



# AGEING SOCIETY

Prevenzione, riabilitazione, benessere  
Anziani-protagonisti e metodologie di capacitazione

## IL CAMMINO DI LAMBERTO

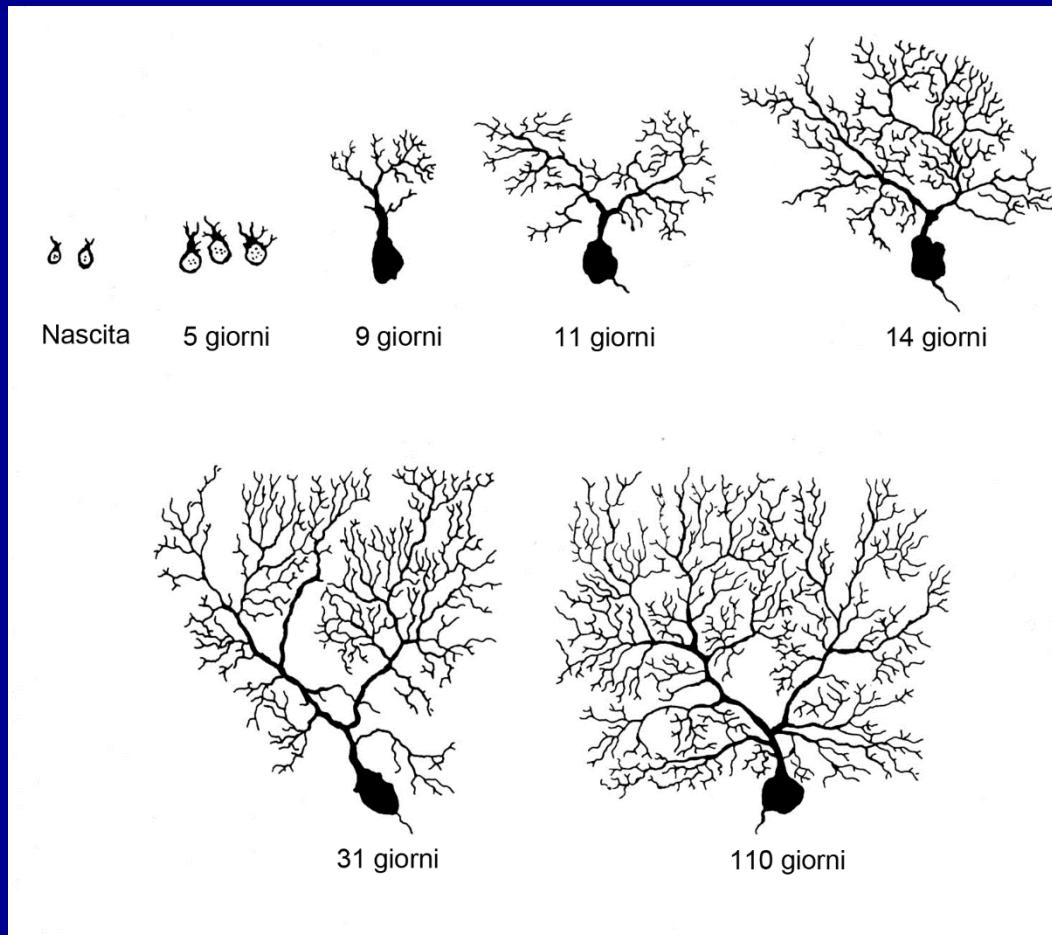
Lamberto Maffei, Istituto di Neurofisiologia CNR di Pisa

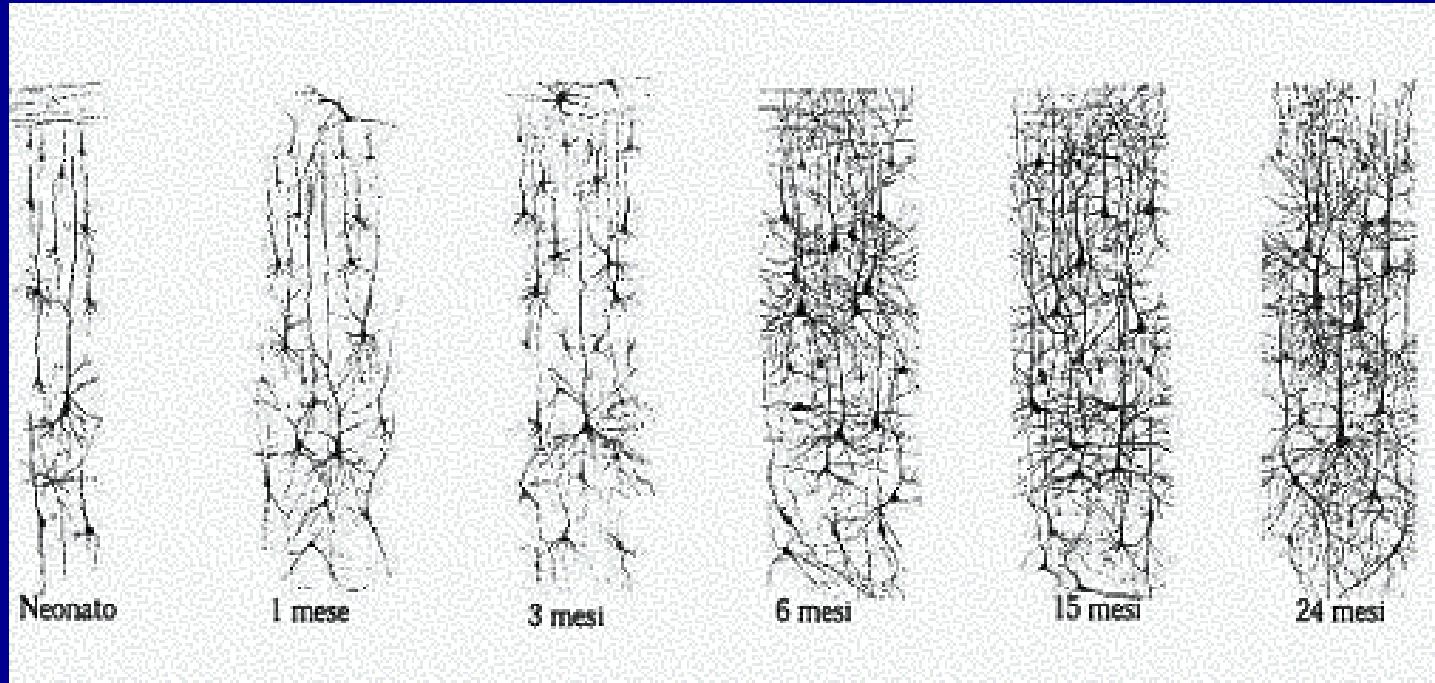
Firenze, Palazzo Strozzi, Gabinetto G.P. Vieusseux  
Sala Ferri, 28-29 aprile 2017

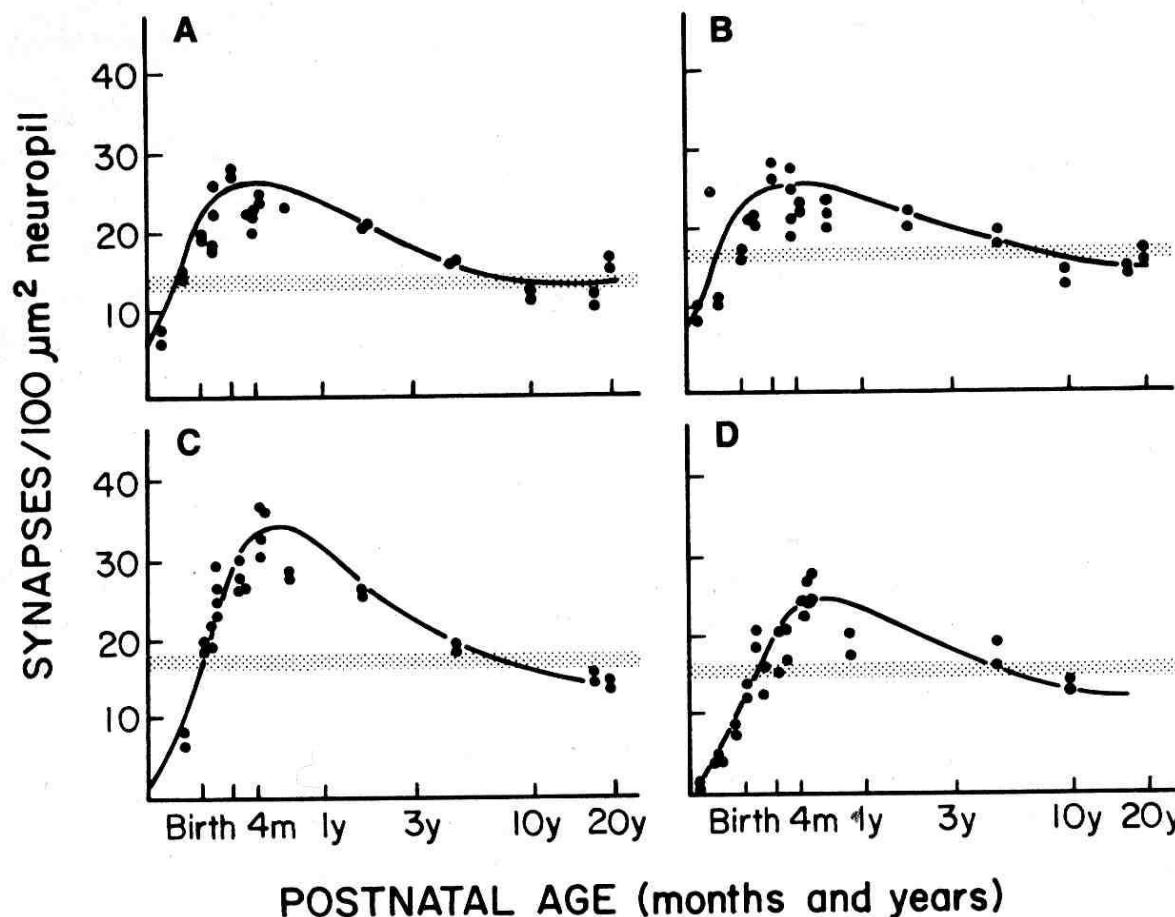
# BUT.....

as we contain infections, improve hygiene and enhance nutrition, our life expectancies increase and other illnesses have become prevalent, largely non-infectious ones such as cancer and heart disease, and most recently dementia, notably Alzheimer's disease, bringing the same fears as those of the contagious diseases of the past







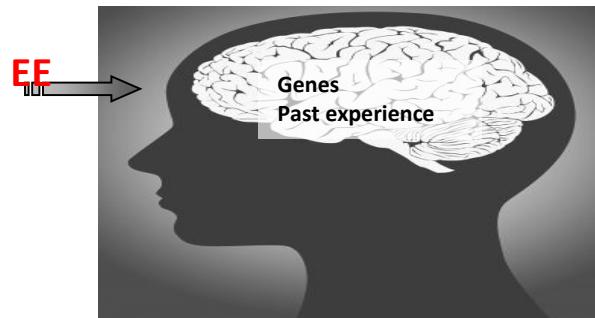


*Figure 5.1.* Prevalence of synapses determined from electron microscopical sections of the cerebral cortex of the rhesus monkey at different postnatal ages. The regions of cortex examined are primary motor (A), primary somatosensory (B), prefrontal (C), and primary visual (D). The stippled lines indicate the average synaptic density in adult animals. Synapses are evidently being formed in large numbers during at least the first several months of a monkey's life. The gradual fall in the number of synapses per unit area of electron microscopical sections after about 6 months of age does not necessarily indicate a cessation of synapse formation. (After Rakic et al., 1986).

Ambiente arricchito: una strategia terapeutica non invasiva per potenziare le capacità plastiche del cervello “mobilitando” fattori endogeni?

AA (riserva cognitiva, attività cognitivamente stimolanti, esercizio fisico, su declino cognitivo e demenza nell’ uomo)

Studi epidemiologici: lo stile di vita “arricchito” correla con minor declino cognitivo nell’ anziano e minor probabilità di demenza



### Mediators

#### Up-regulation

- IGF-I
- BDNF
- Intracellular kinases  
(e.g. PKA)
- CREB
- Histone acetylation
- Synaptic receptors  
(e.g. NMDA)
- Neuronal adhesion molecules

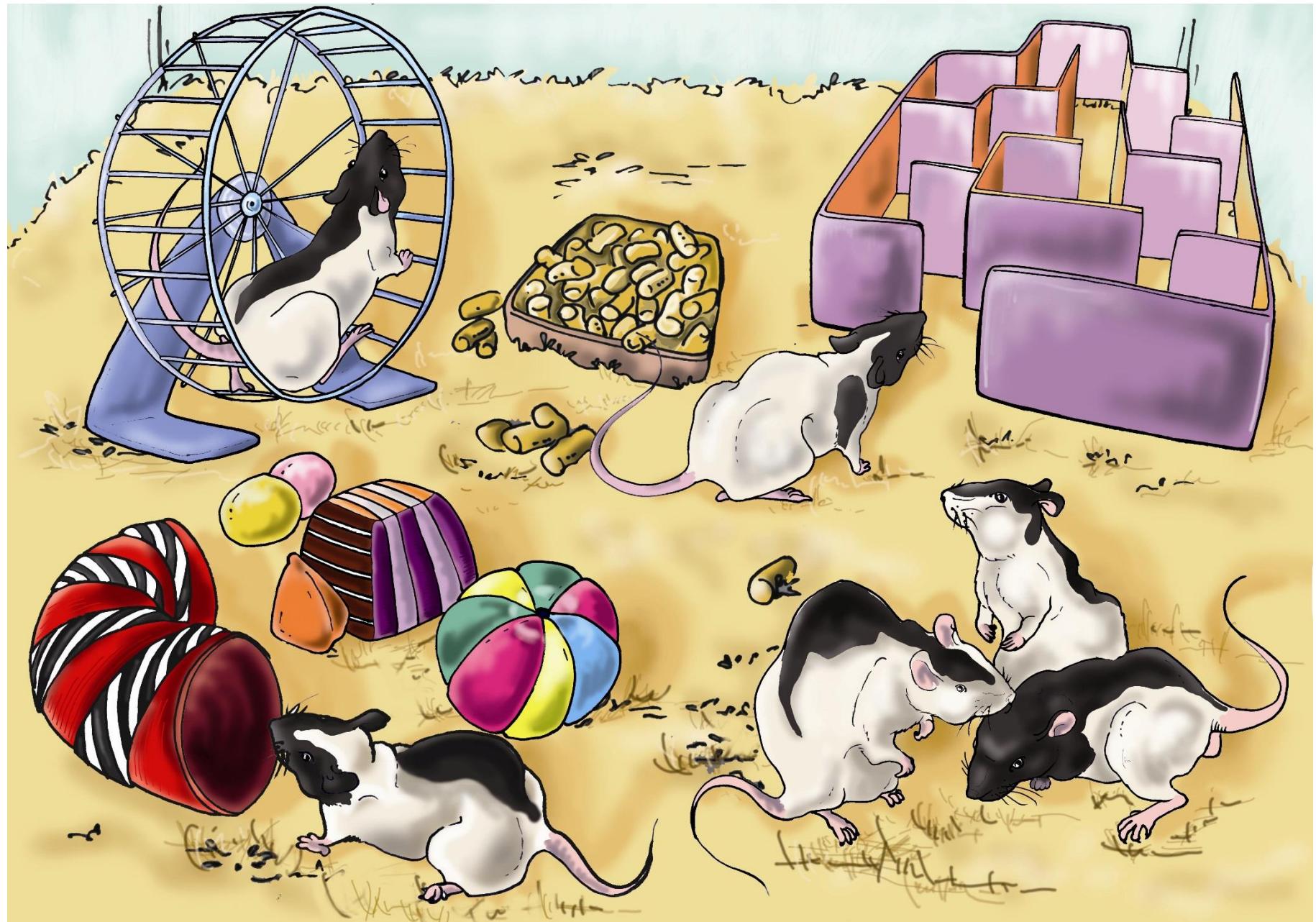
#### Down-regulation

- DNA methylation
- Inhibition/Excitation
- Extracellular matrix components
- $\beta$ -amyloid

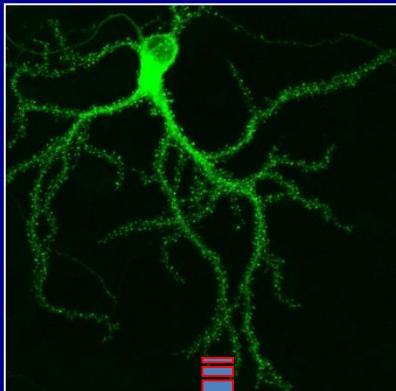
### Effects

Faster brain development  
Enhanced adult brain plasticity  
Phenotypic rescue  
of intellectual disability

Reduced brain aging



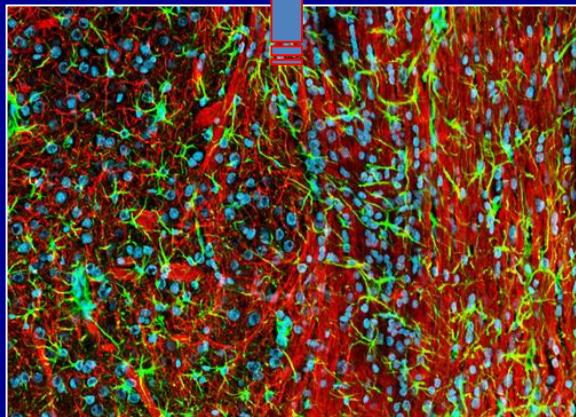
# Effetti dell'arricchimento ambientale



## Anatomico:

- aumento dello spessore e del peso della corteccia
- ricca arborizzazione dendritica
- maggiore numero di sinapsi
- accresciuto tasso di neurogenesi

Effetti benefici sulle malattie  
neurodegenerative, la demenza, le  
lesioni cerebrali



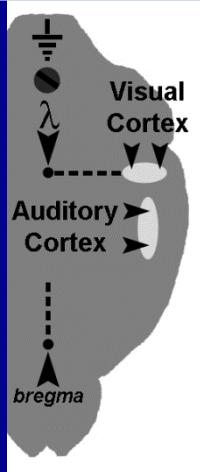
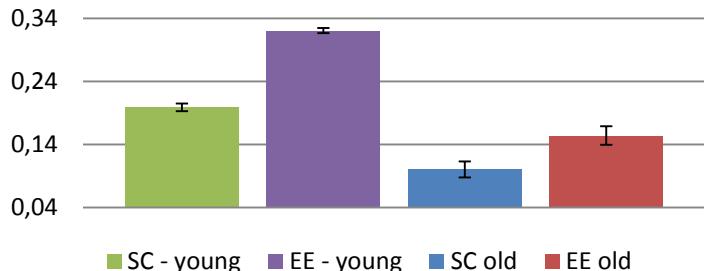
Comportamentale:  
prestazioni migliori in  
compiti di memoria  
e apprendimento

## Molecolare:

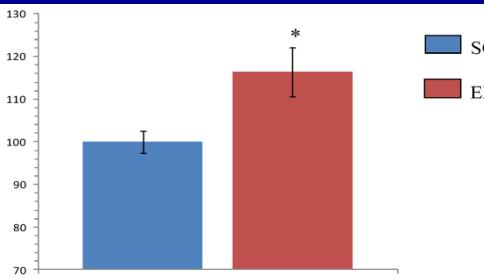
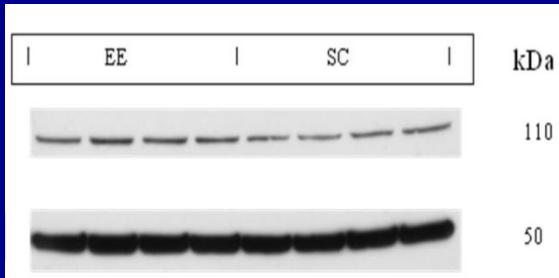
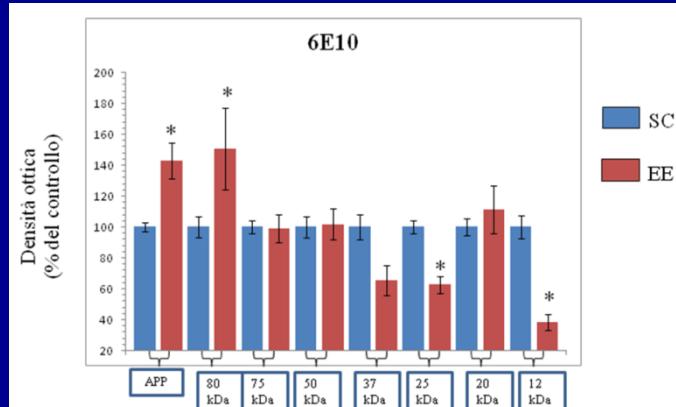
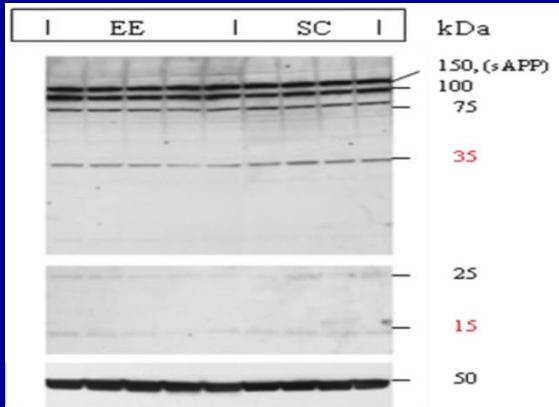
- aumentata espressione di geni coinvolti nella plasticità
- alti livelli di neurotrofina (BDNF, NGF, NT3)
- accresciuto rilascio di neurotrasmettitori

# Effetti benefici dell'arricchimento nel roditore anziano

## Visuo-acoustic LFP correlation



Incremento della correlazione tra aree sensoriali primarie in topi anziani arricchiti



Ridotti livelli di oligomeri della proteina beta amiloide

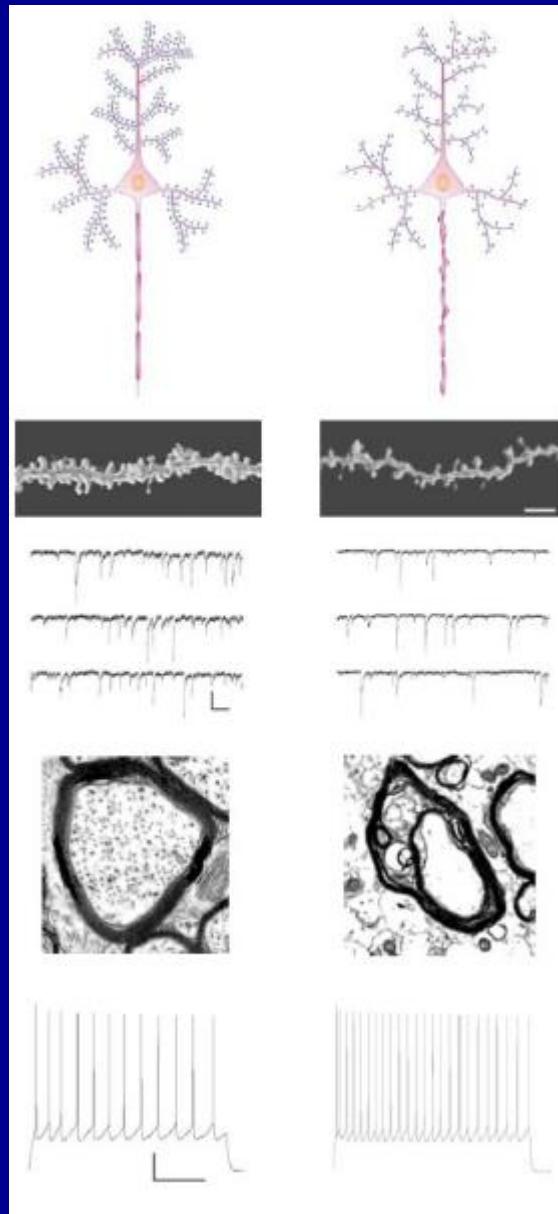
Aumentati livelli dell'enzima che rimuove la proteina beta amiloide



# L'invecchiamento



- Non è una malattia
- Segue un andamento temporale variabile fra un individuo e l'altro
- È associato ad un generale decadimento fisico e mentale



Riduzione delle spine dendritiche e delle sinapsi

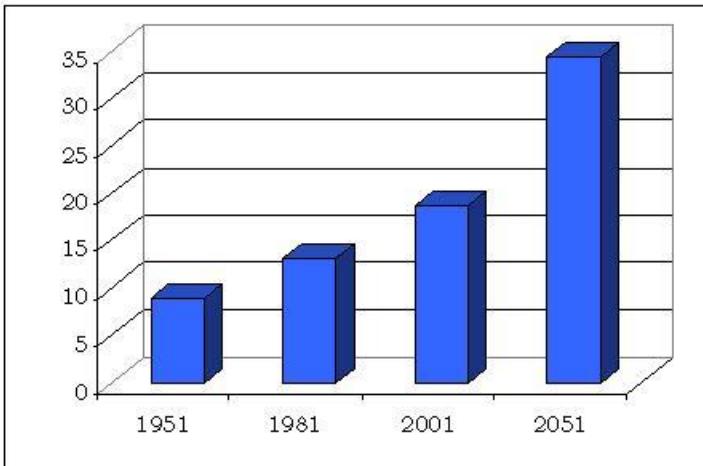
Frequenza ridotta delle correnti sinaptiche glutammatergiche

12

Guaina mielinica distrofica e perdita di fibre nervose

Aumentata frequenza di scarica del potenziale d'azione

**Figura 1. – Quota di ultrasessantacinquenni in Italia, 1951-2051**



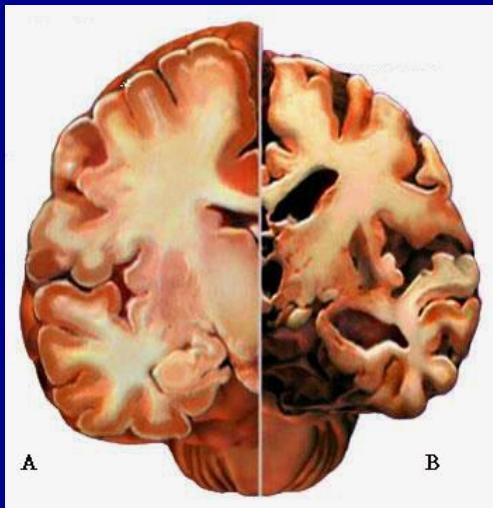
Fonte: ISTAT e Consiglio d'Europa, vari anni

**L'Italia è uno dei paesi europei col maggior numero di individui anziani  
(età uguale o superiore a 65 anni; oltre il 21% della popolazione totale)**

**Secondo l'ISTAT, l'indice di vecchiaia, definito come il rapporto percentuale tra la popolazione in età anziana e la popolazione in età giovanile (meno di 15 anni), l'Italia è al secondo posto in Europa, con un rapporto di 144 anziani ogni 100 giovani, con proiezioni demografiche che collocano tale indicatore a 280 anziani per ogni 100 giovani nel 2051**

# Invecchiamento e neurodegenerazione: la malattia di Alzheimer

---



**La malattia di Alzheimer rappresenta il 50-60% di tutte le forme di demenza**



# Alzheimer's Disease – A 20<sup>th</sup> Century Curiosity

this debilitating neurodegenerative disease was first described in 1906 by Alois Alzheimer (1864-1915) after studying a 51-year old woman (Auguste Deter) suffering from severe dementia in the Frankfurt Asylum



Numeri di malati di AD in Europa  
 (fonte: Alzheimer Europe in base ai dati  
 EuroCoDe (2009) e statistiche ONU)

	EuroCoDe (2009)	EURODEM (1991)
Austria	126,296	111,294
Belgium	163,511	144,594
Bulgaria	99,291	90,584
Cyprus	8,024	7,285
Czech Republic	123,194	111,141
Denmark	78,744	70,108
Estonia	17,825	15,831
Finland	77,516	68,738
France	974,391	854,219
Germany	1,368,330	1,214,085
Greece	159,275	144,745
Hungary	131,995	118,169
Ireland	37,417	33,719
<b>Italy</b>	<b>1,012,819</b>	<b>896,688</b>
Latvia	29,846	26,583
Lithuania	40,619	36,423
Luxembourg	5,814	5,178
Malta	4,524	4,122
Netherlands	210,666	187,912
Poland	391,344	354,160
Portugal	153,386	137,403
Romania	227,036	207,789
Slovakia	51,622	46,607
Slovenia	25,380	22,822
Spain	690,992	611,734
Sweden	161,327	141,948
UK	931,134	822,679
<b>Total European Union</b>	<b>7,299,318</b>	<b>6,486,560</b>
Iceland	3,319	2,967
Norway	71,447	62,679
Switzerland	125,614	110,654
Turkey	253,367	242,771
	<b>7,753,065</b>	<b>6,905,631</b>

## AD prevalence (UK)

40-64 years: 1 in 1400

65-69 years: 1 in 100

70-79 years: 1 in 25

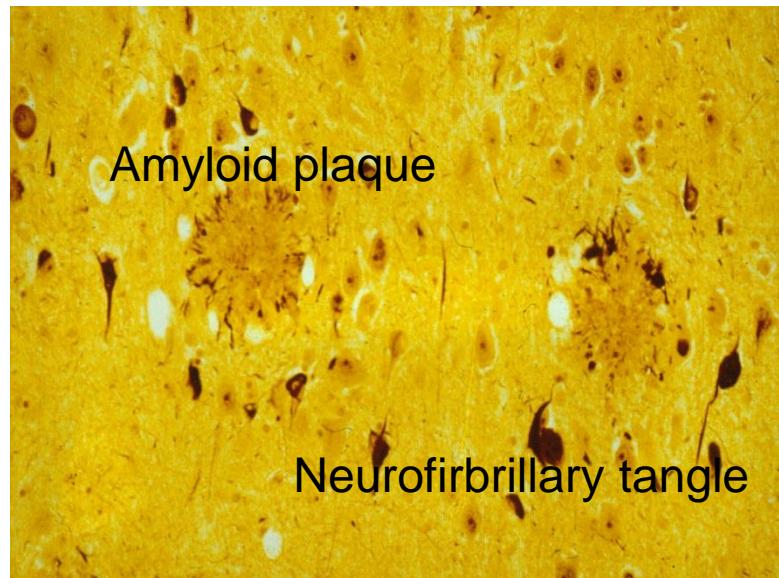
80+ years: 1 in 6

**Table 1: Incidence and prevalence rates of dementia from the EURODEM meta-analyses for European studies**

Age group	Annual incidence per 100		Prevalence (%)	
	Males	Females	Males	Females
60-64	0.2	0.2	0.4	0.4
65-69	0.2	0.3	1.6	1.0
70-74	0.6	0.5	2.9	3.1
75-79	1.4	1.8	5.6	6.0
80-84	2.8	3.4	11.0	12.6
85-89	3.9	5.4	12.8	20.2
90+	4.0	8.2	22.1	30.8

# Alzheimer's disease

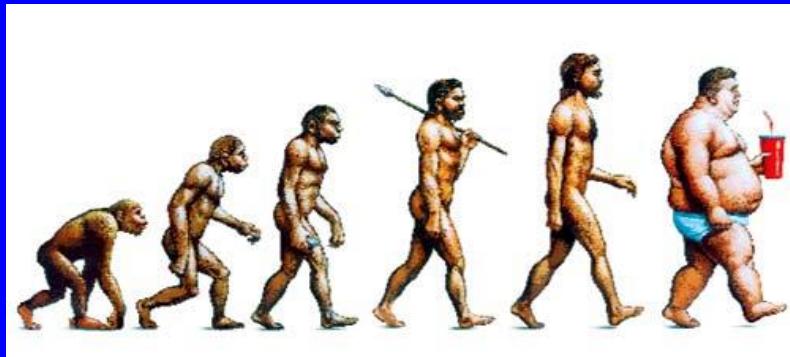
NO CURE BUT ONLY CARE



“Extensive research over the past 20 years has provided important insights on the nature of Alzheimer’s disease and cognitive decline and the magnitude of the problem. ....Currently, firm conclusions cannot be drawn about the association of any modifiable risk factor with cognitive decline or Alzheimer’s disease..... Evidence is insufficient to support the use of pharmaceutical agents or dietary supplements to prevent cognitive decline or Alzheimer’s disease”. *NIH Consensus statement 2010*

# *Risk factors for Alzheimer's Disease*

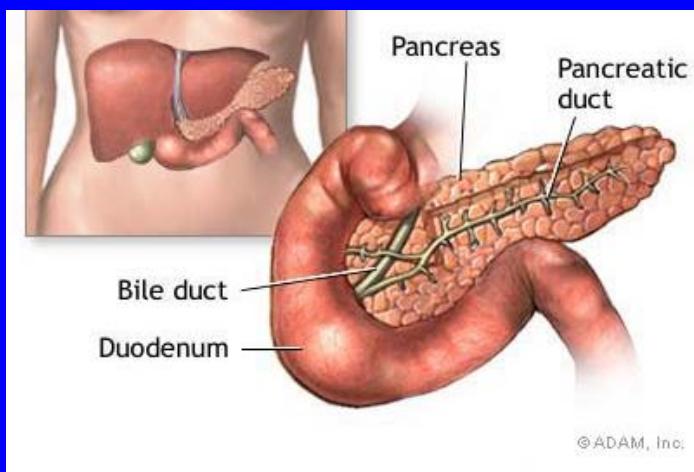
- Obesity



- Smoking



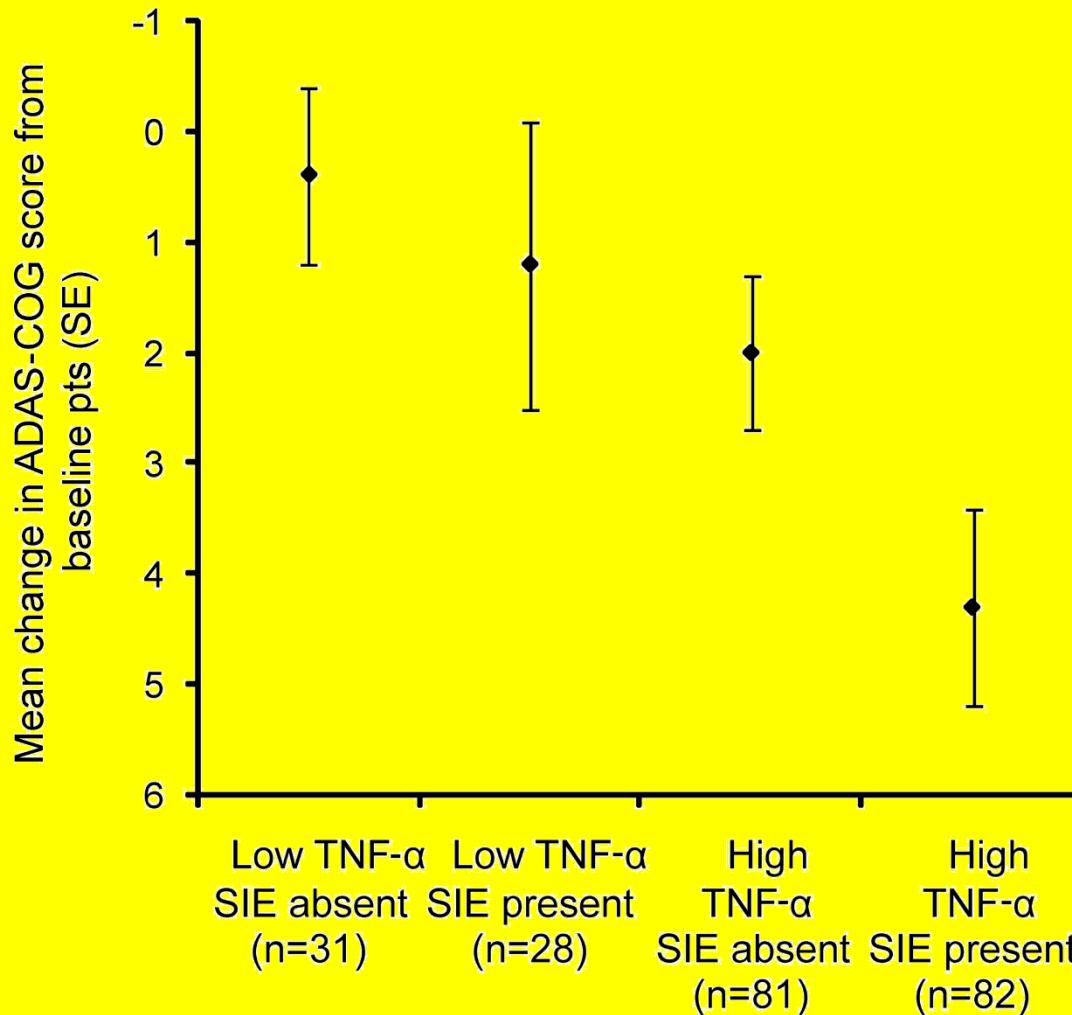
- Diabetes



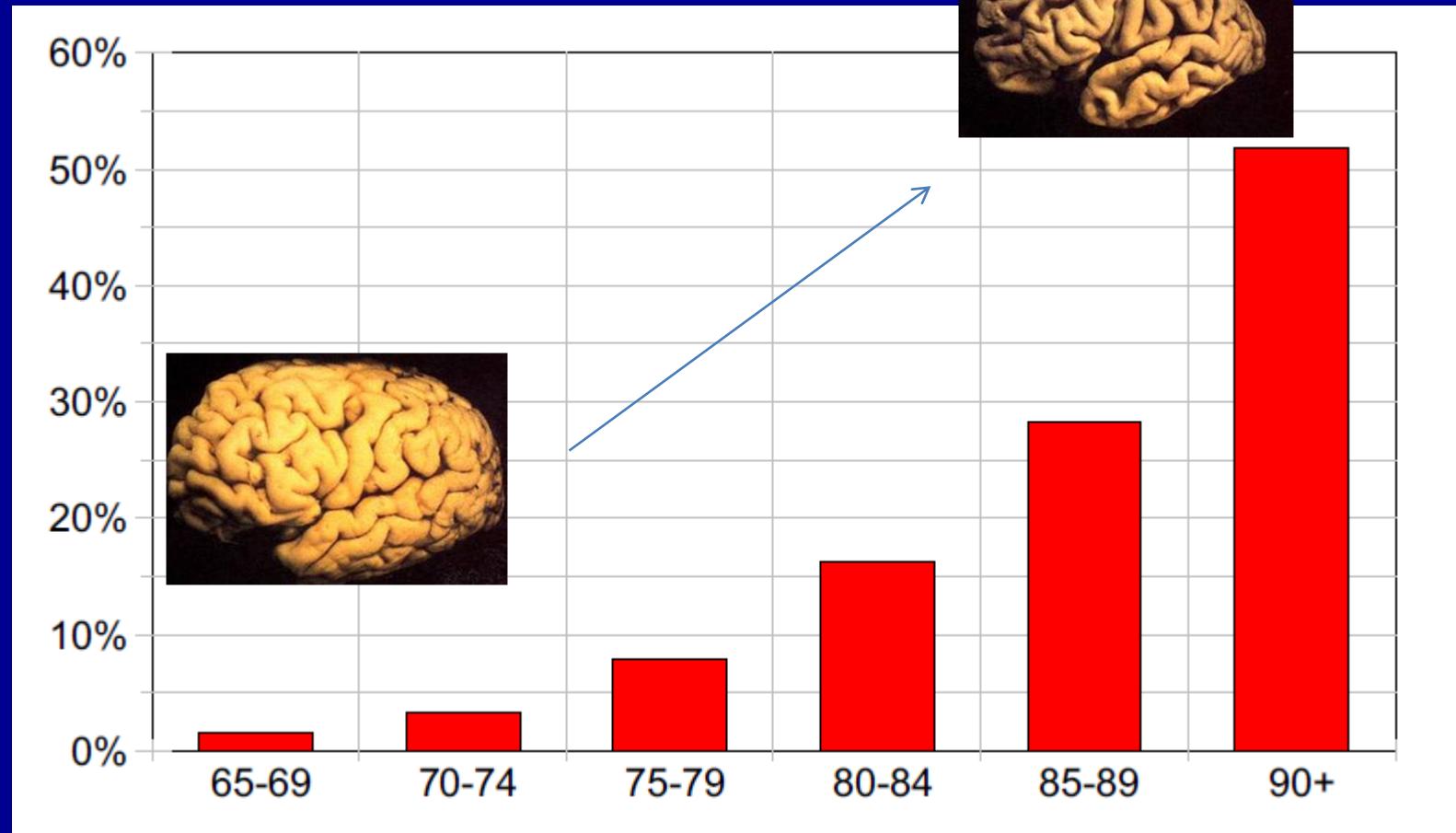
- Old age



## *Systemic inflammation and cognitive decline*



# Dementia Rates by 5 Years Age Groups



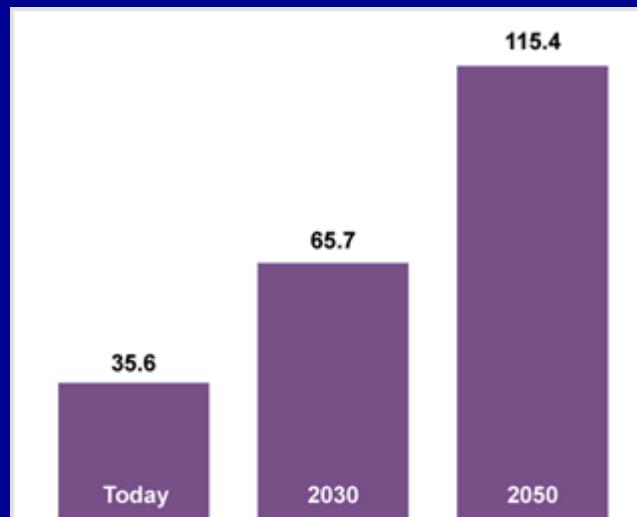
Source: Canadian Study of Health and Ageing Can Med Assoc J 1994;150:899-913



## Nel Mondo:

**In tutto sono 46,8 milioni le persone affette da una forma di demenza. Il costo globale è destinato a raggiungere i 1.000 miliardi di dollari nel 2018.**

**Questa cifra è destinata quasi a raddoppiare ogni 20 anni, fino a raggiungere 74,7 milioni di persone nel 2030 e 131,5 milioni nel 2050.**

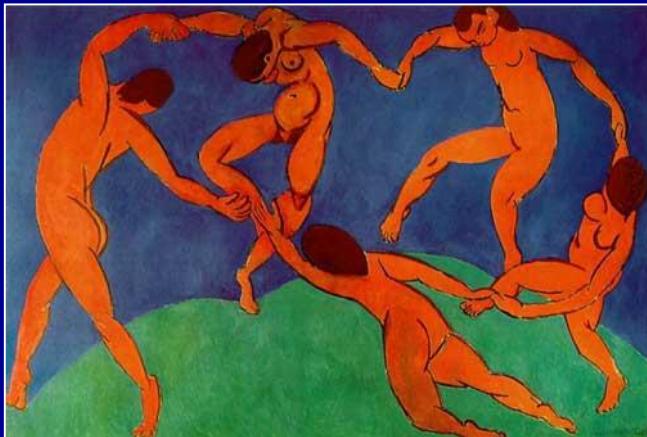


Fonte: Rapporto Mondiale Alzheimer 2009, Alzheimer's Disease International (ADI), una federazione internazionale non profit con sede a Londra che riunisce 71 associazioni nazionali tra cui Alzheimer Italia

# Train the brain

## l'ambiente come terapia fisiologica naturale contro la malattia di Alzheimer

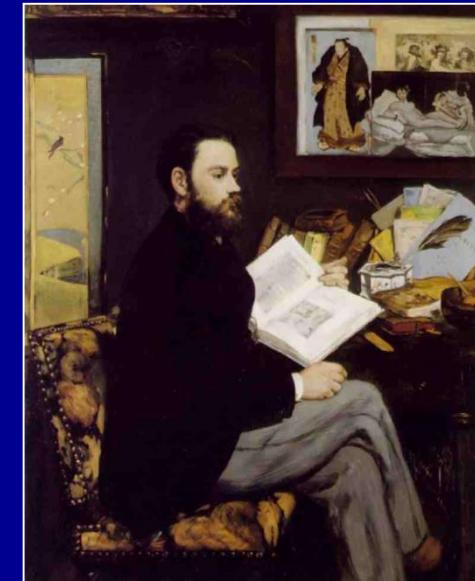
Attività fisica



Interazioni sociali



Attività cognitiva



## L'ambiente come terapia: il concetto di Riserva Cognitiva



**Il concetto di riserva cognitiva è basato su studi epidemiologici nei quali individui con alto tasso di scolarità sembrano fronteggiare con maggior successo le patologie dementigene, mantenendo livelli fisiologici di performance mentale più a lungo di individui con basso livello di scolarità.**

*Zhang M, Katzman R, Salmon D, Jin H, Cai G, Wang Z, et al.*

*The prevalence of dementia and Alzheimer's disease in Shanghai, China: Impact of age, gender and education. Annals of Neurology. 1990; 27:428–437.*

*Stern Y, Lancet Neurol. Cognitive reserve in ageing and Alzheimer's disease  
Lancet Neurol. 2012; 11: 1006–1012.*



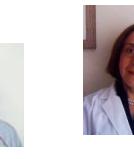
Snowdon: the Nun study



# Train the brain: Physical and cognitive training :effects on Dementia

# Train the Brain

## Study Group 2014



FONDAZIONE PISA



# SCIENTIFIC REPORTS



OPEN

## Randomized trial on the effects of a combined physical/cognitive training in aged MCI subjects: the **Train the Brain** study

Received: 27 May 2016

Accepted: 21 November 2016

Published: 03 January 2017

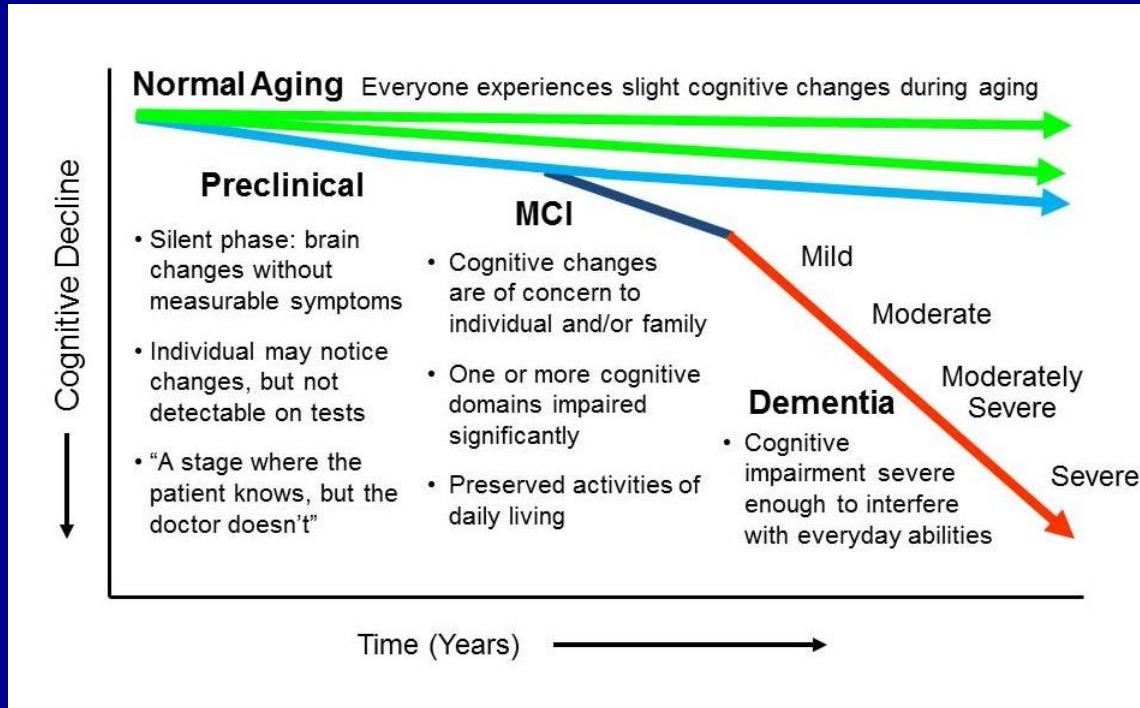
Train the Brain Consortium<sup>†</sup>

Maffei et al. 2017

In conclusion, a non pharmacological, combined physical and cognitive training in a social setting improves cognitive status of MCI subjects and improves indicators of brain health. The improvement is a small effect size.

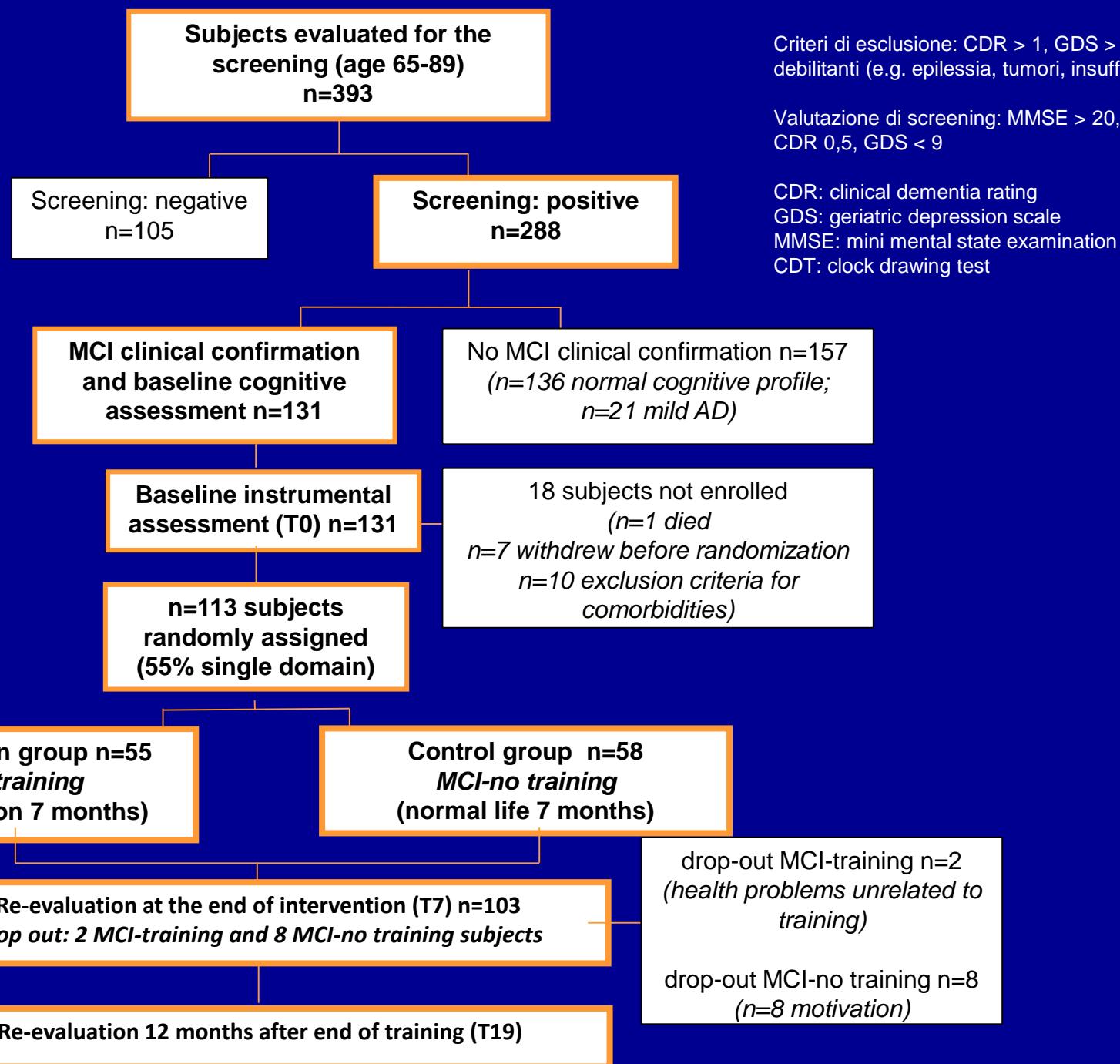
However, as pointed out by Ngandu et al.17, even small size effects in these initial stages may result in considerable gains in terms of public health. This underscores the importance of interventions aimed at multiple lifestyle factors as possible strategies to reduce or delay dementia conversion in MCI subjects, thus reducing dementia incidence.

# Mild Cognitive Impairment



La condizione di MCI è caratterizzata da deficit oggettivi in un singolo dominio (e.g. memoria) o in domini multipli, pur non configurandosi ancora come una forma di demenza franca (Petersen et al., 1999, 2003, 2004).

Il tasso di progressione da MCI a demenza è molto più alto del tasso da non-MCI a demenza. La forma amnestica di MCI (aMCI) è considerata una forma prodromica della malattia di Alzheimer (Scheltens et al., 2002; Petersen et al., 1999 and 2003).



# TtB-land

Reception



Testing



Physical training



Cognitive training



Music



## Stimolazione cognitiva

---

### Musicoterapia e Cantoterapia



### Brain training



**Tre sedute settimanali di attività ricreative volte alla stimolazione cognitiva, effettuate negli stessi giorni del training fisico (8 cicli di tre settimane, ciascuno articolato in 18 sessioni; alternanza di esercizi carta e penna e di giochi sociali e al calcolatore; domini: memoria, attenzione, logica,...)**

**Durante lo svolgimento delle attività, viene stimolata l'interazione sociale tra i soggetti: gioco, musicoterapia, gruppi di discussione**

Dopo la diagnosi di MCI:

Valutazione prestazioni cognitive (ADAS-cog)

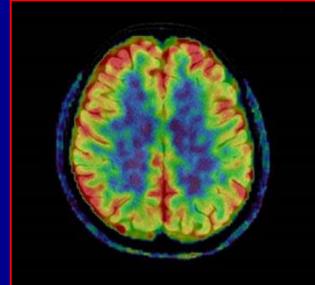
Valutazione di volumetria e funzionalità cerebrale  
mediante 3D MRI e fMRI

Valutazione di parametri cardiovascolari, in particolare marker di aterosclerosi mediante  
ultrasonografia

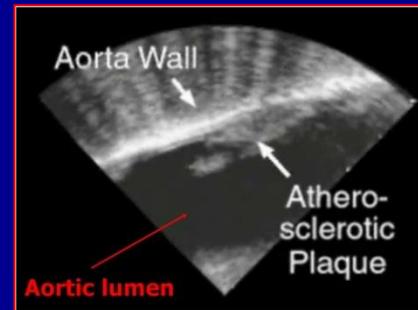
Stato cognitivo



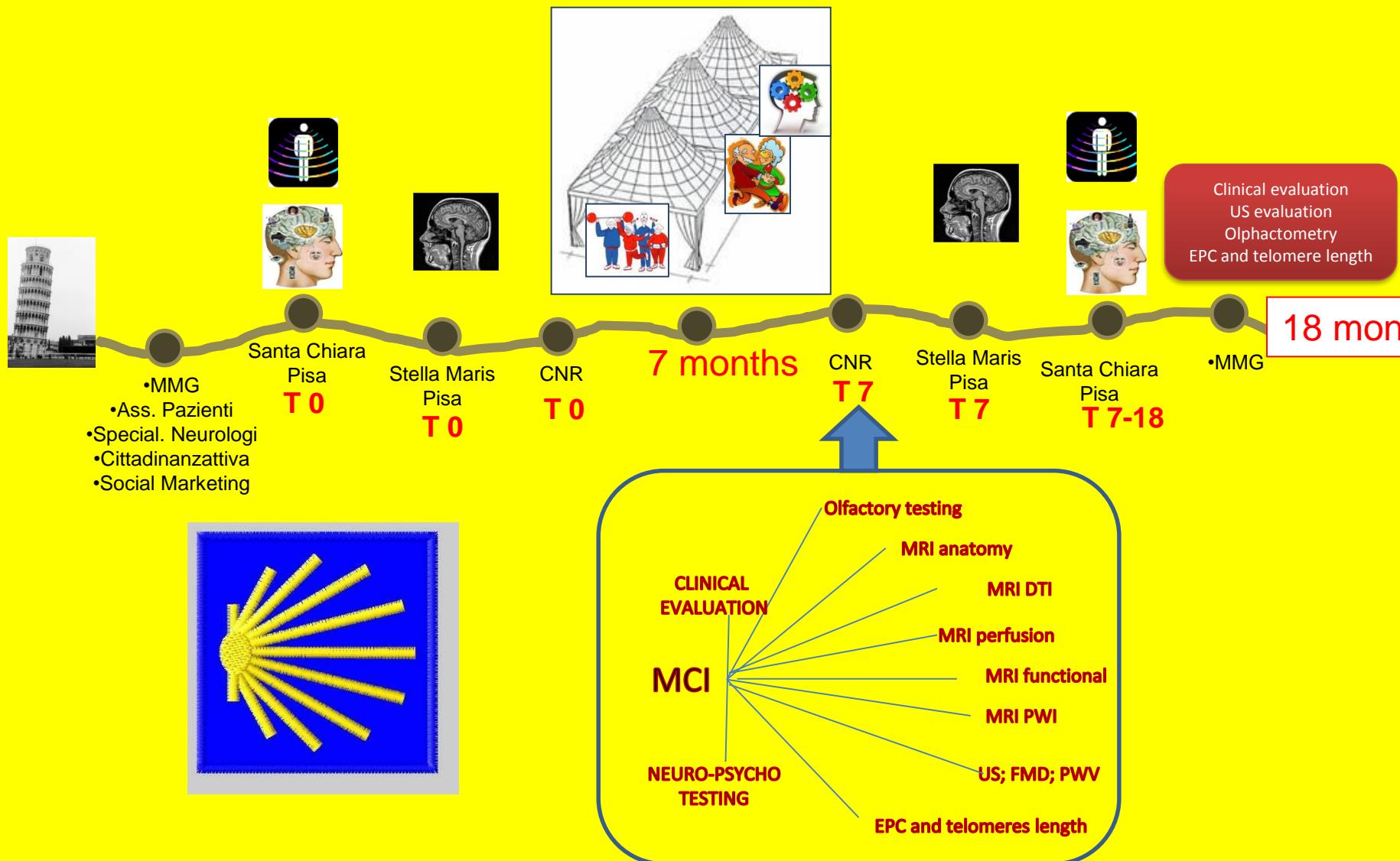
Arterial spin labeling



Ultrasonografia  
vascolare



# The path of Lamberto



**Outcome primaria:**

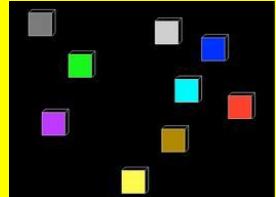
**-Riduzione del declino cognitivo, valutato sulla base dell'indice ADAS-Cog**

**Outcome secondarie:**

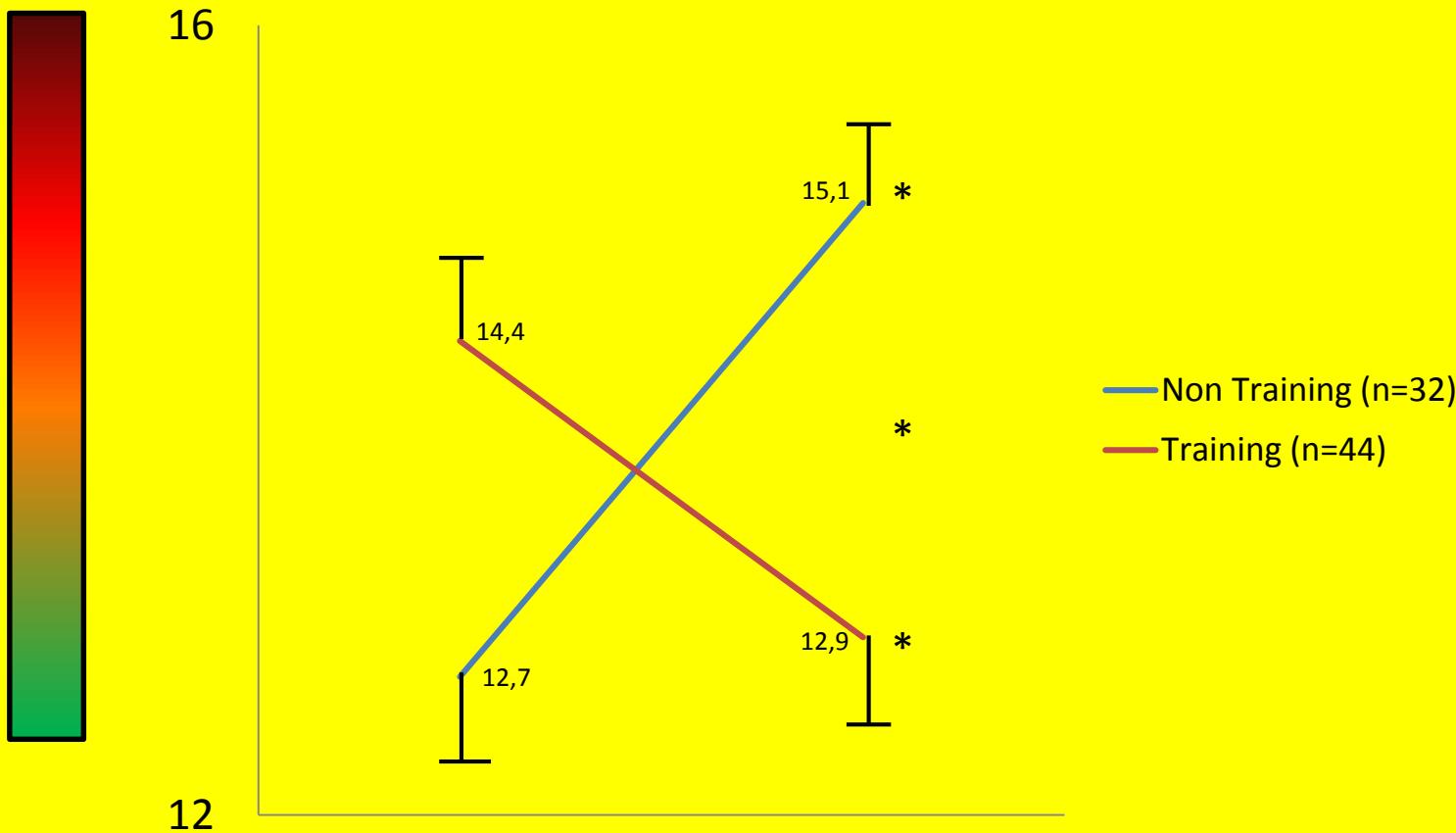
- Variazioni del tasso di perdita della sostanza grigia e della sostanza bianca corticale e ippocampale, valutato sulla base di indagini di imaging**
- Variazioni della perfusione cerebrale, valutata mediante ASL**
- Variazioni dell'attivazione cerebrale, valutata mediante fMRI (BOLD), in risposta ad un task cognitivo**

## *ADAS-Cog*

*Misura aspetti cognitivi quali memoria a breve e medio termine (rievocazione di parole, riconoscimento di parole, apprendimento delle istruzioni di un test), orientamento temporo-spatiale, linguaggio (abilità verbale, difficoltà di denominazione nel linguaggio spontaneo, comprensione del linguaggio parlato, denominazioni di oggetti, esecuzione di comandi), prassia, attenzione e concentrazione.*



# Results 3. Neuropsychological testing ADAS-Cog



Training improves neuropsychological performance, which tends to decrease over time in non-trained MCI

**Figure 1**

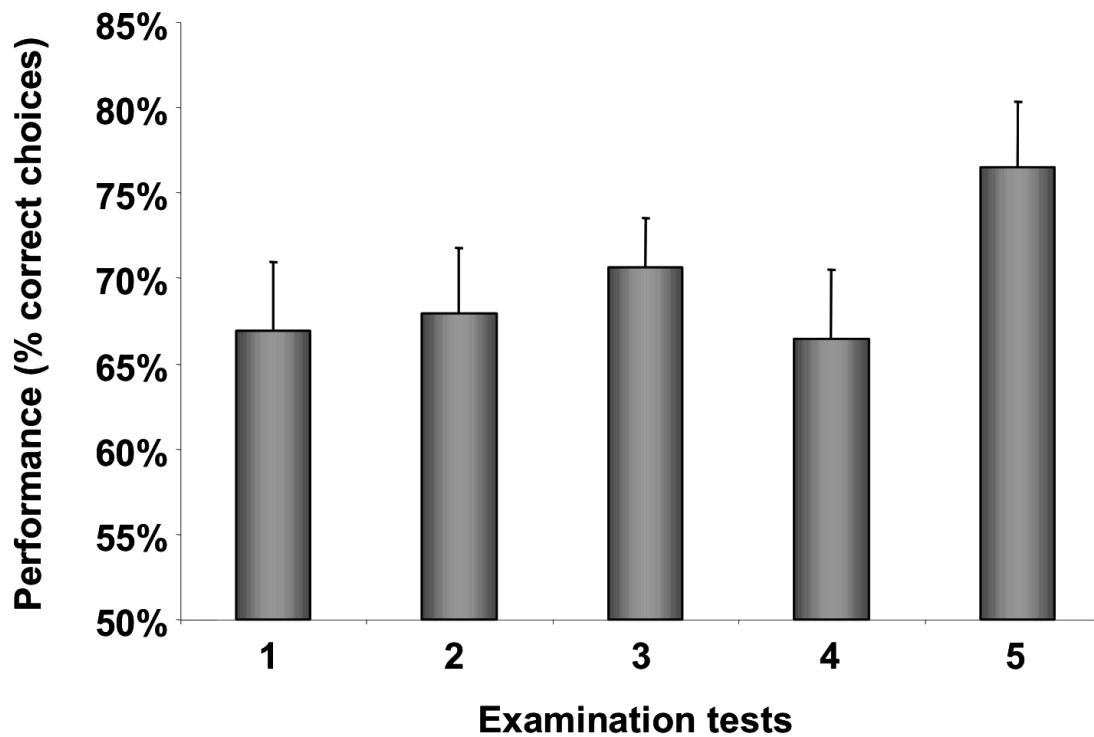
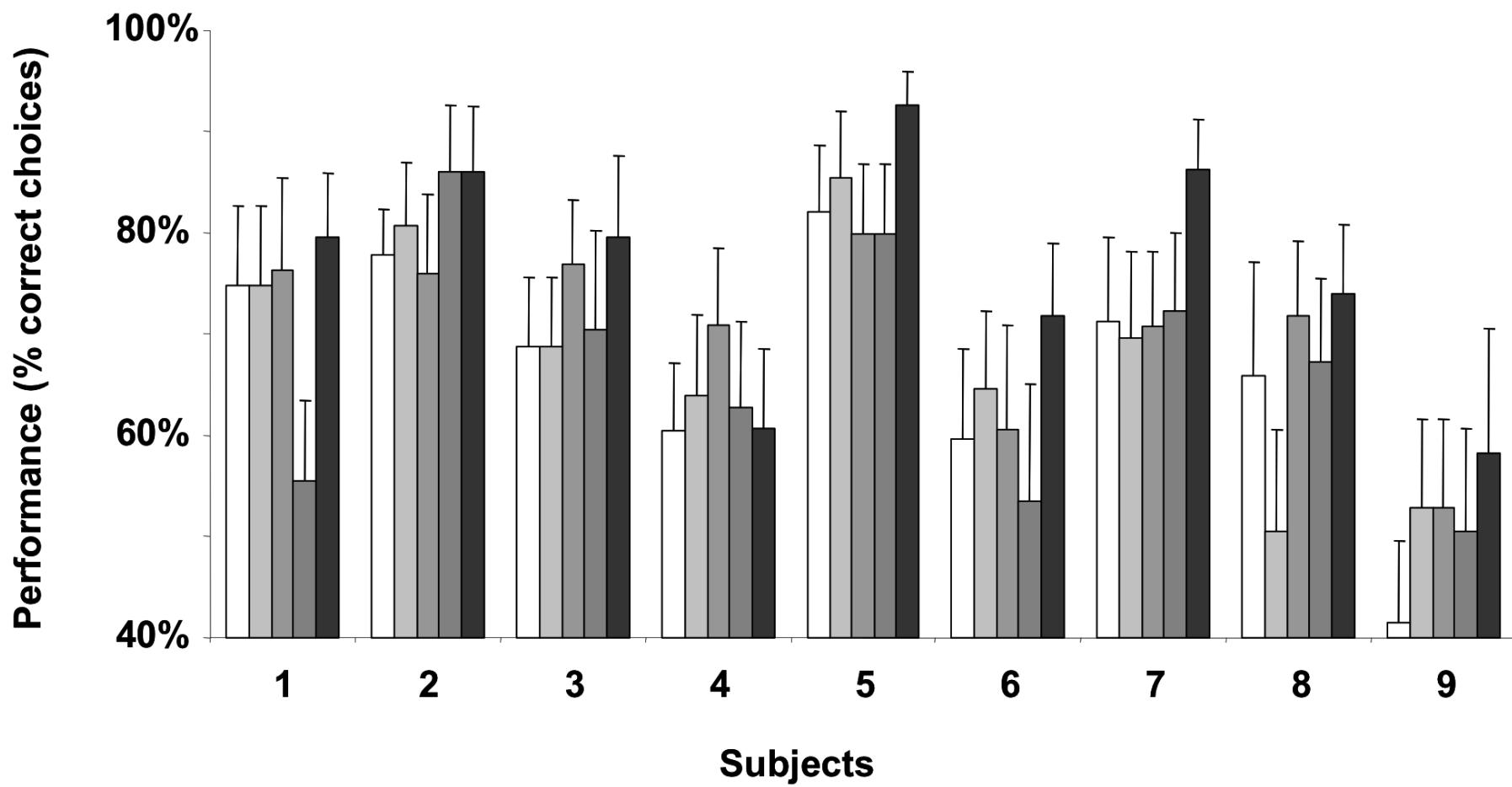
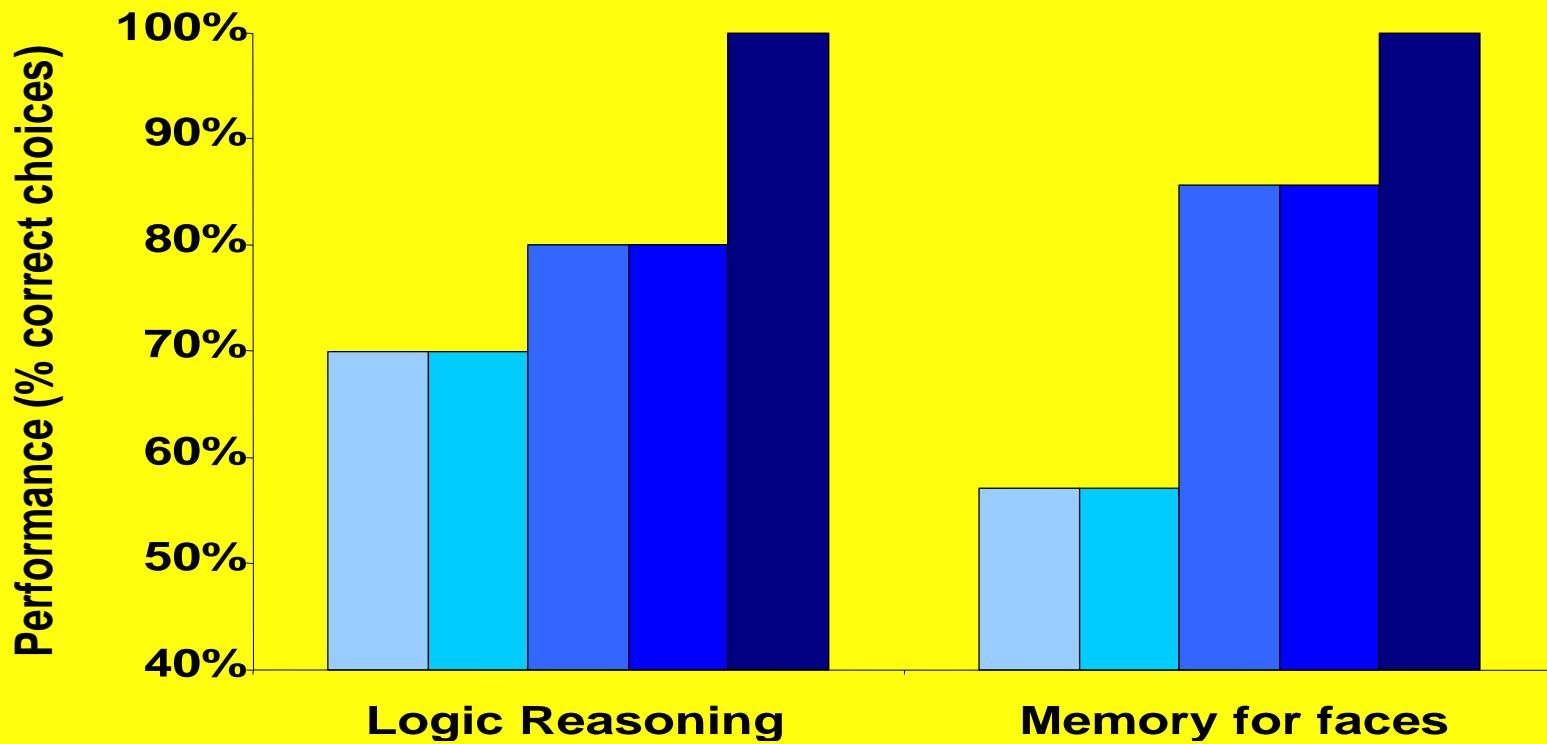


Figure 1 shows results concerning overall subject performance improvement in the 5 examination tests given during the 7 months of the training program; for each examination test tasks were focused on the following cognitive abilities: mental rotations, spatial memory, categorization, logic reasoning, memory for faces, visual memory, memory for words, acoustic attention, visual attention. For each subject, a performance score is given in terms of percent correct responses cumulated over the different tasks.

**Figure 2**



**Figure 3**

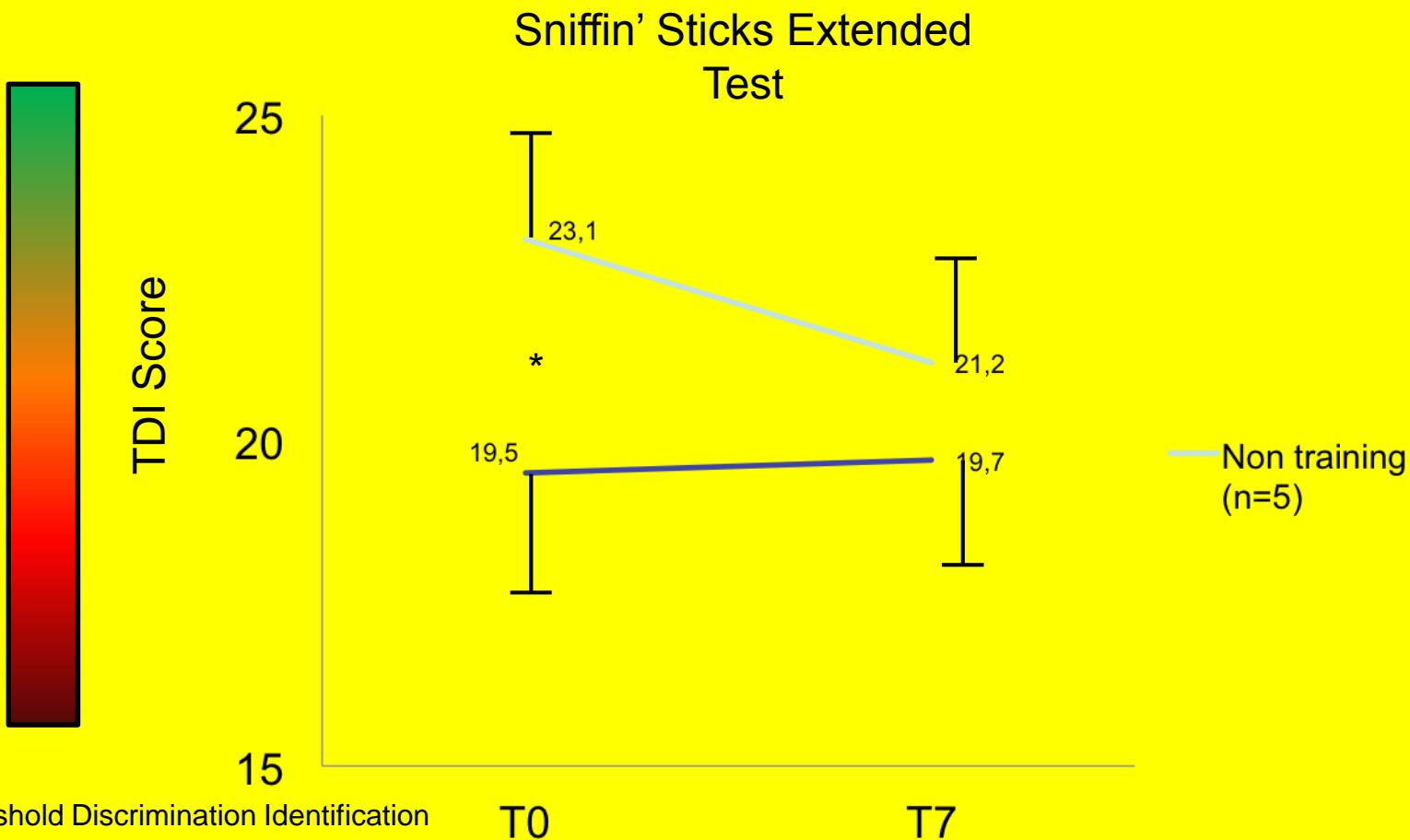




## Results 4-



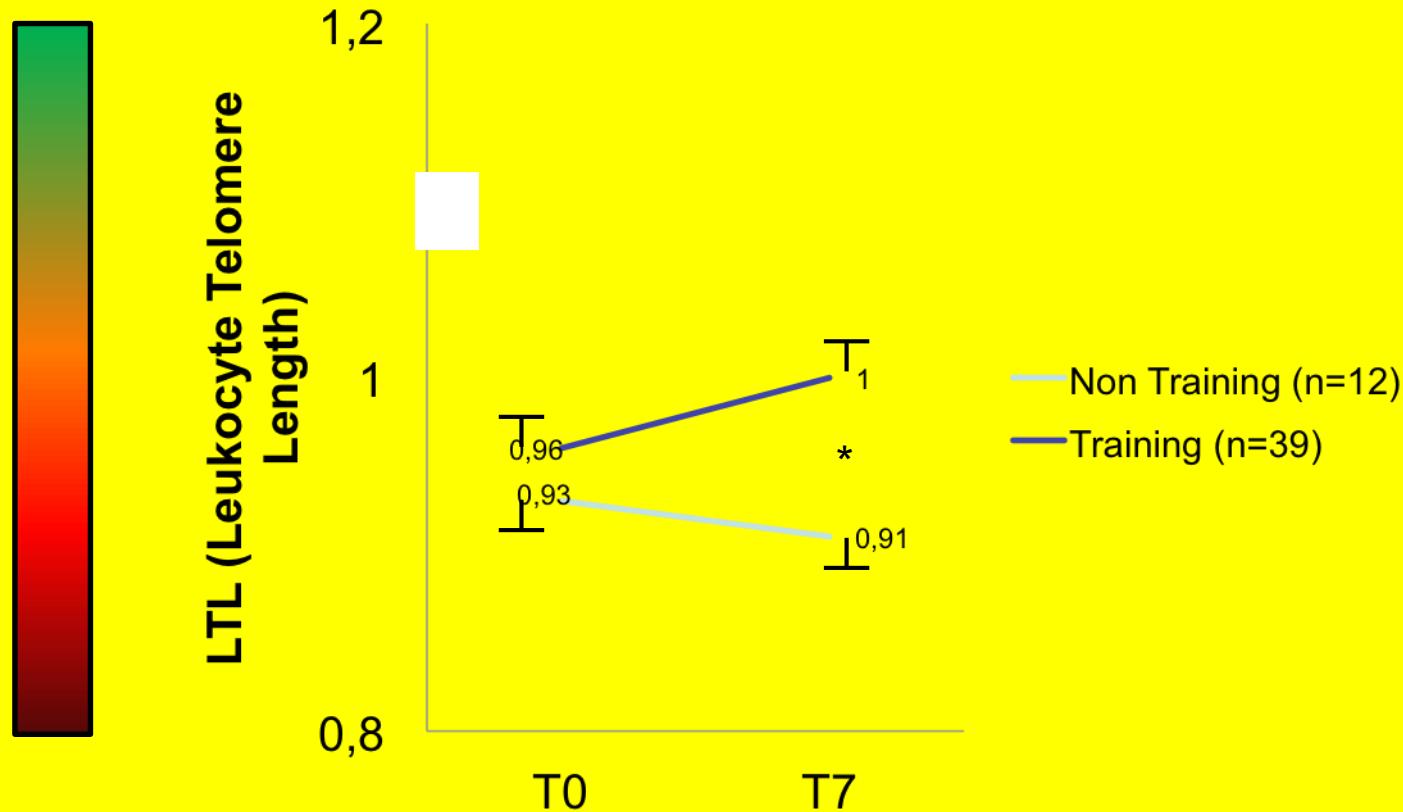
# L'odore della neurodegenerazione



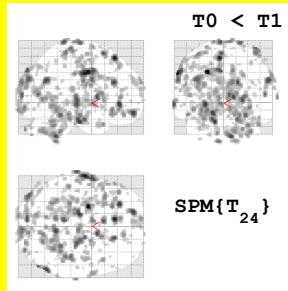
Training stops olfactory dysfunction, which tends to worsen over time in non-trained MCI



## Results 7. Mind the vessel - molecular markers

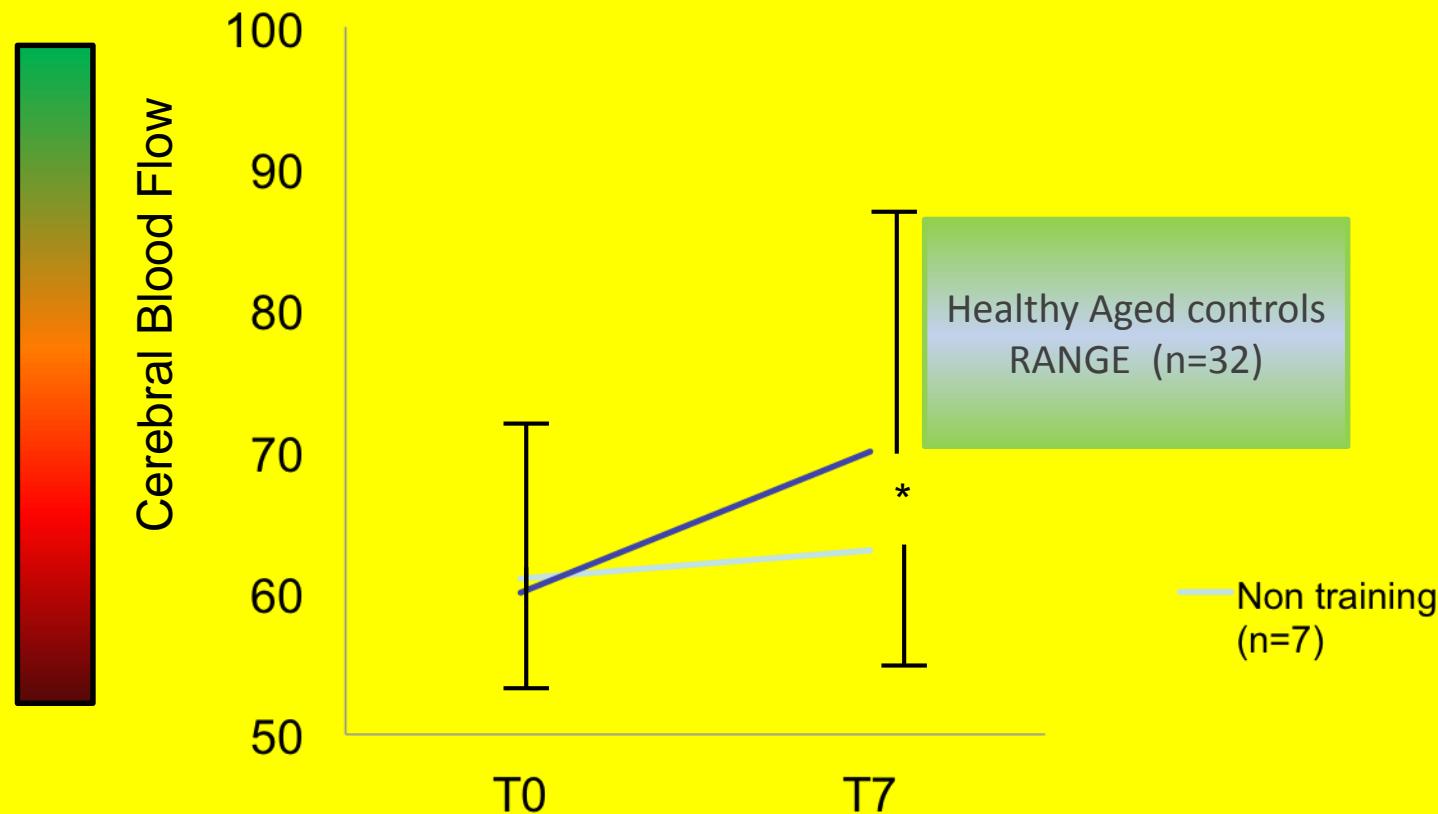


Training increases telomere length which tends to shorten (an index of vascular aging) over time in non-trained MCI



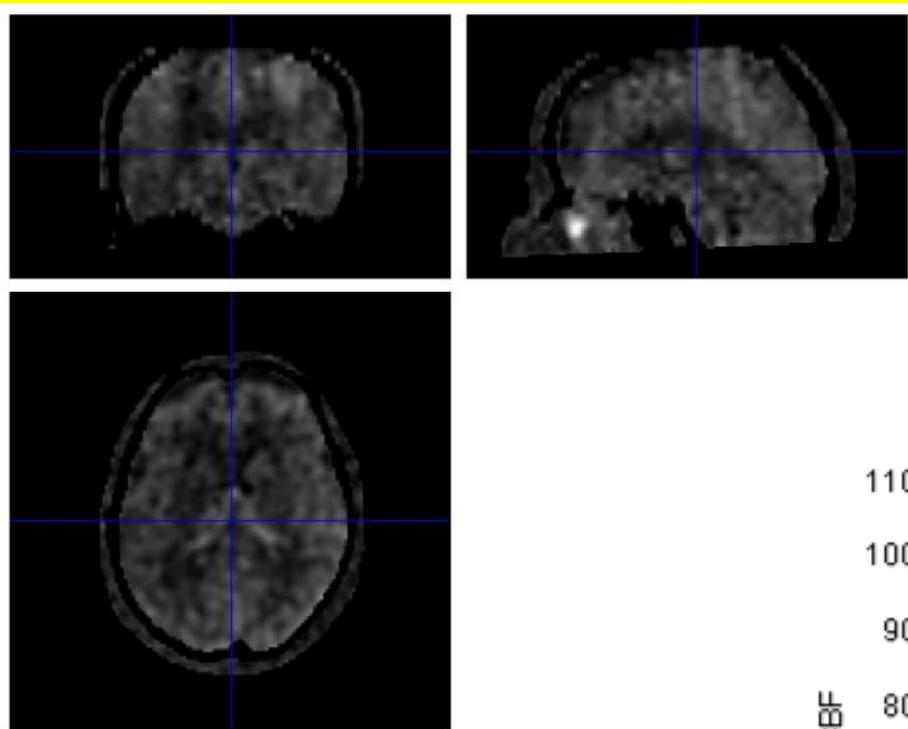
## Results 8.

### CBF in whole para-hippocampus

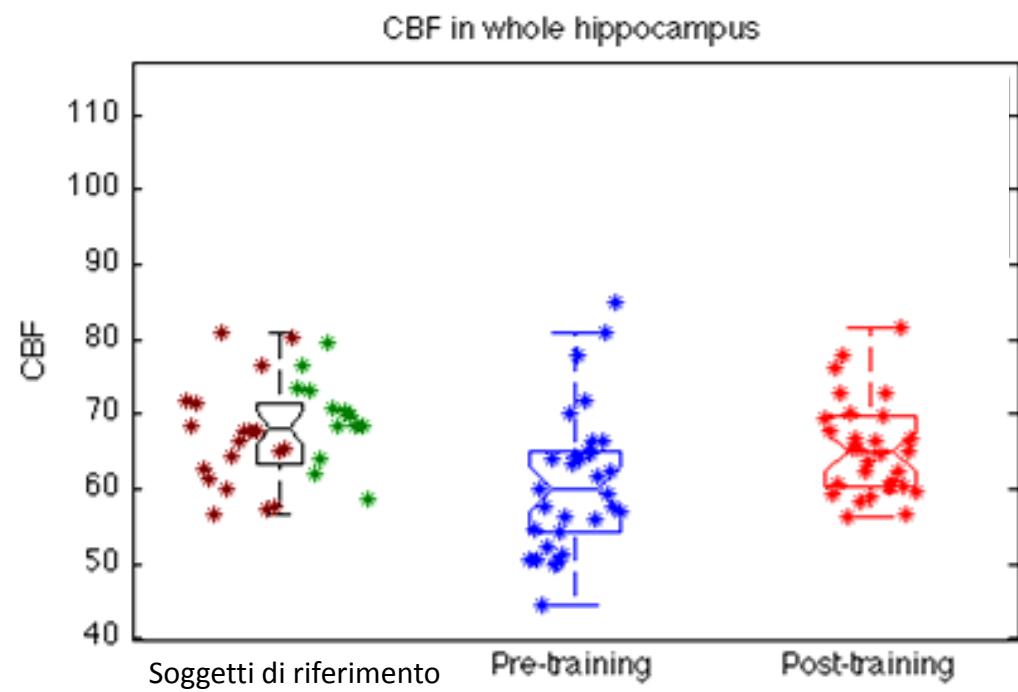


Training increases cerebral blood flow in para-hippocampal region (key to memory and learning), restoring values to normal range found in healthy aged controls

# CBF in whole hippocampus



CBF - ASL

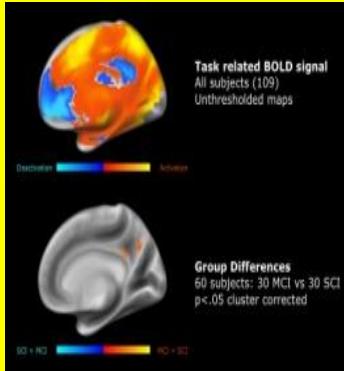


## Attivazione cerebrale



**Test di attenzione visivo-spaziale:  
stimolazione della corteccia visiva primaria, della corteccia MT, del network fronto-parietale,  
della corteccia motoria supplementare e premotoria, dei gangli basali e del talamo**

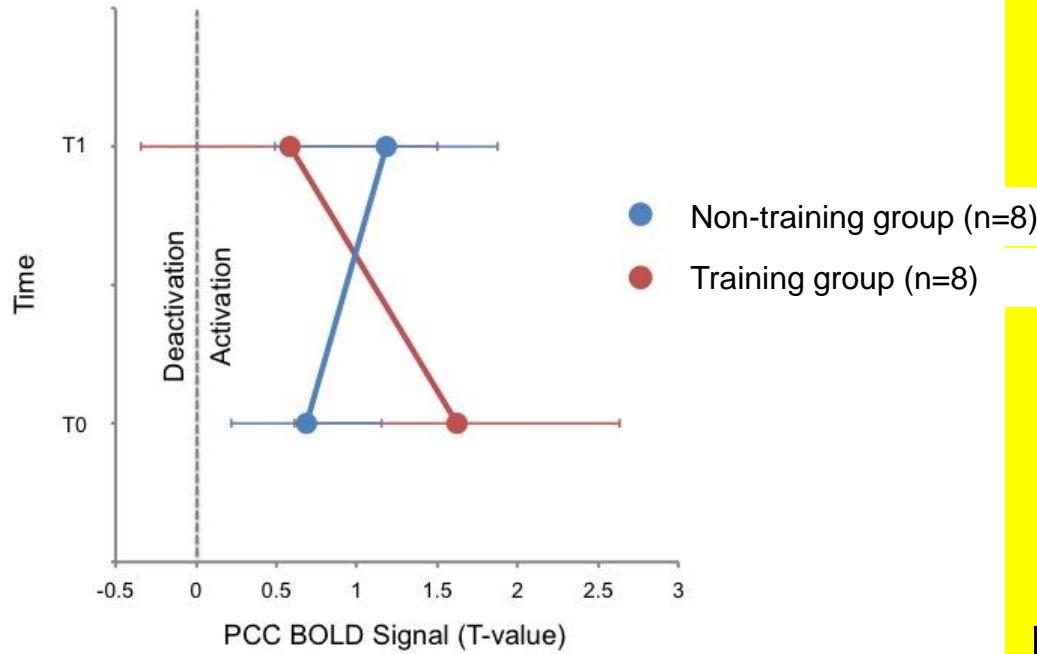
**Teoria dell'efficienza di processamento neurale:  
un miglioramento dell'efficienza di processamento neurale porta ad un decremento  
dell'estensione di attivazione cerebrale**



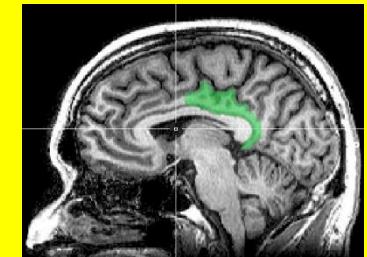
# Results 10 . fMRI- cognitive task-induced activation



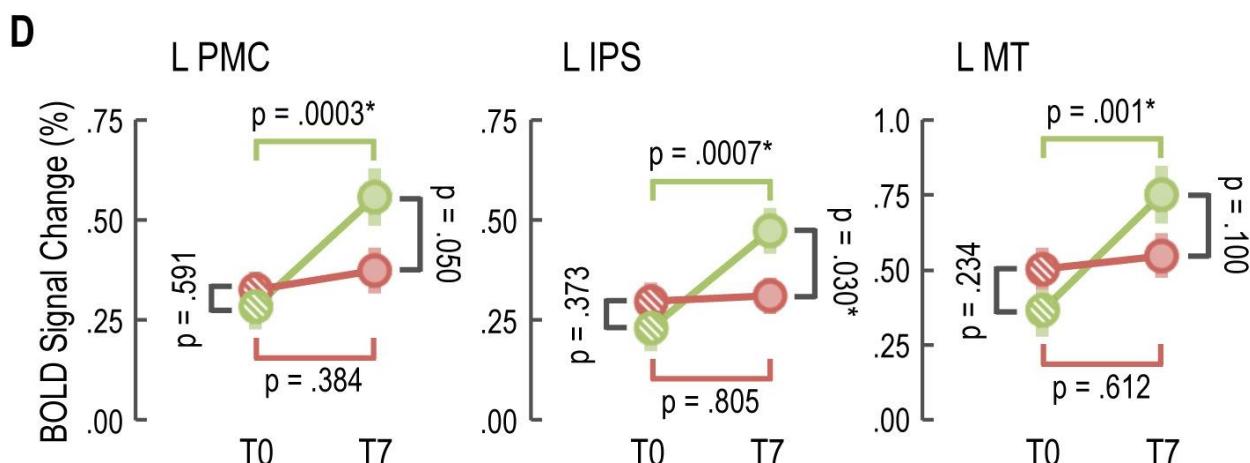
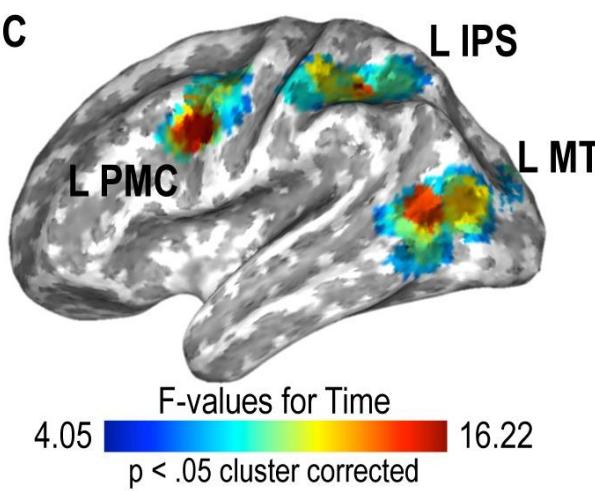
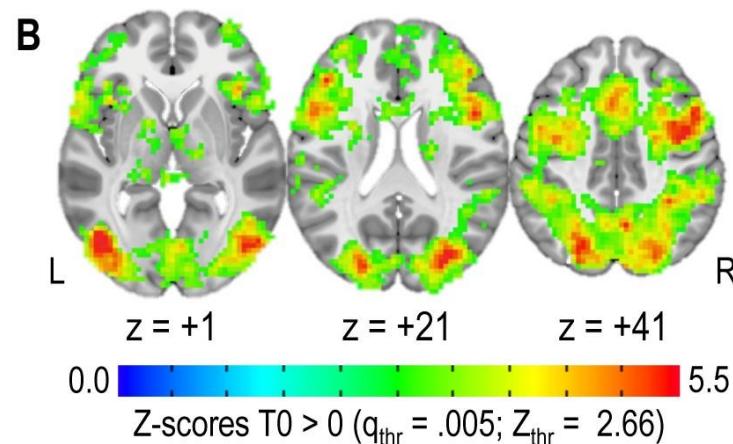
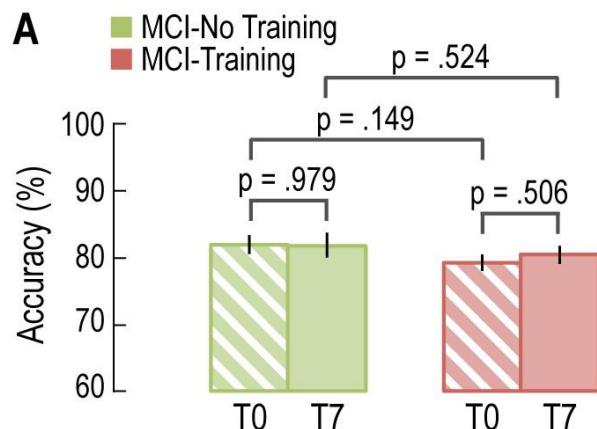
ANOVA: Group\*Time Interaction



Training restores beneficial task-induced deactivation  
posterior cingulate cortex, which tends to be overactivated  
over time also in non-trained MCI



# Attivazione cerebrale



**L PMC:** left premotor cortex  
**L L IPS:** left intraparietal sulcus  
**L MT:** Left middle temporal gyrus

In MCI, a 7-month physical-cognitive environmental enrichment program versus standard therapy:

Reduces clinical progression to dementia

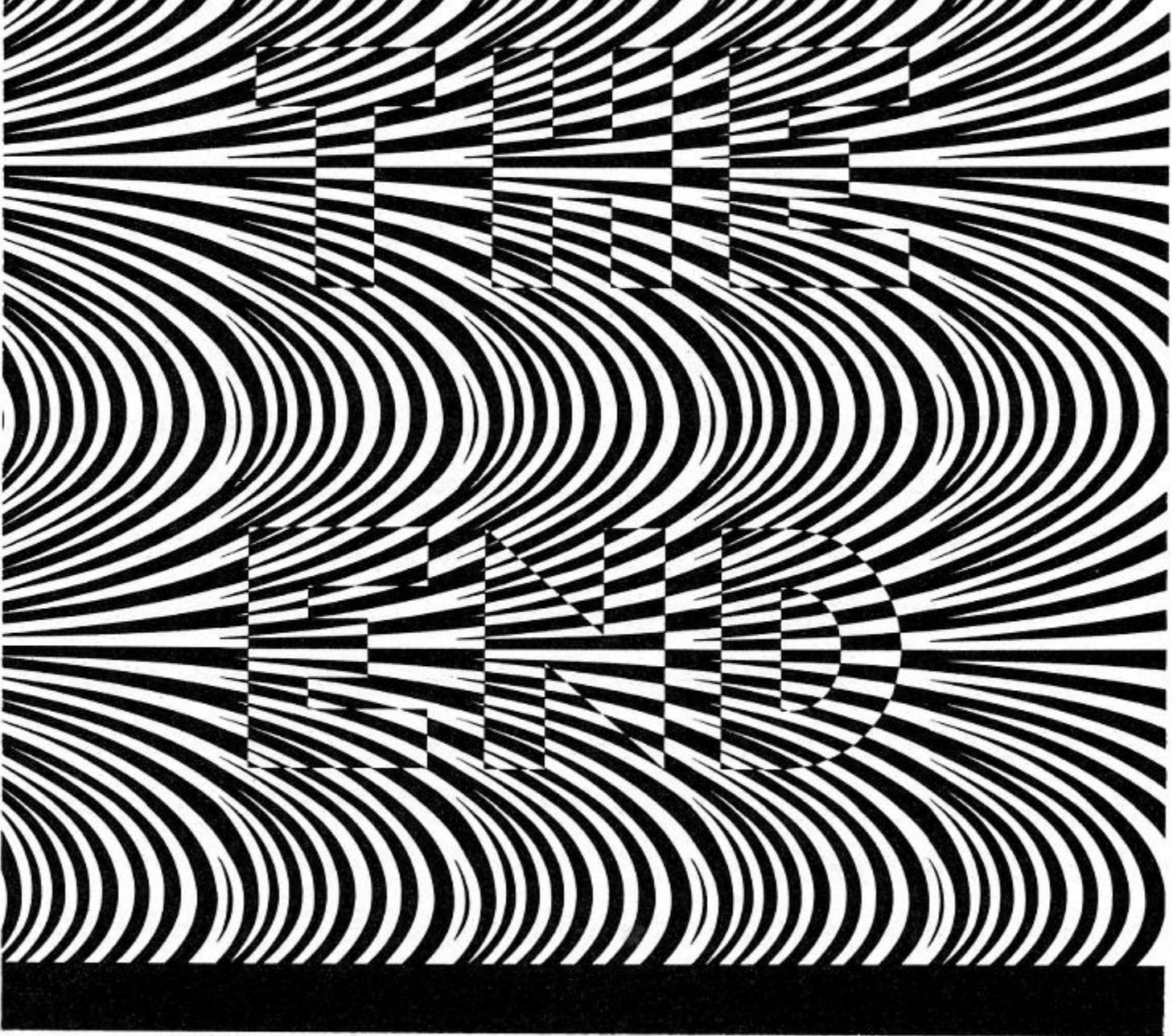
Improves cognitive performance

Improves cerebral perfusion, particularly in the hippocampus

Training telomere length

Reduces olfactory dysfunction

Improves systemic endothelial function



## Conclusioni

- **Un intervento non farmacologico, basato sulla combinazione di esercizio fisico e stimolazione cognitiva in un contesto sociale, migliora lo stato cognitivo e marker di funzionalità cerebrale in soggetti anziani MCI**
- **L'effetto riscontrato, anche se piccolo, può portare a benefici di grande rilevanza in termini di salute pubblica**

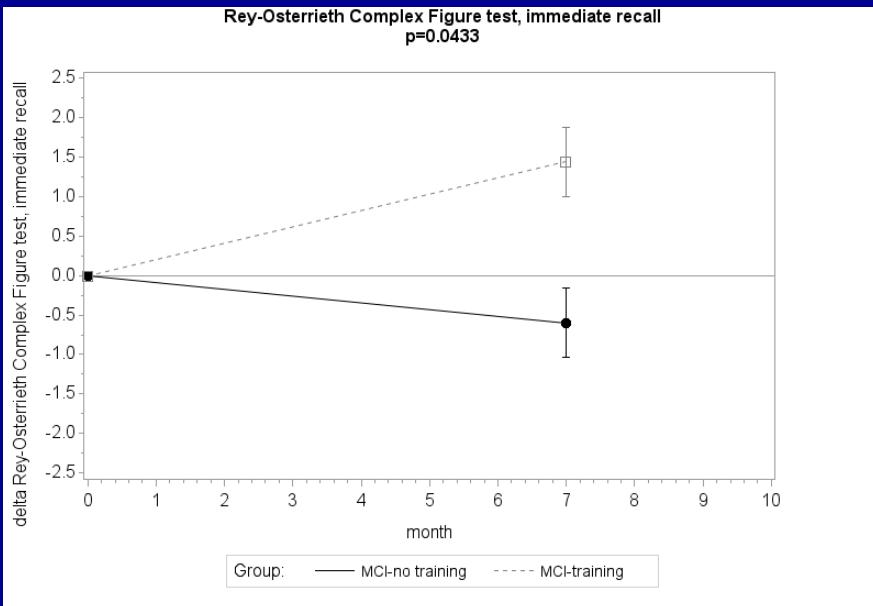
## Caratteristiche baseline dei soggetti arruolati

	Subjects with available information	All	Intervention Group MCI-training (n=55)	Control Group MCI-no training (n=58)	p-value
<b>Demographic characteristics</b>					
National Research Council of Italy	Alessandro Sale	113	74.5±4.6	74.0±4.8	74.9±4.4
					0.3356

# Declino cognitivo

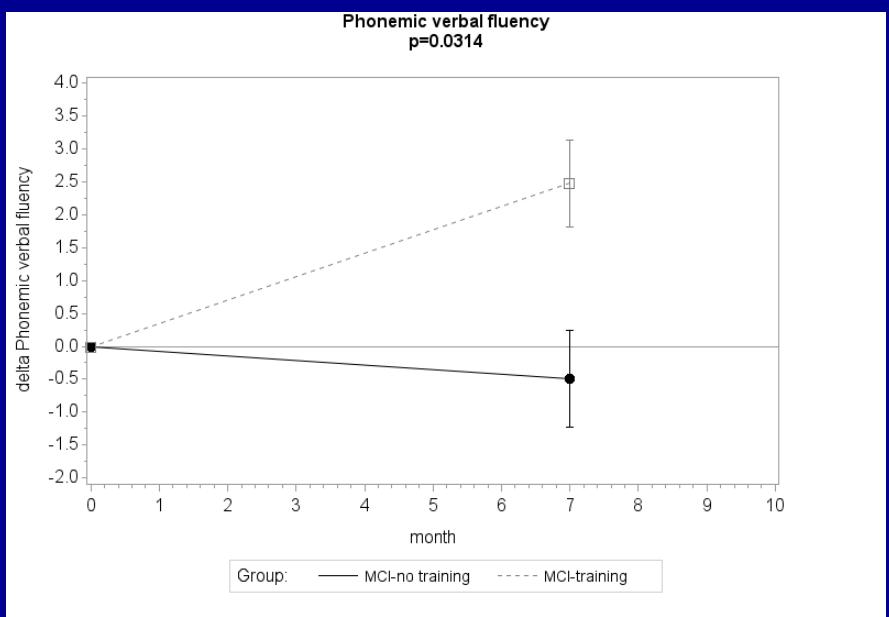
## Abilità visuospatiali, memoria, attenzione

Rey-Osterrieth Complex Figure test, immediate recall  
 $p=0.0433$

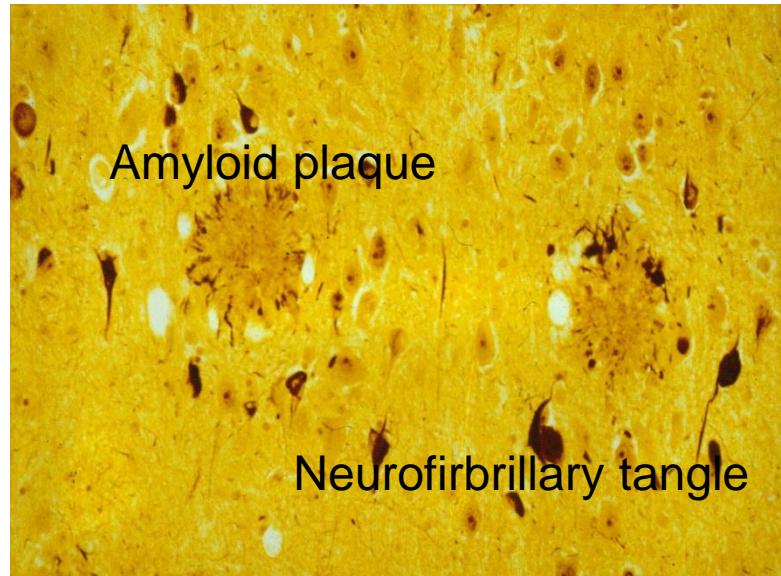


## Abilità fonemico-semantiche

Phonemic verbal fluency  
 $p=0.0314$

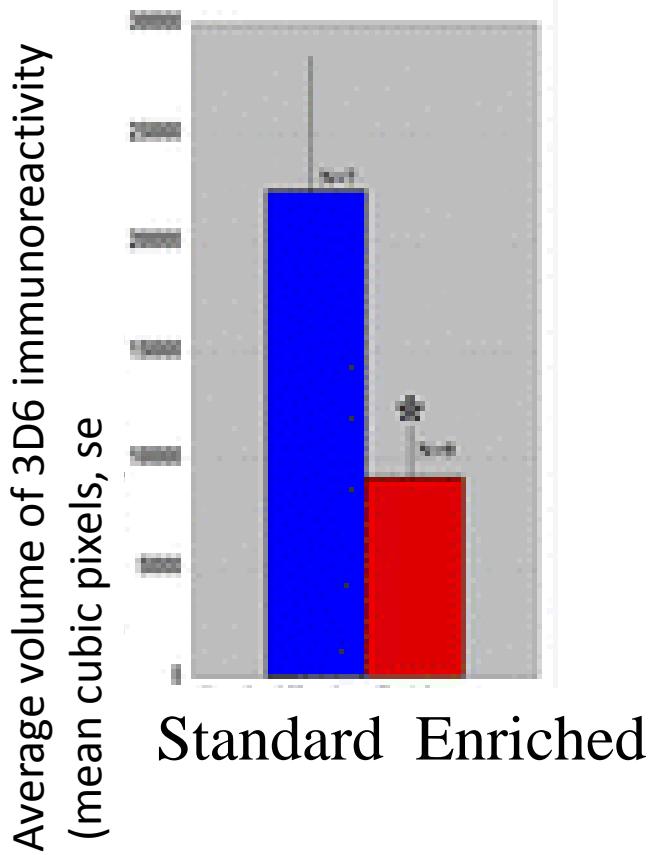


# Alzheimer's disease



“Extensive research over the past 20 years has provided important insights on the nature of Alzheimer’s disease and cognitive decline and the magnitude of the problem. ....Currently, firm conclusions cannot be drawn about the association of any modifiable risk factor with cognitive decline or Alzheimer’s disease..... Evidence is insufficient to support the use of pharmaceutical agents or dietary supplements to prevent cognitive decline or Alzheimer’s disease”. *NIH Consensus statement 2010*

# EE in models APP (FAD)



Reduced Amyloid Deposition in the Hippocampus and Cortex of Enriched versus Standard Housing Mice

Quantitative analysis of volume of amyloid burden in brains of standard housing and enriched mice. Volume is in arbitrary units (mean cubic pixels  $\pm$  SE, ANOVA,  $p \leq 0.0374$ ).

Maschi, 1 mese, AA per 1 mese a 3 h + 4 mesi full, (c3H/heJ x C57BL/6JF3)

Lazarov et al., 2005

# Infrastructure – TtB-land

- Reception



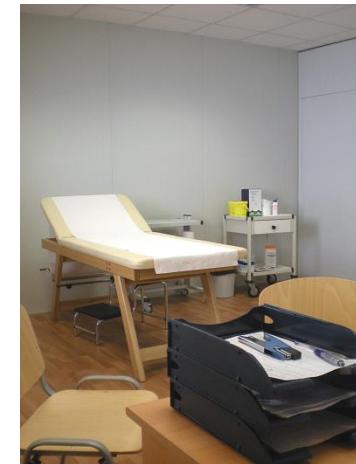
- Gym

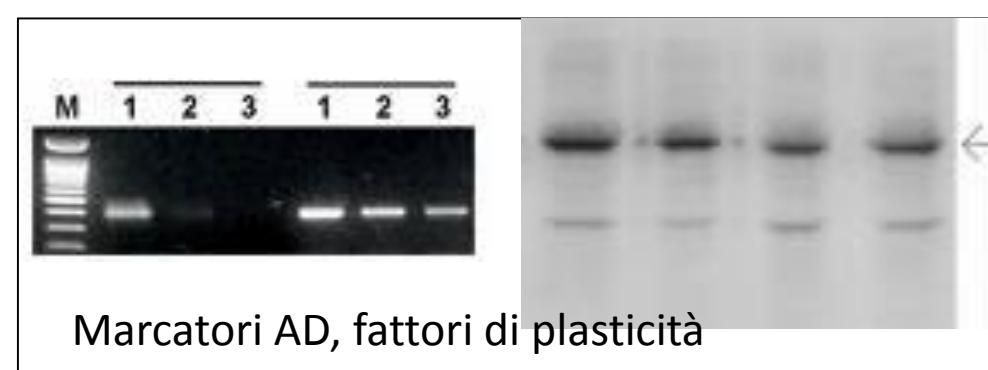
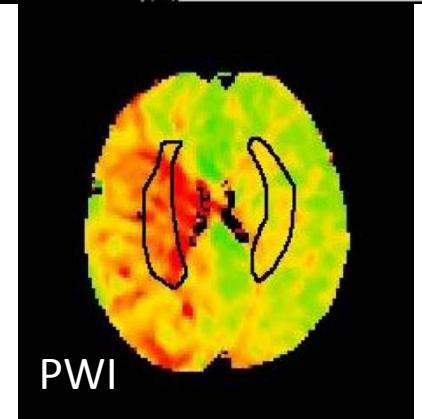
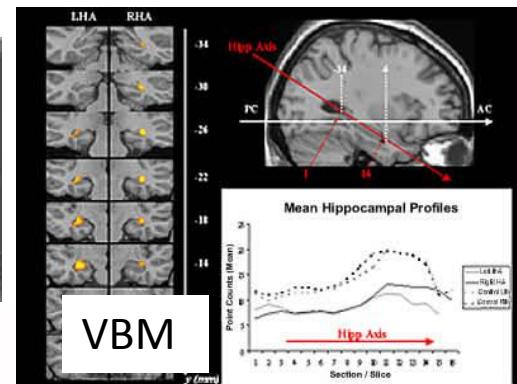
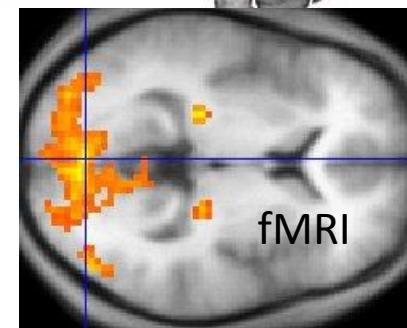
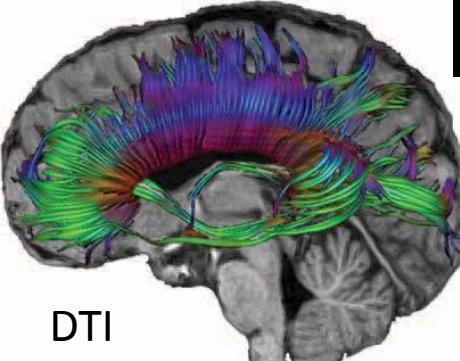
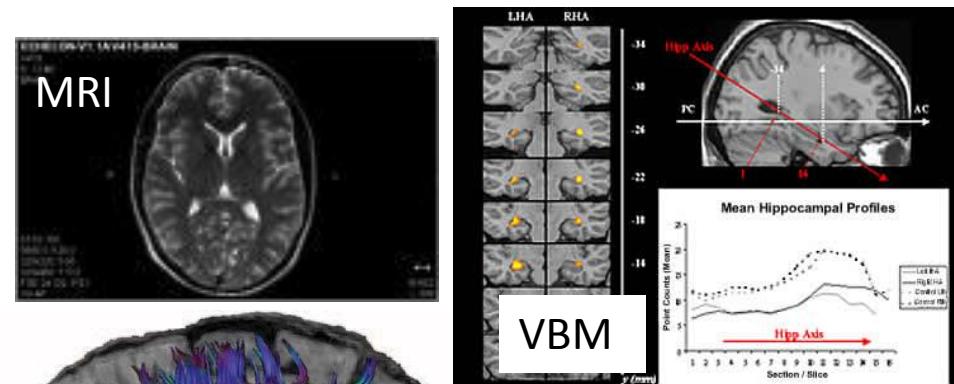


- Music



- Testing

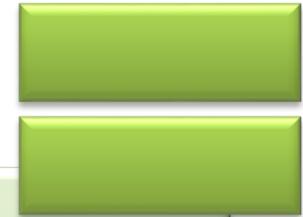






# Baseline characteristics

Variable	MCI –	MCI – training	P value
	non training (n=38)	(n=60)	
<b>Men (%)</b>	55	52	0.73
<b>Age (years)</b>	76±5	74±5	0.08
<b>Active smokers (%)</b>	13	5	0.19
<b>Family history CV disease (%)</b>	26	19	0.37
<b>Hypertension (%)</b>	60	48	0.21
<b>Diabetes (%)</b>	11	15	0.50
<b>Dyslipidemia (%)</b>	60	53	0.44
<b>Previous CV events (%)</b>	26	12	0.07
<b>Statins (%)</b>	47	15	<0.001
<b>Antithrombotic drugs (%)</b>	46	34	0.24
<b>Antihypertensive drugs (%)</b>	57	46	0.29
<b>Systolic BP (mmHg)</b>	142±20	140±15	0.44
<b>Diastolic BP (mmHg)</b>	72±10	73±8	0.52
<b>Pulse pressure (mmHg)</b>	70±19	67±13	0.74
<b>Heart rate (bpm)</b>	66±13	64±11	0.44
<b>BMI (kg/mq)</b>	27±4	27±4	0.50
<b>Waist circumference (cm)</b>	97±12	97±10	0.89



**Short term verbal and non verbal memory**

**Retrospective verbal memory**

**Executive functions (Access to the lexicon)**

**Neuropsychiatric disturbances**

**Global cognitive status**

**Retrospective non verbal memory, Attention, Visuo-spatial abilities, Non Verbal Intelligence, Constructional praxis**

**Instrumental activities of daily living**

**Mnemonic Usage**

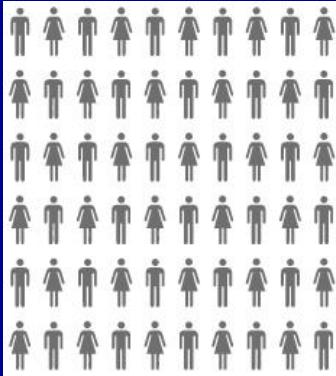
Medicare and Medicaid  
are expected to pay



in 2014 for health care,  
long-term care and hospice  
**for people with Alzheimer's**  
**and other dementias.**

*Da AD association Facts and Figures report 2014*

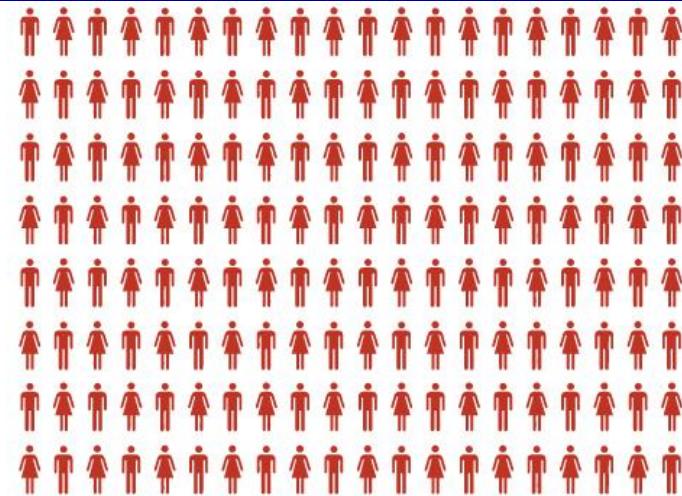
## In Italia



1.200.000 persone con  
patologie neurologiche nel  
**2015**



1.500.000 persone con  
patologie neurologiche nel  
**2021**



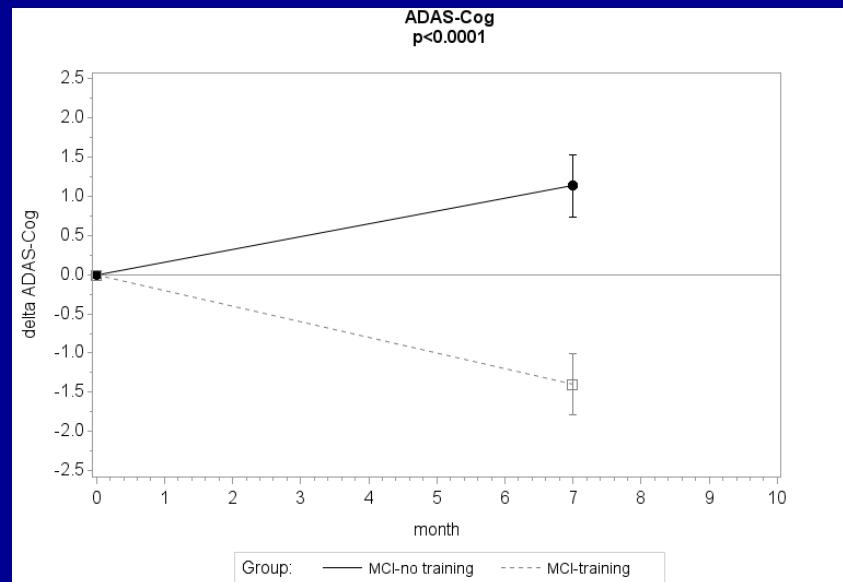
2.300.000 persone con  
patologie neurologiche nel  
**2051**

# Declino cognitivo

## ADAS-Cog

**Misura aspetti cognitivi quali memoria a breve e medio termine (rievocazione di parole, riconoscimento di parole, apprendimento delle istruzioni di un test), orientamento temporospaziale, linguaggio (abilità verbale, difficoltà di denominazione nel linguaggio spontaneo, comprensione del linguaggio parlato, denominazioni di oggetti, esecuzione di comandi), prassia, attenzione e concentrazione.**

**Il punteggio può oscillare da 0 (performance perfetta) a 75 (deficit grave in tutte le aree esplorate).**



Variazione ADAS-Cog training : -1.40

Variazione ADAS-Cog no training: + 1,15

# **Train the brain: studio clinico e sperimentale dell'efficacia di un intervento di training cognitivo e fisico nella demenza**

---

**Partner, centri partecipanti:**

**Istituto di Neuroscienze del CNR, Consiglio Nazionale delle Ricerche ( CNR )**

**Istituto di Fisiologia Clinica del CNR, Consiglio Nazionale delle Ricerche ( CNR )**

**Dipartimento di Neuroscienze, Clinica Neurologica, Università di Pisa**

**Dipartimento di Medicina Interna, Università di Pisa**

**IRCCS Fondazione "Stella Maris"**

**Dipartimento di patologia chirurgica, medica, molecolare e dell'area critica, UniPI**

**Scuola Superiore Sant'Anna, Pisa**

**Ente finanziatore:**

**Fondazione Pisa**

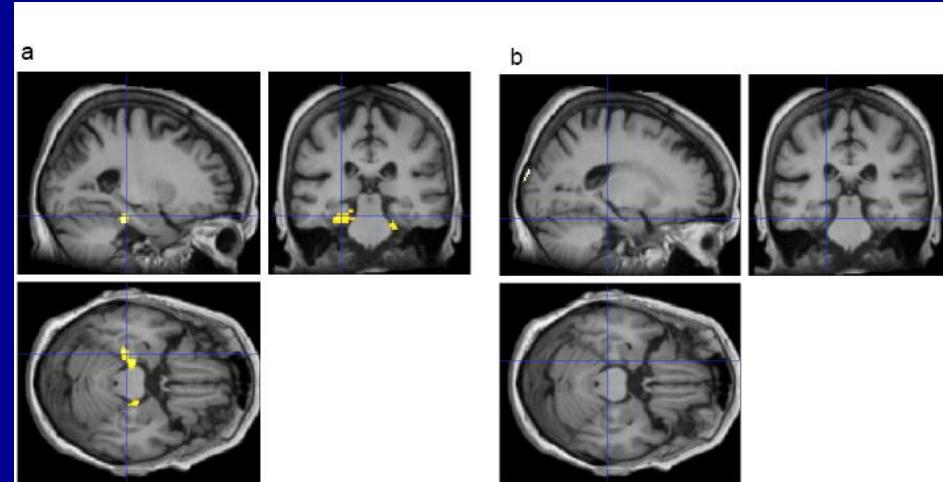
# Flusso ematico cerebrale

Arterial Spin Labeling (ASL)

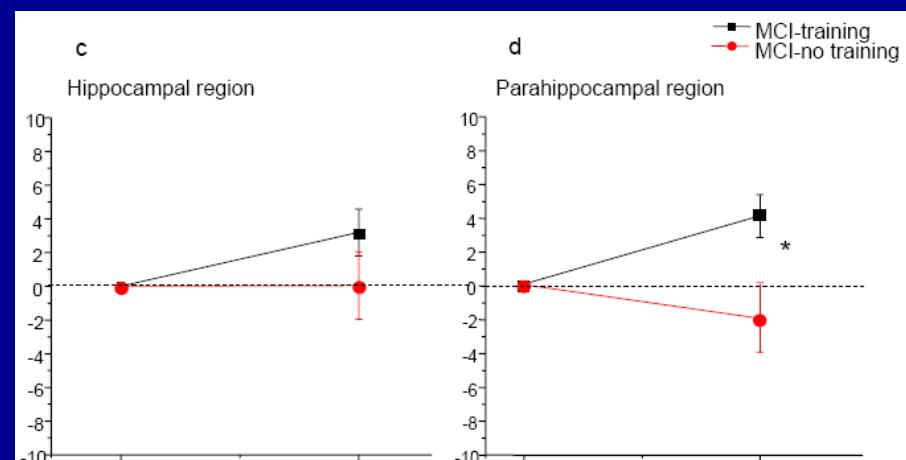


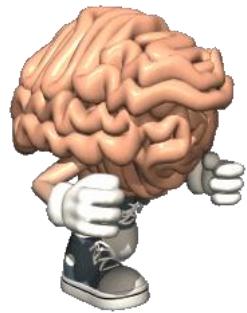
Misura quantitativa del flusso ematico cerebrale.

La tecnica consiste nel marcare magneticamente l'afflusso prossimale di sangue affluente ad una determinata area di tessuto, si ha cioè una misura di perfusione.

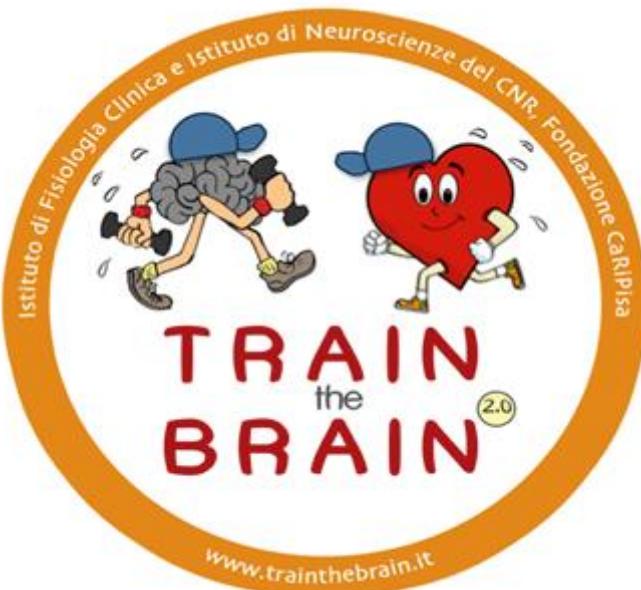


N.B.:  
**nessuna variazione  
nel tasso di riduzione del volume  
ippocampale e paraippocampale  
(- 0,6 % in entrambi i gruppi)**





# Train the Brain Study



## **Verso una ‘farmacoterapia endogena’**

*Application of paradigms akin to EE can open the way for a new era of endogenous pharmacotherapy, whereby stimulation of key molecular pathways involved in neural plasticity is not necessarily obtained by external administration of active substances, but using the potential of noninvasive strategies of environmental stimulation to enhance the spontaneous reparative potential held by the brain.*

- L'arricchimento ambientale e l'esercizio fisico nell'animale adulto e anziano:
  - Aumentano l'espressione di fattori neuroprotettivi (ad es., fattori neurotrofici)
  - Controllano l'espressione di fattori cellulari e molecolari cruciali per la plasticità corticale e per la formazione di tracce stabili di memoria (ad es, la trascrizione genica, l'inibizione intracorticale, fattori neurotrofici)
  - Aumentano la neurogenesi ippocampale