects with dementia, low quality of data

More studies of good quality on older adults with dementia are needed.

Ancora meno si sa sugli effetti di un intervento **combinato** di esercizio fisico e cognitivo in soggetti MCI o nei primi stadi della demenza.

Progetto Train the Brain a Pisa

Lamberto Maffei, Eugenio Picano



**Valutare l'efficacia di un training
combinato cognitivo e fisico sulla
progressione della malattia in soggetti
con MCI.**

Proponenti:

due Istituti del Consiglio nazionale delle Ricerche (CNR), Istituto di Neuroscienze e Istituto di Fisiologia clinica (IN-CNR and IFC-CNR, Pisa)



Collaboratori: IRCCS Stella Maris, Università di Pisa e Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana (Unità di Neurologia, Cardiovascolare, Biochimica Clinica)

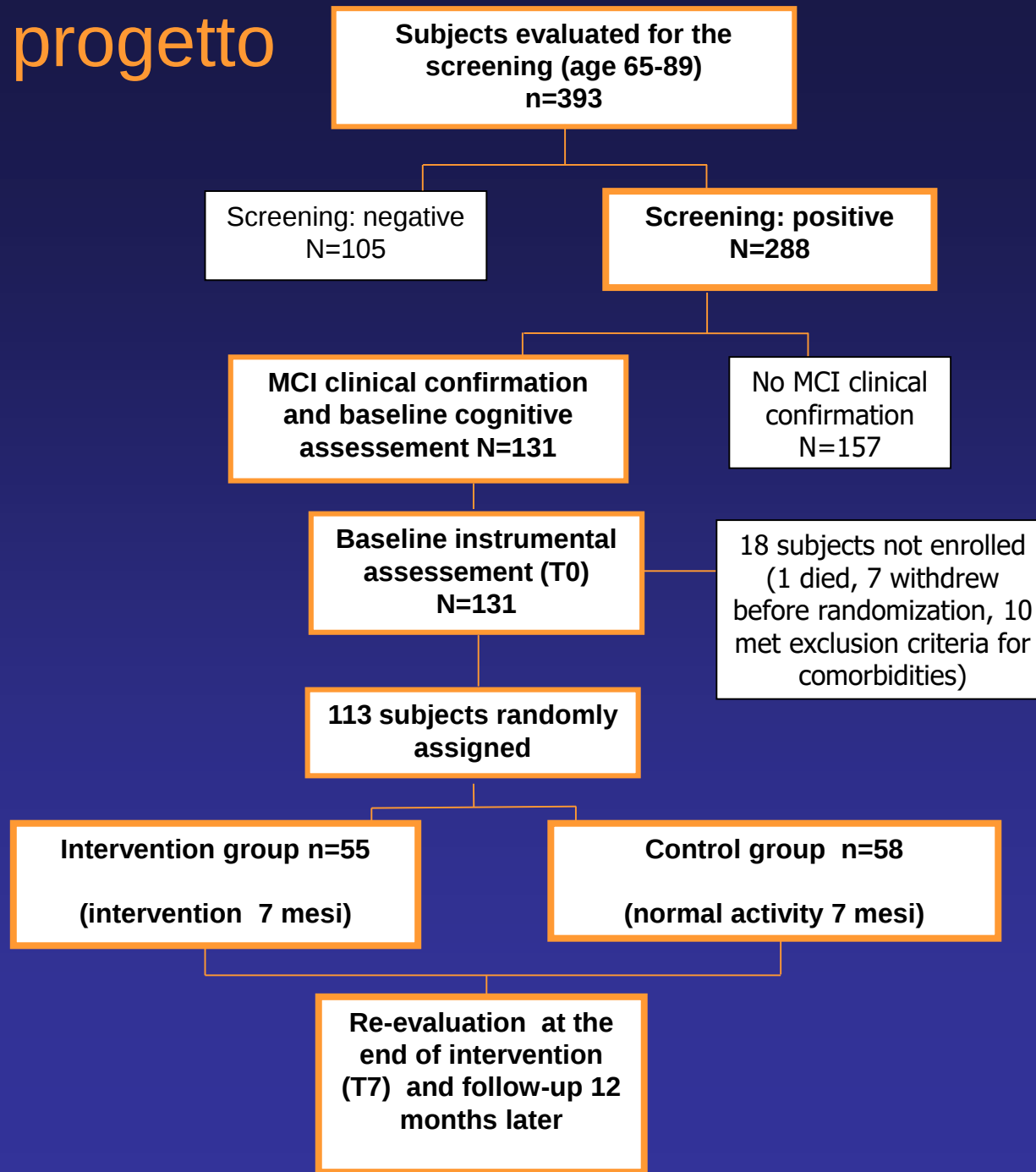


Finanziato da:



UNIVERSITÀ DI PISA

Piano del progetto



TtB-la struttura

- Reception



- Musica



- Training cognitivo



TtB-training fisico



Il carico dei Cicloergometri è adattato alle caratteristiche di ciascun soggetto ed è progettato in modo da fornire un esercizio incrementale

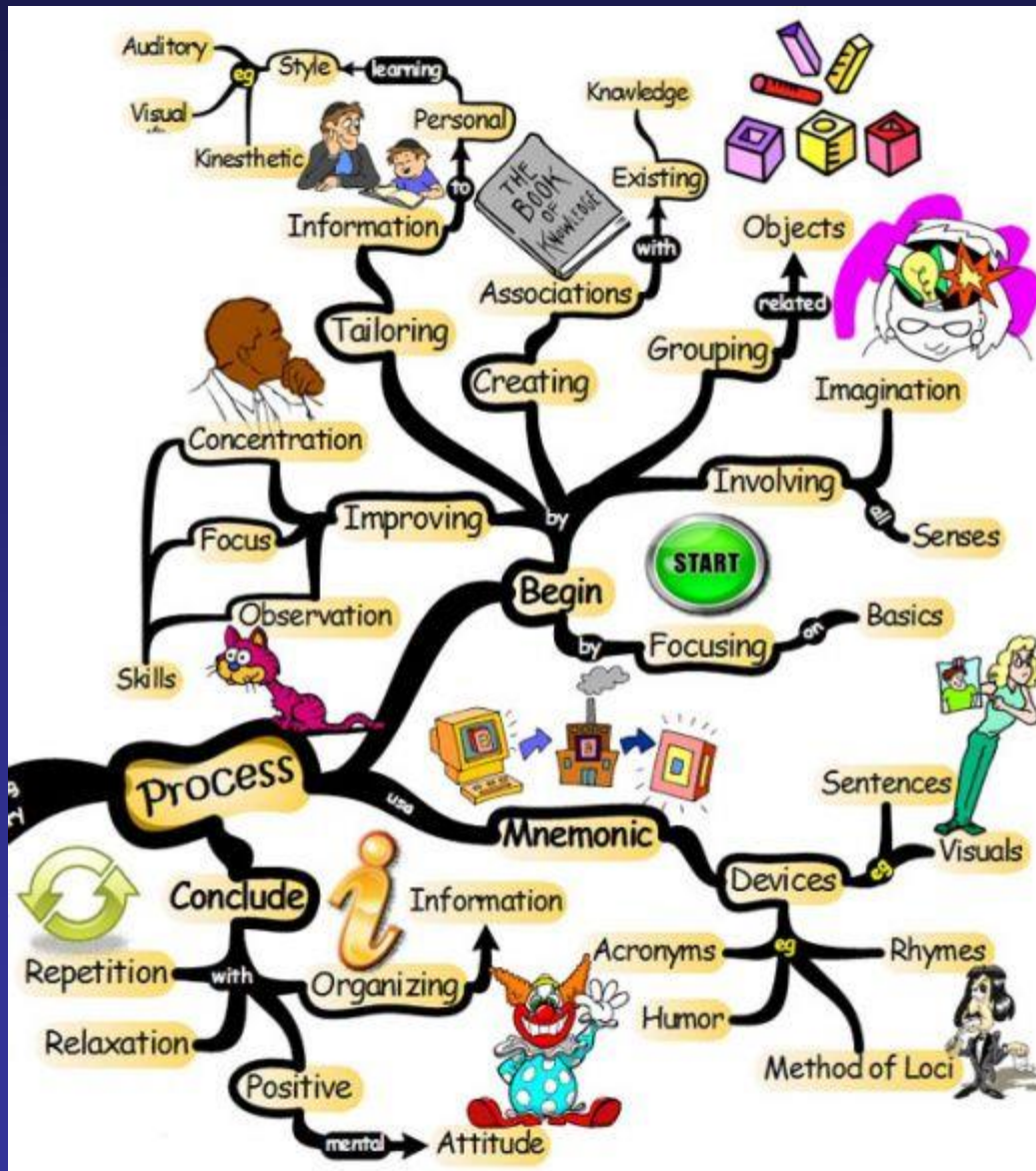
I soggetti sono raggruppati in classi di 9-10 persone, per favorire le interazioni sociali, e vengono al training 3 mattine/settimana, per tre ore ogni mattina



Ogni classe svolge 1h di attività fisica e due ore di training cognitivo ogni mattina

Training cognitivo

Il programma di **training cognitivo** si basa su **8 cicli**; ogni ciclo è **composto di 18 sessioni di allenamento cognitivo**, con esercizi e attività mirati a stimolare molteplici funzioni cognitive.



Ogni ciclo dura tre settimane, dopo di che le sessioni di allenamento cognitivo riprendono con esercizi e attività di complessità aumentata rispetto al ciclo precedente (training incrementale)

Ogni ciclo si compone di sessioni mirate a stimolare le seguenti funzioni cognitive: attenzione uditiva, attenzione visiva, memoria visiva, immaginazione, orientamento e memoria spaziale, orientamento personale e temporale, memoria verbale, abilità lessicali, memoria per termini e significati, memoria affettiva, memoria per un testo, memoria per facce e nomi, logica. Ogni ciclo parte con una lezione teorica e di strategie focalizzata su specifici processi cognitivi, come memoria, apprendimento, attenzione, meta-cognizione e pensiero. Durante il programma di training, una volta al mese veniva fatta una sessione di Cineforum.

Inoltre, una volta a settimana, per un'ora, veniva effettuata una sessione di musicoterapia.

Il training cognitivo si basa su un'alternanza bilanciata di sessioni che stimolano singole modalità cognitive e di sessioni con attività multimodali.

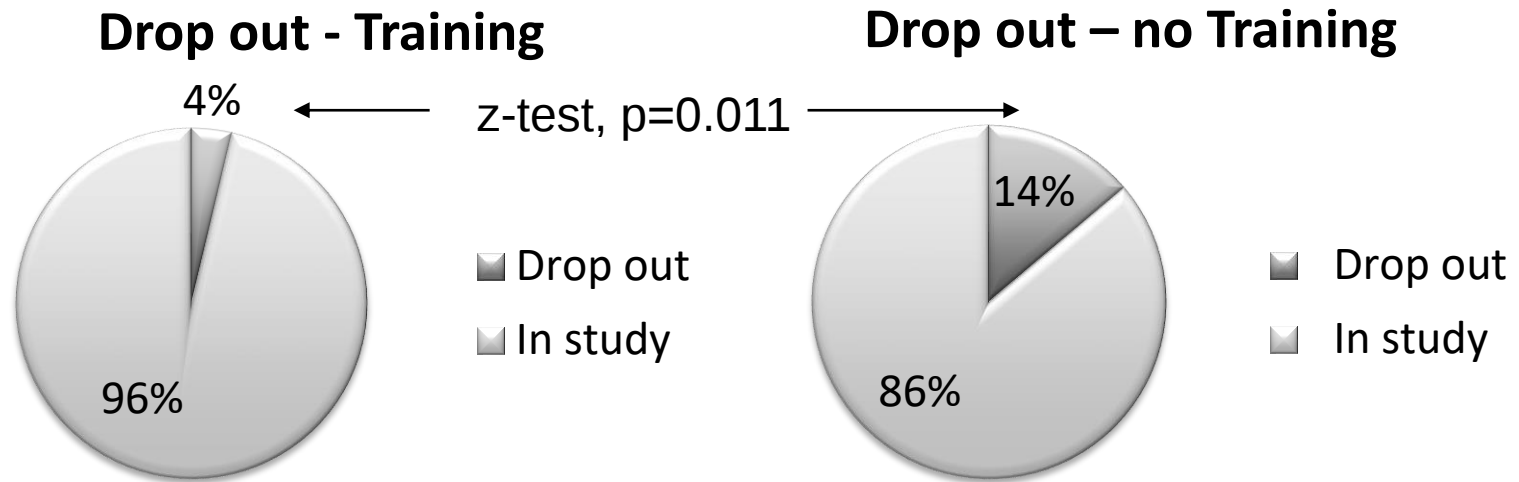
Sessioni a singola modalità mirano a stimolare intensivamente specifici domini cognitivi, quali la memoria, l'attenzione e le funzioni esecutive.

Attività multimodali mirano a ricostruire un ambiente più ecologico per i soggetti, in modo da favorire la socializzazione e gli scambi interpersonali.

L'alternanza fra i due tipi di sessioni consente di mantenere una partecipazione attiva dei soggetti, stimolando la loro curiosità ed attenzione, con la probabile riduzione di fattori negativi di stress e di abitudine.

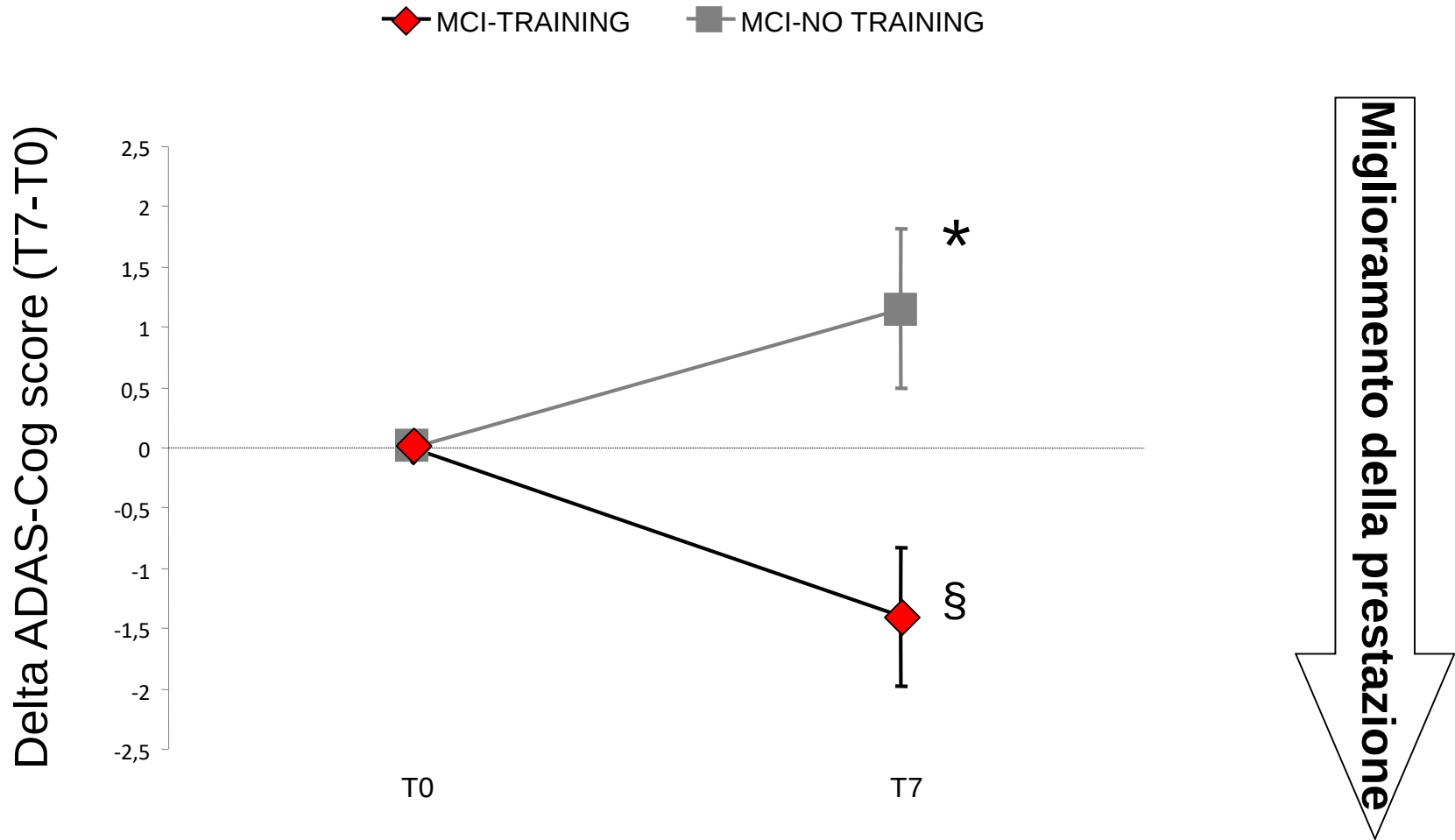
Compliance per il training

Un obiettivo intermedio era di studiare come i pazienti avrebbero aderito al protocollo proposto (“drop out” analysis).



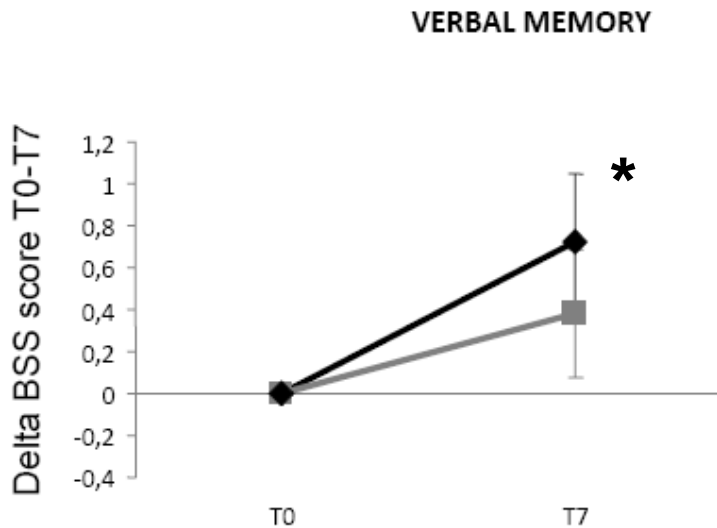
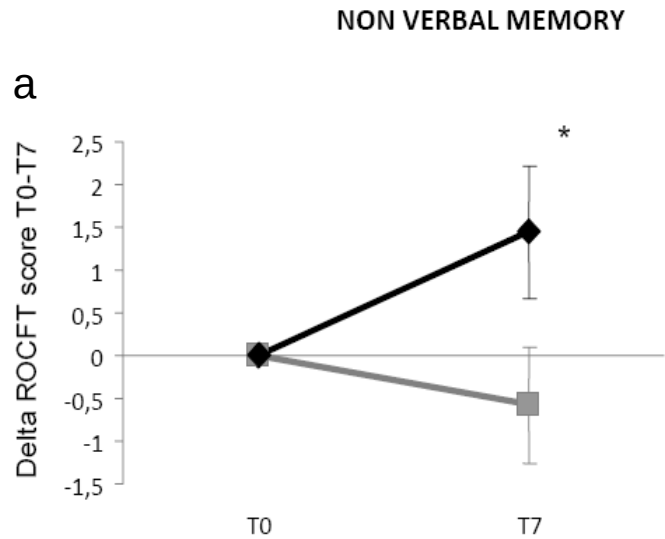
Questo suggerisce una forte motivazione ed una compliance molto buona con il protocollo ma anche una forte attrattività delle attività proposte.

Effetti del training sullo stato cognitivo

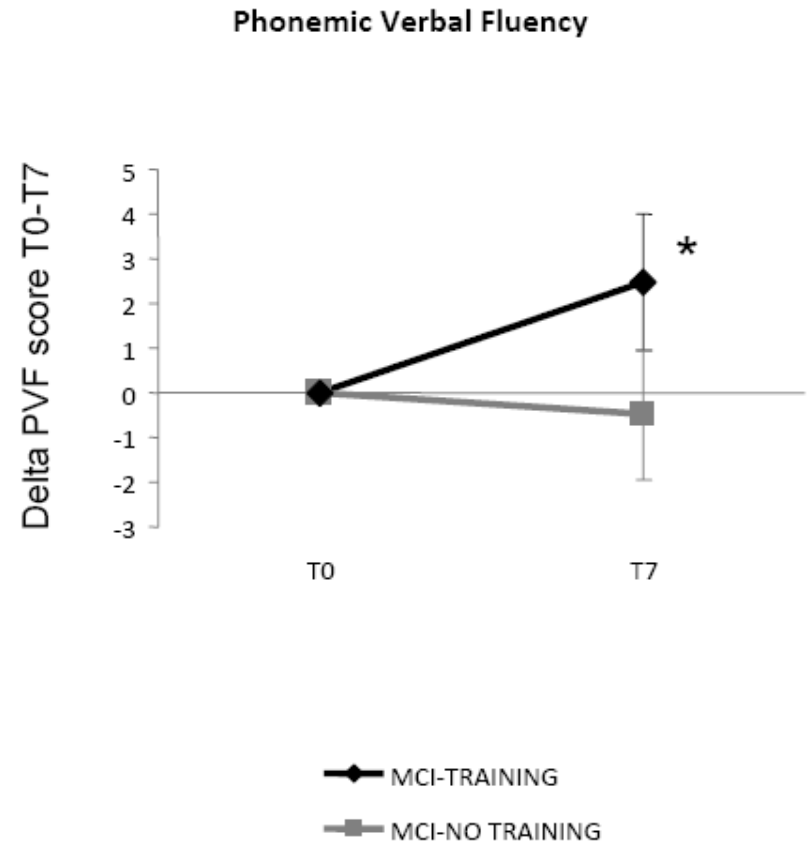


Mean T7-T0 ADAS-Cog difference -1.4 ± 0.4 in MCI-training and $+1.15 \pm 0.3$ in MCI-no training subjects, effect size small in both cases, Cohen's d, 0.325 and 0.28, respectively)

Effetti del training sullo stato cognitivo



c



Miglioramento della prestazione

Il Follow up, che è in corso, ci dirà se e quanto questi effetti decadono col tempo e ci consentirà di comprendere meglio la rilevanza clinica dei nostri risultati.

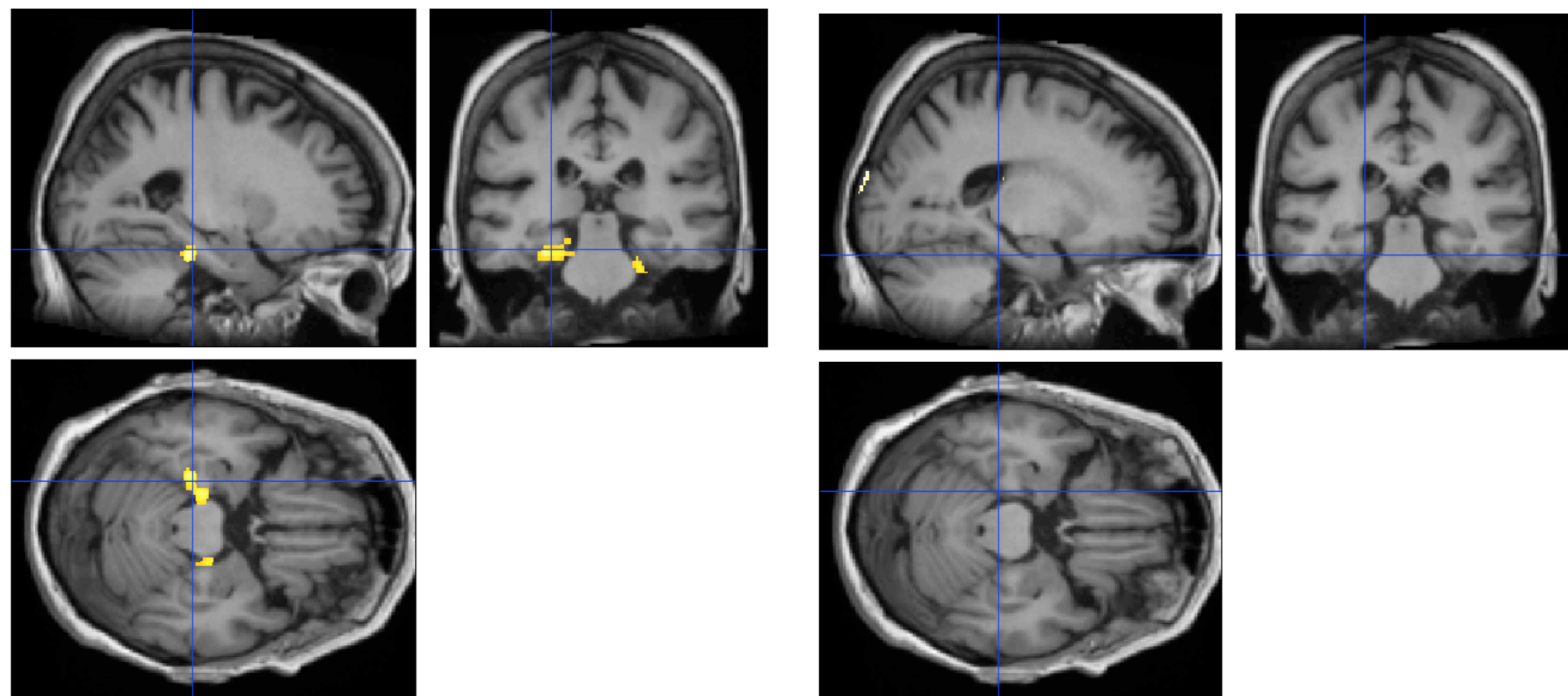
Effetti del training sul flusso ematico cerebrale

La transizione da invecchiamento sano a MCI ad AD sembra essere accompagnato da un pattern complesso di cambiamenti nel flusso ematico cerebrale (Cerebral Blood Flow, CBF) (Binnewijzend et al., 2013).

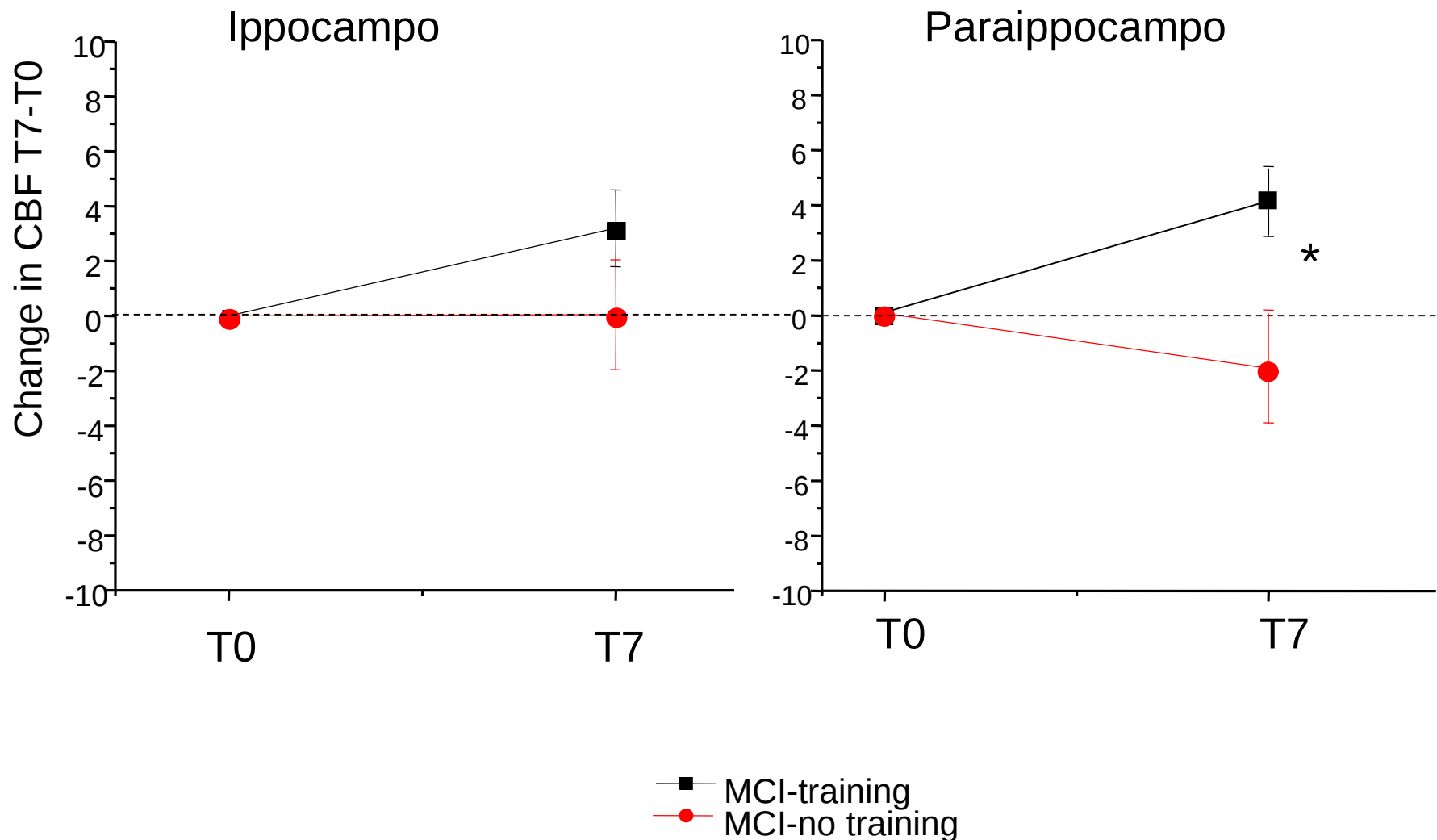
Il Training aumenta il CBF nelle strutture cerebrali responsabili della memoria dichiarativa

MCI-training T7>T0

MCI- no training T7>T0



Il Training aumenta il CBF nelle strutture cerebrali responsabili della memoria dichiarativa



Recentemente, è stato suggerito che una riduzione nel CBF potrebbe direttamente contribuire all'accumulo di proteina beta-amiloide nel cervello (Zlokovic 2011;Elali et al., 2013).

Quindi, l'aumento di CBF causato dall'intervento Train the Brain potrebbe non solo indicare un miglior stato funzionale cerebrale, ma potrebbe anche ridurre il carico di proteina beta amiloide cerebrale.

Un intervento combinato di training fisico e cognitivo in un setting sociale migliora lo stato cognitivo dei soggetti MCI e migliora alcuni indicatori di salute cerebrale.

Come indicato da Ngandu et al. (2015), anche effetti piccoli in queste prime fasi della malattia potrebbero risultare in un considerevole guadagno in termini di salute pubblica.

Questo sottolinea l'importanza di interventi mirati a fattori multipli dello stile di vita come possibili strategie per ridurre o ritardare il passaggio dei soggetti MCI alla demenza, riducendone l'incidenza .

Un cervello anziano, persino un cervello malato, ha potenzialità che non sono ancora state esplorate.

Più impariamo, e più capiamo che c'è ancora così tanto da imparare.

There are more things in heaven and earth, Horatio,
Than are dreamt of in your philosophy.

Hamlet Act 1, scene 5, 159–167



IN-CNR



There is a wealth of epidemiological evidence supporting a relationship between diet, age-related cognitive decline and AD, and suggesting that the risk of cognitive decline may be reduced by dietary interventions (e.g. Eskelinen et al., 2011).

It has been proposed that adopting a healthy diet and lifestyle that improves cardiovascular function may help delaying AD onset due to its potential association with vascular disease. In addition, diet will impact obesity, another risk factor for cognitive decline and dementia.

reduced food intake or reduced cardiovascular risks, but are linked to the effects of specific components of the diet.

Several nutrients, dietary components, supplements and dietary patterns have been reported in relation to their association with cognition and with the development of cognitive decline and AD (Dominguez and Barbagallo, 2016).

Among the various dietary patterns that were tested for their effects on cognition, the traditional Mediterranean Diet characterized by a high intake of plant foods and fish (with olive oil as the primary source of monounsaturated fat), a moderate intake of wine and a low intake of red meat and poultry—reduced the incidence of AD and showed a trend towards reducing the risk of major cognitive decline

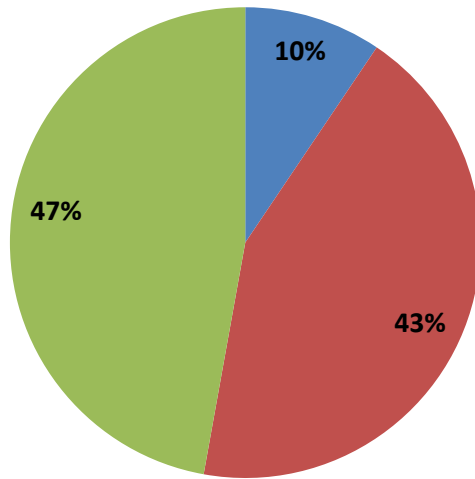
The beneficial effects of a MeDi has been confirmed also in non mediterranean countries.

A particularly interesting study is that by Crous-Bou et al., (2014), which examined the effects of the diet on a general marker of aging, namely telomere length, within the Nurses' Health Study.

The results show that greater adherence to MeDi was associated with longer telomeres, further supporting the benefits of adherence to the MeDi for promoting healthy aging and longevity.

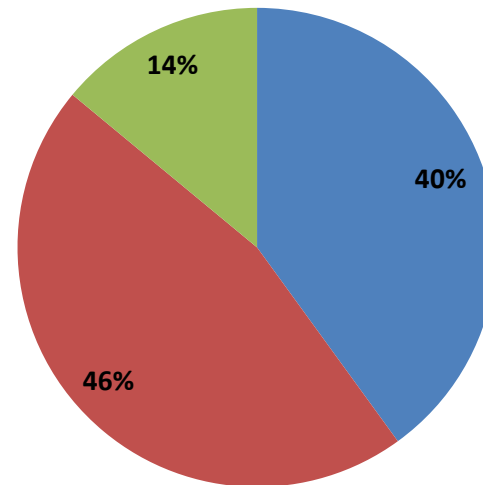
Effects of training on cognitive status

MCI-Training



Decliners
Maintainers
Improvers

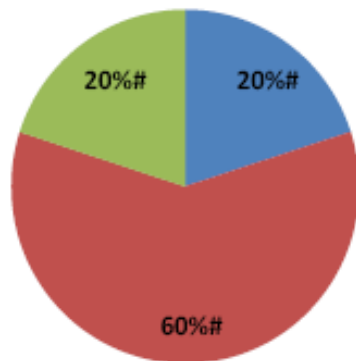
MCI-Control



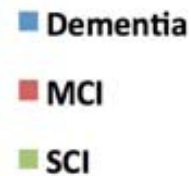
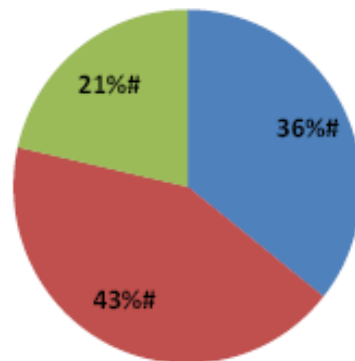
Decliners
Maintainers
Improvers

T19

Training group



Control group



Diagnosis's percentage (Dementia, MCI, SCI) of Training and Control group at T19 follow up.

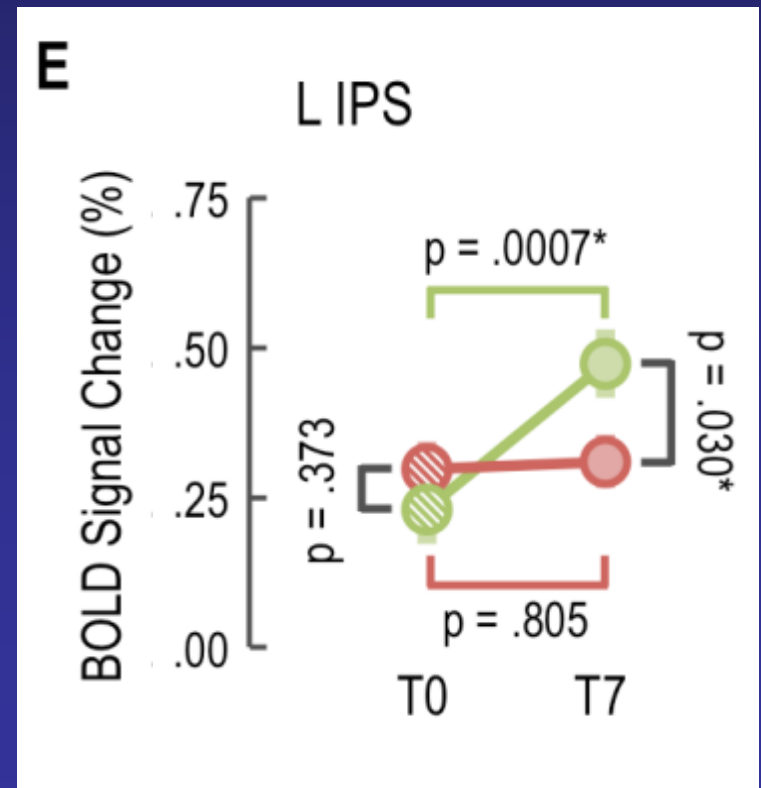
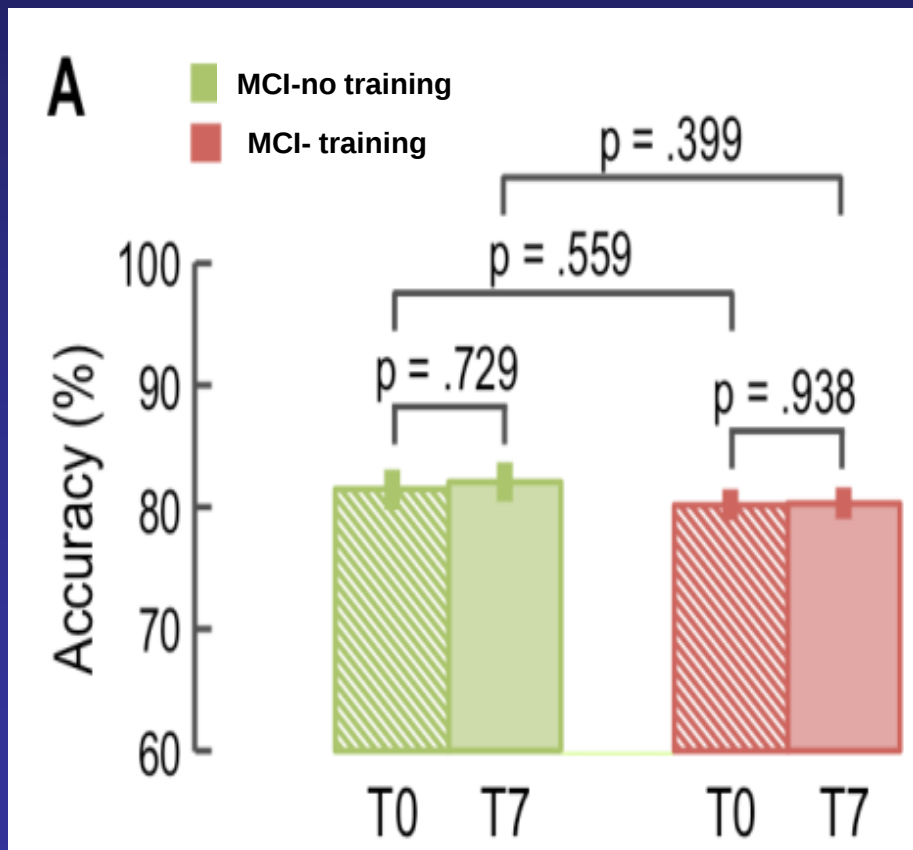
Brain imaging data show that beneficial effects of training on cognitive status cannot be attributed to an effect on the rate of hippocampal atrophy, which is the same in MCI-training and –no training subjects.

This is reminiscent of data from animal models of neurodegenerative disorders (Fischer et al., 2007; Sale et al., 2014) which show that increasing physical and cognitive activity can ameliorate cognitive performance without reducing brain atrophy, acting instead on factors involved in brain functional plasticity.

A clear indication of an effect of the combined physical and cognitive intervention on brain functional plasticity comes from fMRI data, suggestive of an effect of training on neural efficiency.

The same task accuracy is maintained.....

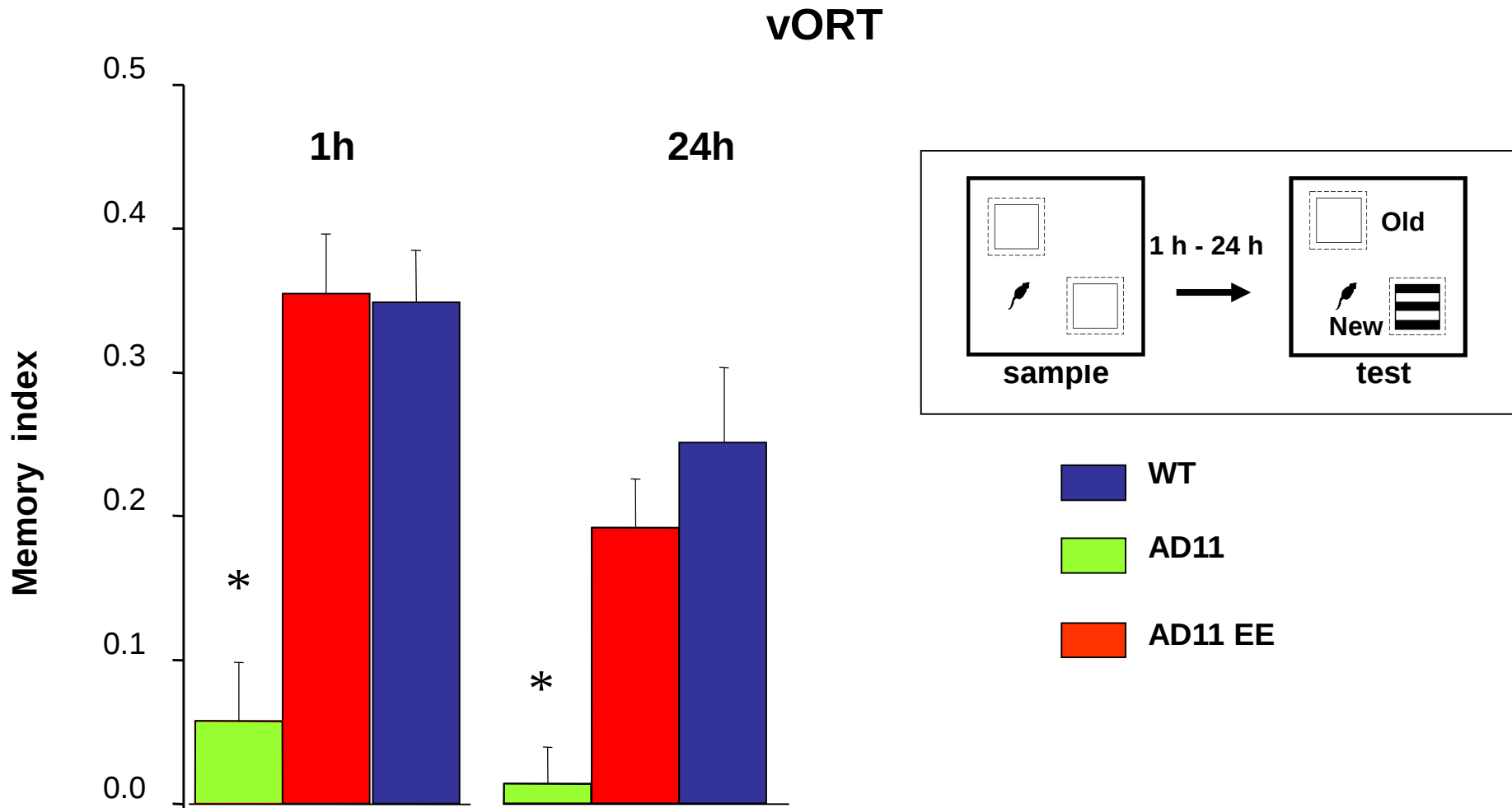
...without increasing the engagement of neural resources



	MCI training		MCI NO training	
	TO	T7	TO	T7
CBF hipp	63.2 ± 1.4	66.4 ± 1.2	66.5 ± 2.0	66.6 ± 1.6
CBF parahipp gyrus	64.9 ± 1.2	69 ± 1.1 *	68.6 ± 1.4	66.8 ± 2.0

Values of Cerebral Blood Flow (CBF) at T0 and T7 for MCI-training (n=48) and –no training subjects (n=22). Asterisks denote significant difference between T0 and T7. Two way RM ANOVA, interaction time x treatment $p < 0.05$ for parahippocampal gyrus.

EE from 2 to 7 months of age prevents the onset of memory deficits in AD11 mice



Screening

Tests employed for the screening:

Mini Mental State Examination (MMSE; Folstein et al., 1975)

GDS, Geriatric Depression Scale (15 item; Yesavage, 1991)

Clock Drawing Test, CDT, (Sunderland, 1989)

Clinical Dementia Rating Scale (Hughes et al., 1982)

Neuropsychological battery for the clinical assessment stage

Rey 15-item memory test (immediate and delayed recall; Carlesimo et al., 1996);

Prose memory (Carlesimo et al., 2002);

Non verbal long term memory test: *Rey complex figure – delayed recall* (Carlesimo, 2002);

Short term memory: *Digit Span backward and forward* (Orsini et al., 1987); *Rey complex figure – immediate recall* (Carlesimo, 2002);

Trail Making Test A (Giovagnoli et al., 1996), *matrici attentive* (Spinnler e Tognoni, 1987);

Frontal functions: *verbal fluency for phonemic categories* (Carlesimo et al., 1996), *verbal fluency for semantic categories* (Novelli et al., 1986); *Trail Making Test B* (Giovagnoli et al., 1996);

Progressive Raven matrices (Carlesimo et al., 1996);

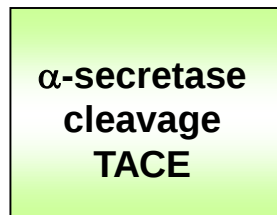
Rey complex figure – copy (Carlesimo, 2002); *Corsi test* (Orsini et al., 1987).

praxia: copy of drawings (Carlesimo et al., 1996).

α -secretase pathway

90%

Amyloid precursor protein (APP)



sAPP- α



C83

Neuroprotection

Cell
adhesion



β -secretase pathway

10%

Amyloid precursor protein (APP)



sAPP- β

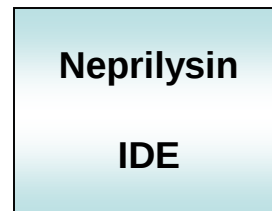


C99

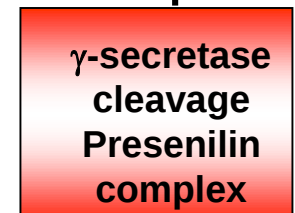


A β

γ

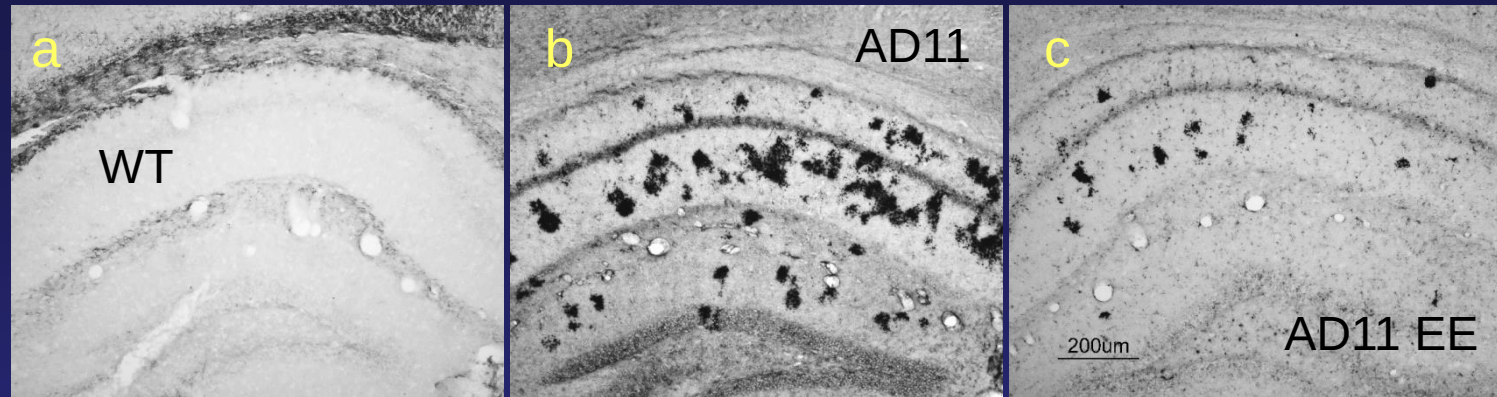


A β 40/A β 42

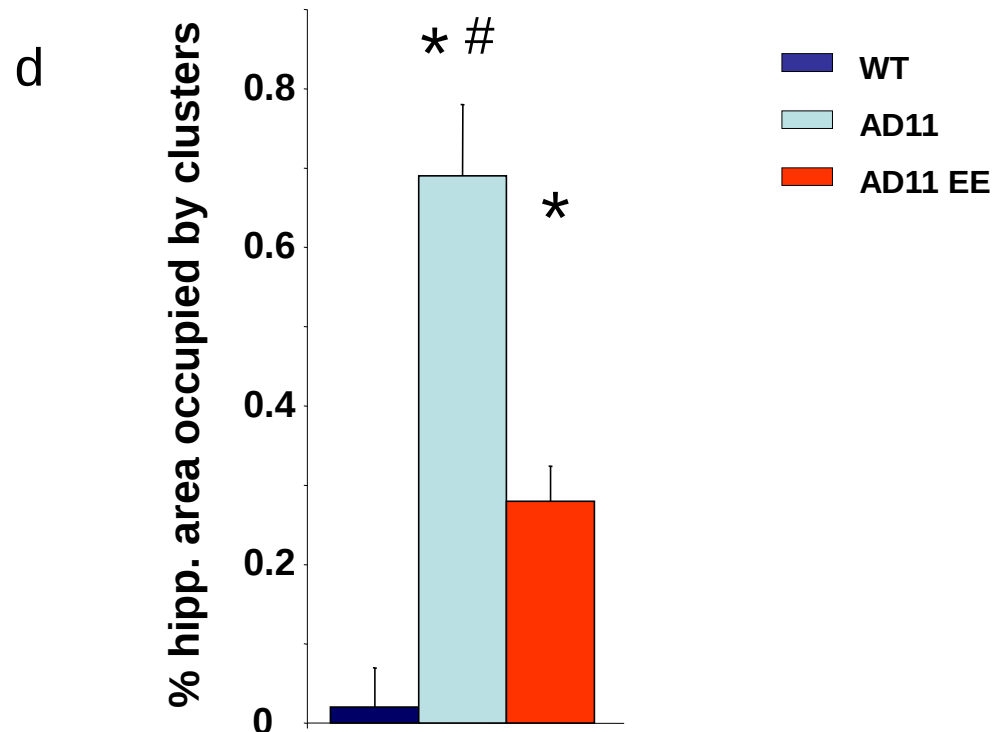


APP can be processed by secretases α , β , γ . In the α secretase pathway, APP cleavage is positioned after a.a. 687. This prevents the formation of β -amyloid protein. APP- α is released in the extracellular space and the remaining fragments are cleaved for an intracellular release. In the β secretase pathway, the cleavage takes place at a.a. 671; APP- β is released extracellularly and the remaining fragment is cleaved by γ -secretase forming β -amyloid protein.

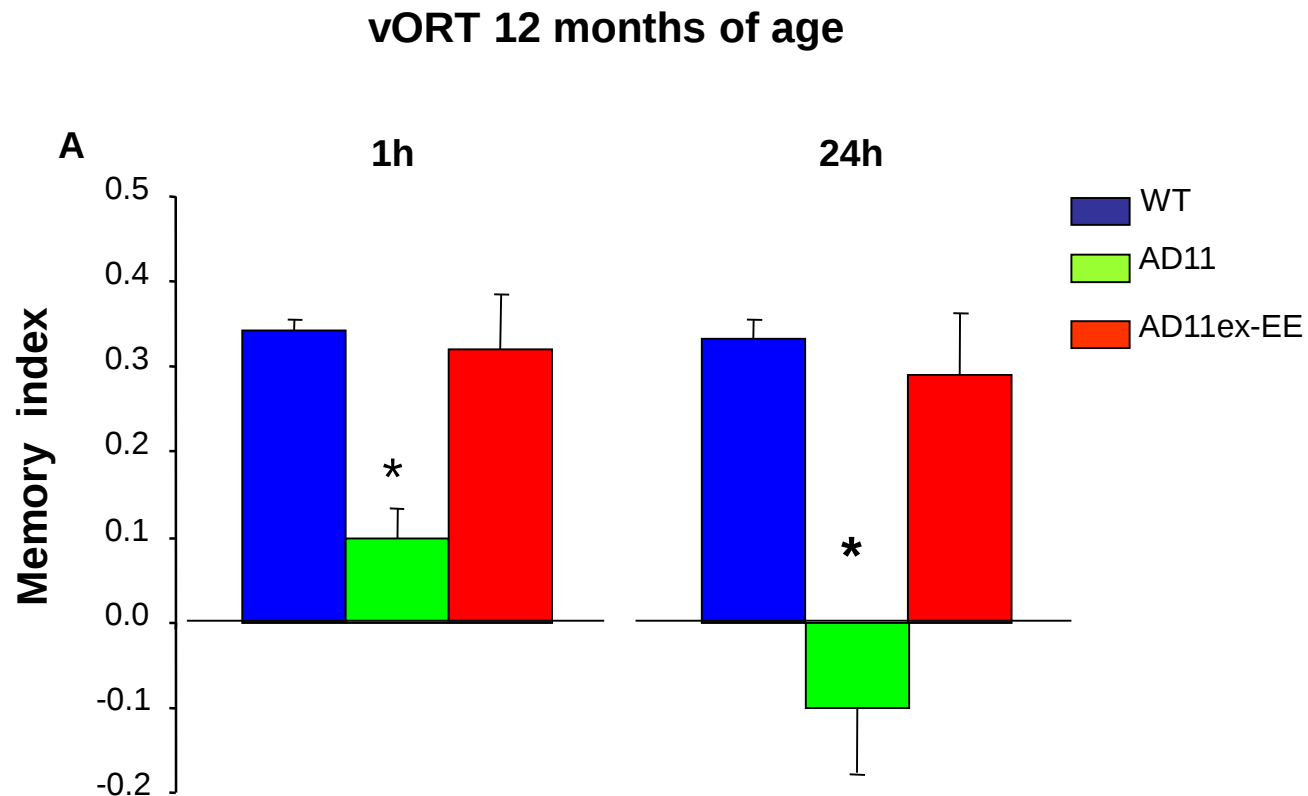
EE from 2 to 7 months of age ameliorates anatomical damage in AD11 mice (preventive study)



A β
deposition

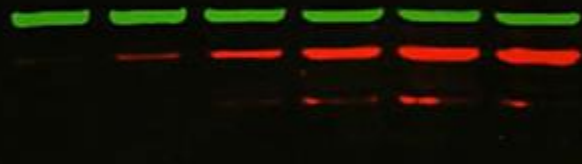


Beneficial effects of EE extend beyond the end of the enrichment period



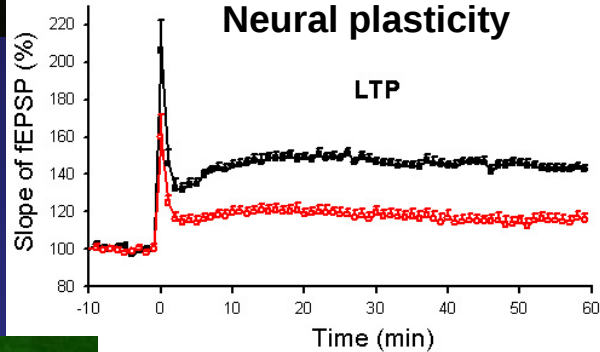
Studies in Animal models of aging and AD

Diffuse A β

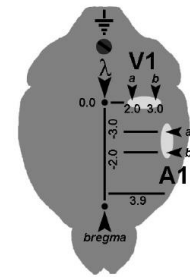


Neural plasticity

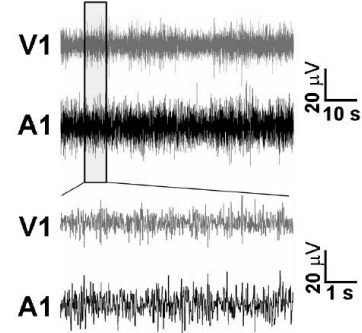
LTP



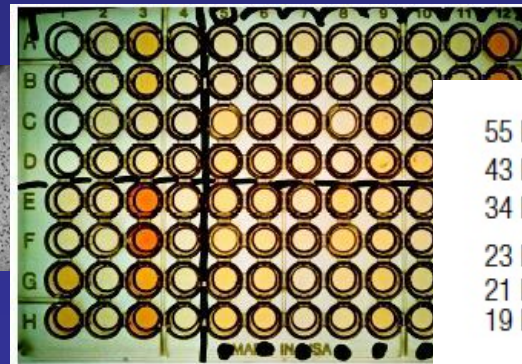
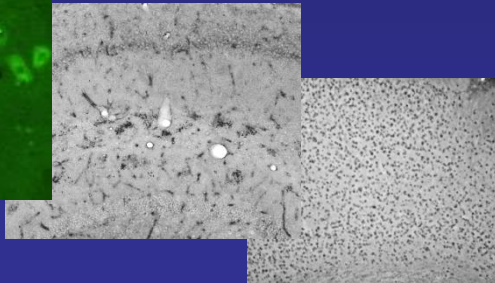
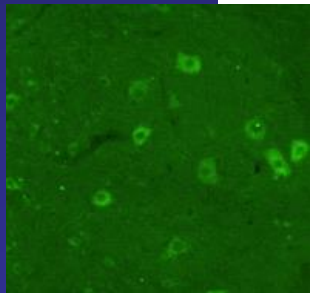
A



B

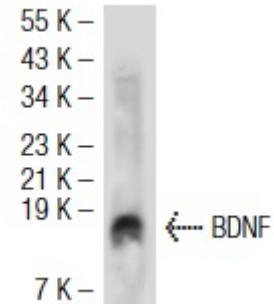


Brain activity



AD pathology, neuroinflammation

Expression of plasticity factors

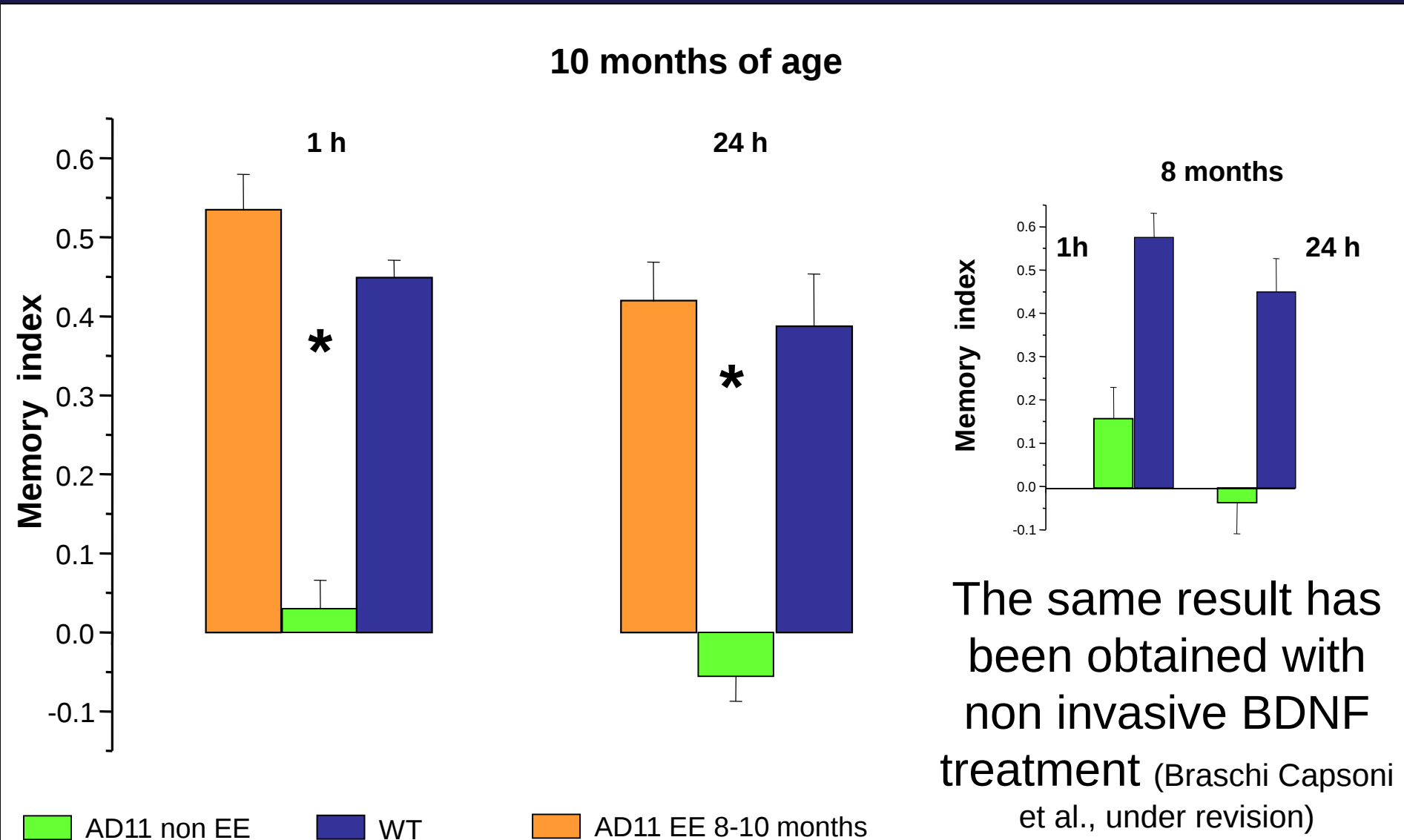


EE in animal models of AD

Studies in animals models of AD have strengthened the relevance of EE protocols in relation to pathological aging.

Most studies have employed protocols of EE starting in very young animals, long before the onset of cognitive deficits, thus modelling the effects of cognitive reserve in delaying the onset of clinical manifestations, but there are also studies employing EE protocols starting after cognitive deficits and neurodegeneration are evident, thus modelling the effects of environmental stimulation in rescuing cognitive deficits.

EE causes a regression of visual memory deficits in aged AD11 mice



After MCI diagnosis, ADAS-cog (Fioravanti et al., 1994)
is administered

In addition, a behavioural assessment of olfactory
function is performed

Baseline assessment of cerebral volumetry and function:
MRI, MRI 3D and -VBM, -DTI, -PWI, fMRI

Baseline assessment of cardiovascular parameters, in
particular of preclinical atherosclerosis markers, as from
ultrasonography (Flow Mediated Dilation, carotid-intima
media thickening, Pulse wave velocity) and circulating
Endothelial precursor cell analysis (reduced in AD)

Cognitive rescue in aged EE or BDNF treated animals is evident even if the treatment does not eliminate existent AD pathology (see also Fischer et al., 2007 and Nagahara et al., 2009).

Increase in cortical plasticity

Action on soluble A β

Action on neuroinflammation

Percent prevalence of **low idea density in early life autobiographies** by **late life cognitive state** at the last examination for 180 participants in the Nun Study.

Percent prevalence of low idea density (95% CI)

Cognitive State Last Exam

Memory intact



10 (3-22)

Memory impaired **Mild impairment**
Global impairment
Dementia

45 (23-68)

50 (19-81)

62 (47-75)

Tangles and plaques are lower in high idea density than in low idea density nuns.

Riley et al., 2005

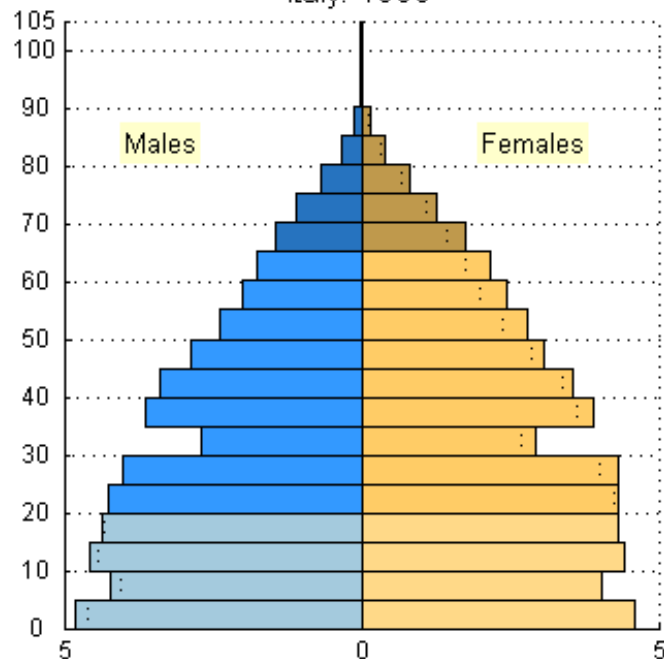
Effects of enriched experience in childhood and youth??

	Group	N	Mean	SD	P
Age	TRAINING	55	74,49	±4,84	>0,05
	NO TRAINING	58	75,22	±4,48	
Education	TRAINING	55	9,42	±4,49	>0,05
	NO TRAINING	58	8,71	±3,86	
MMSE	TRAINING	55	25,36	±2,18	>0,05
	NO TRAINING	58	25,85	±2,45	
CDR	TRAINING	55	0,54	±0,16	>0,05
	NO TRAINING	58	0,5	±0,16	
CDT	TRAINING	55	7,69	±2,1	>0,05
	NO TRAINING	58	7,83	±1,9	
FEMALES	TRAINING	29	53%		>0,05
	NO TRAINING	26	45%		
MALES	TRAINING	26	47%		>0,05
	NO TRAINING	32	55%		

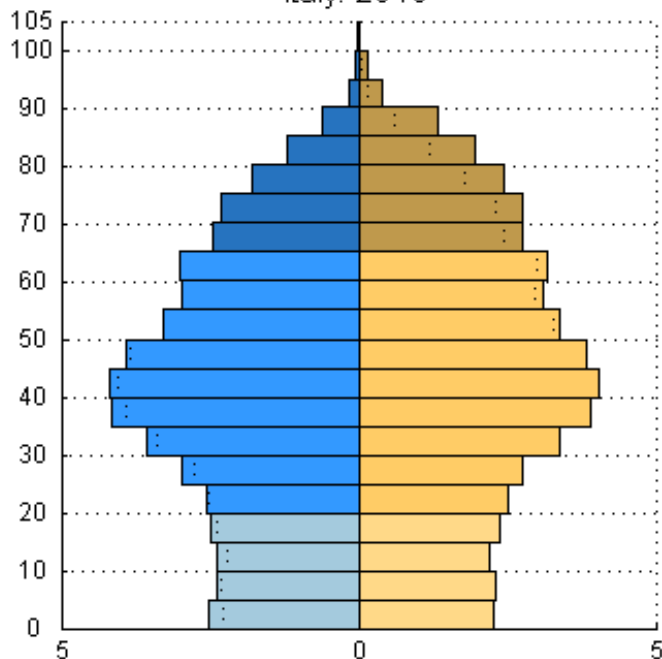
Table 1

After randomization, MCI-training and -no training groups resulted similar for age, education, screening- test scores and gender proportion

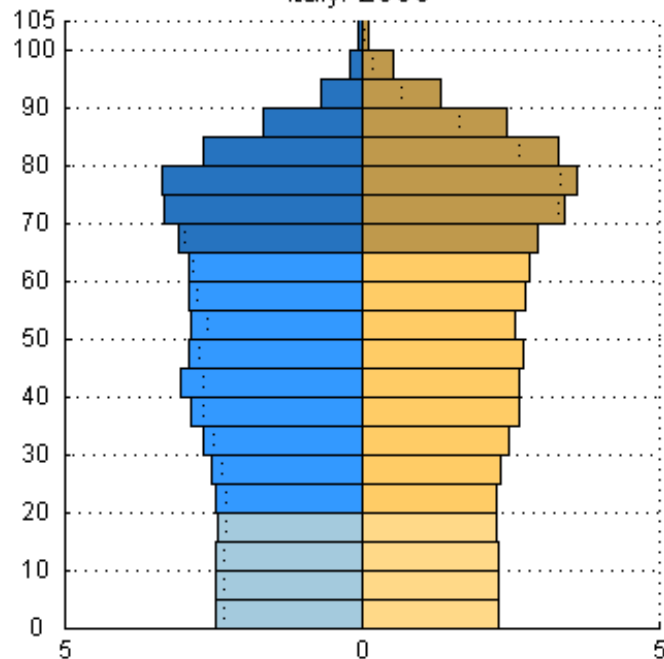
Italy: 1950



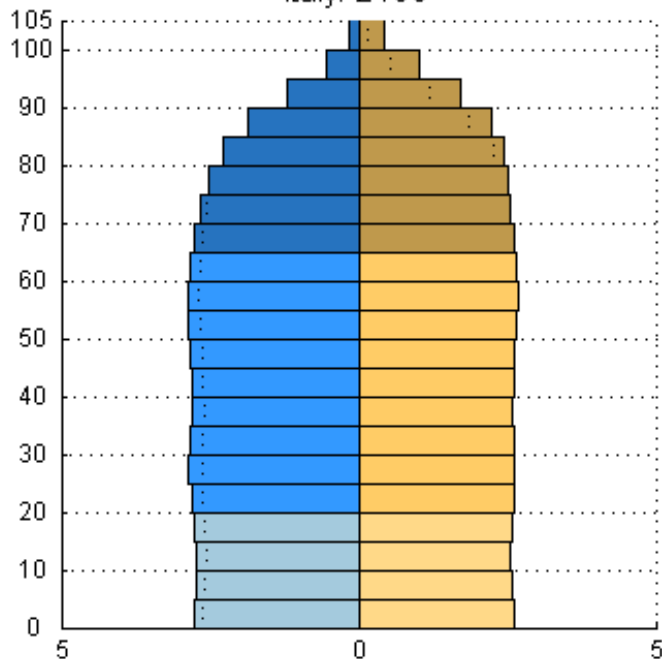
Italy: 2010



Italy: 2050



Italy: 2100



**Variazioni nella
piramide
demografica in
Italia dal 1950 al
2100:**

**I gruppi di età
sono dati in
percentuale della
popolazione
totale**

**Fonte: ONU,
Dipartimento
Economico e
Affari Sociali**

Secondo Norton et al., (2014), un terzo dei casi di demenza di Alzheimer nel mondo sono attribuibili a sette fattori modificabili, alcuni dei quali modificabili anche in tarda età.

Major modifiable Risk factors for Alzheimer's Disease
Diabetes mellitus
Midlife hyperthension
Midlife obesity
Physical inactivity
Depression
Smoking
Low education

Low cognitive activity

Recent evidence suggest that reducing the prevalence of each of the risk factors listed on the left by 10% or 20% per decade would potentially reduce the worldwide prevalence of Alzheimer's disease in 2050 by between 8.8 million and 16.2 million cases. Of the seven risk factors, the largest proportion of cases of Alzheimer's disease in the USA, Europe, and the UK could be attributed to physical inactivity (Norton et al., 2014).

Table 1: Major factors associated with risk for developing Alzheimer disease with age which can be modified by preventive interventions (source: Reitz et al., 2011; Norton et al., 2014). In bold those which could be modified even in mid and late life through public health interventions. While low education attainments cannot be modified in old people, ample literature, discussed later in the Chapter, suggests that being engaged in cognitively stimulating activity is a protective factor, hence we might consider the inclusion of low cognitive activity in the list of risk factors modifiable even in mid and late life.

