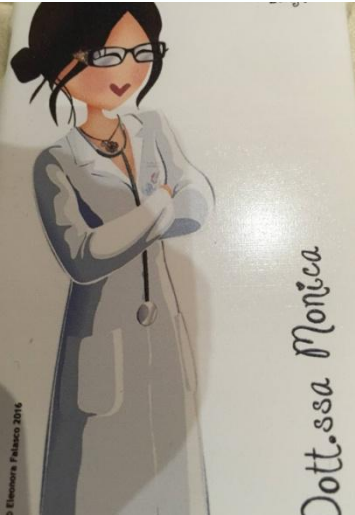




«OLI IN HERPES SIMPLEX
la malattia di ALZHEIMER»

20 aprile 2026

Dott.ssa Monica Greco



GUNA (dr Matteo Guadagnini)

È

RIATTIVAZIONE VIRALE E CLINICA

	Astenia
	Febbricola
	Cefalea
	eruzioni cutanee
	Parestesie
	Aftosi
	polimialgie poliartralgie
	disturbi motori
	alterazioni dell'umore



Molti studi clinici confermano che l'argomento della riattivazione virale non è ancora del tutto chiaro sia nella sua patogenesi, sia nelle sue correlazioni e manifestazioni cliniche

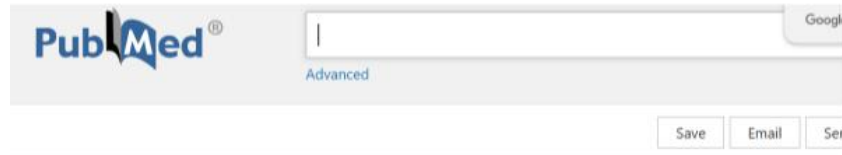
Bibliografia Internazionale (maggio 2014)

- Viral reactivation 6800 voci bibliografiche
- EBV reactivation 923 voci bibliografiche
- HSV reactivation 4951 voci bibliografiche
- VZV reactivation 785 voci bibliografiche
- CMV reactivation 1283 voci bibliografiche



HERPES ZOSTER e COVID

MOLTI ZOSTER sono stati riattivati dal COVID



> J Eur Acad Dermatol Venereol. 2022 Jan;36(1):e6-e9. doi: 10.1111/jdv.17646. Epub 2021 Oct 5.

Varicella-zoster and herpes simplex virus reactivation post-COVID-19 vaccination: a review of 40 cases in an International Dermatology Registry

R A Fathy ¹, D E McMahon ², C Lee ³, G C Chamberlin ⁴, M Rosenbach ¹, J B Lipoff ¹, A Tyagi ⁴, S R Desai ^{5,6}, L E French ^{7,8}, H W Lim ⁹, B H Thiers ¹⁰, G J Hruza ¹¹, M Fassett ¹², L P Fox ¹², H L Greenberg ¹³, K Blumenthal ², E E Freeman ^{2,4}

Affiliations + expand

PMID: 34487581 PMCID: PMC8656951 DOI: 10.1111/jdv.17646

No abstract available

MOLTI ZOSTER sono stati riattivati dal COVID



> Eur J Intern Med. 2022 Oct;104:73-79. doi: 10.1016/j.ijim.2022.07.022. Epub 2022 Aug 1,

Varicella-Zoster virus reactivation following severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 vaccination or infection: New insights

Raquel Martinez-Reviejo ¹, Sofia Tejada ¹, Ganiyat A R Adebajo ², Camilla Chello ², Miriam C Machado ³, Francesca R Parisella ⁴, Magda Campins ⁵, Antonella Tammaro ², Jordi Rello ⁶

Affiliations + expand

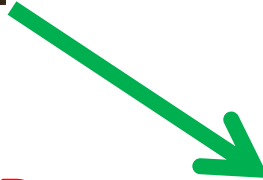
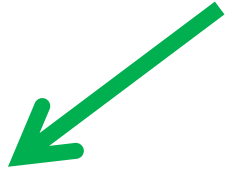
PMID: 35931613 PMID: PMC9340059 DOI: 10.1016/j.ijim.2022.07.022



MALATTIA DI ALZHEIMER



La radice miasmatica



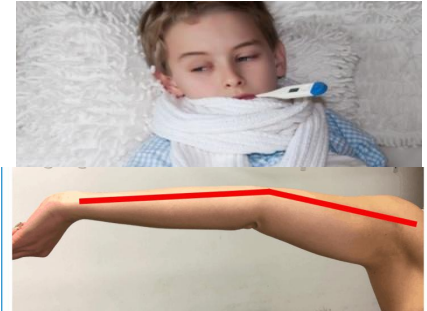
PSORA = IPO



SICOSI = IPER



LUE = DIS

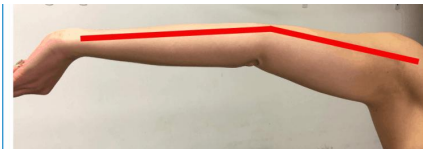




La radice miasmatica



LUE = DIS



Dati STATISTICI

Nel 1979 = 0,2 persone ogni 100.000

Nel 2006 = 20 persone ogni 100.000

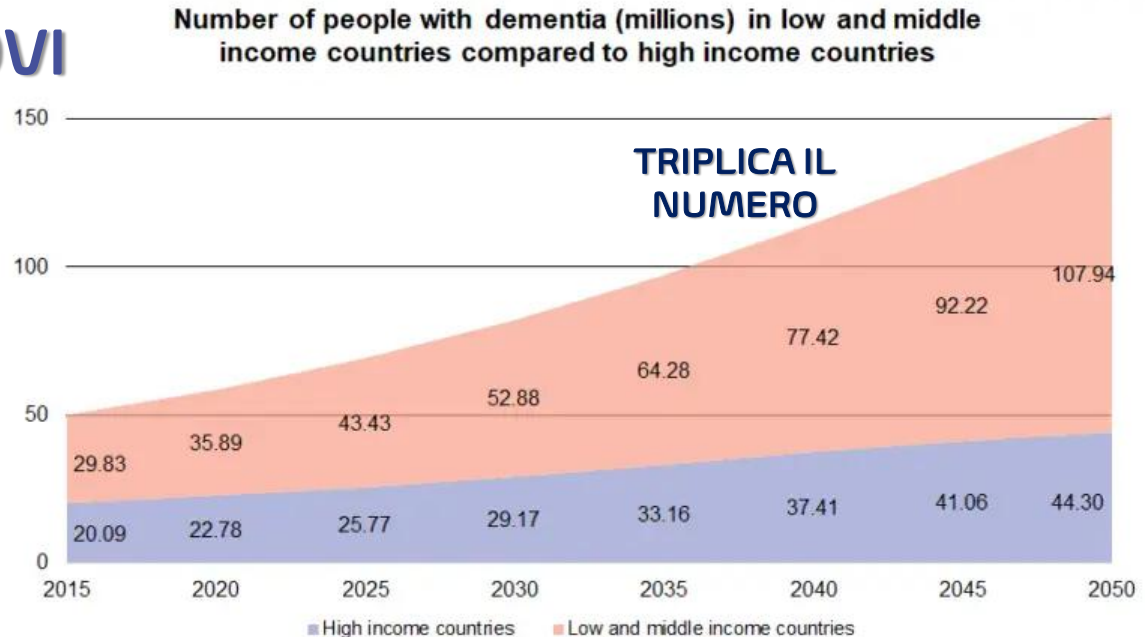
La predisposizione genetica influenza il 5% dei casi



Secondo l'OMS i casi di demenza e Alzheimer previsti triplicheranno da 50 milioni a 152 milioni entro il 2050

In Italia sono oltre 1 milione e 200 mila

7,7 MILIONI DI NUOVI CASI ALL'ANNO (1 OGNI 3-4 SECONDI)



LA MEMORIA

Le informazioni che giungono alle diverse aree del cervello

- **Visive**
- **Acustiche**
- **Tattili**
- **Gustative**
- **Olfattive**

Sono tessere di 1 puzzle che devono essere riunite, ordinate e orchestrate dall'ippocampo

Questa struttura anatomica è considerato l'arbitro dei ricordi

Struttura nervosa necessaria per

- **ricreare la scena totale**
- **Integrare le informazioni e le sensazioni**
- **Far rivivere gli eventi**

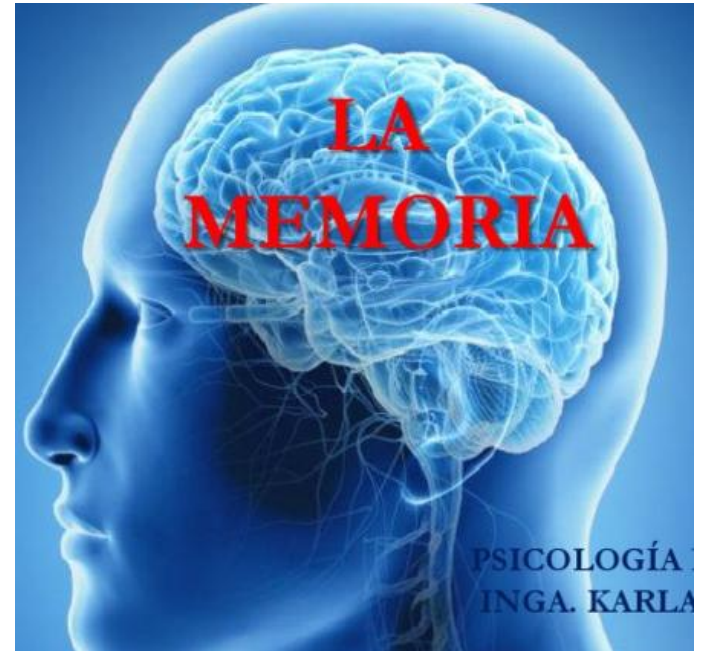


ippocampo

È l'area del cervello che si attiva per:

- Ricordare il passato
- Immaginare il futuro

Nella malattia di Alzheimer è una delle prime strutture a essere danneggiata



COSA SUCCEDDE AL CERVELLO NELLA MALATTIA DI ALZHEIMER

Immaginiamo il CERVELLO come una grande città luminosa in cui:

- Le strade sono i neuroni
- Le auto sono i pensieri
- I ponti sono le connessioni tra i ricordi

Nell'Alzheimer lentamente

- **Alcune strade iniziano a rovinarsi**
- **I ponti diventano fragili**
- **Il traffico (i pensieri) si blocca**

Come se nella città scendesse una nebbia progressiva



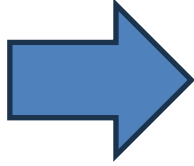
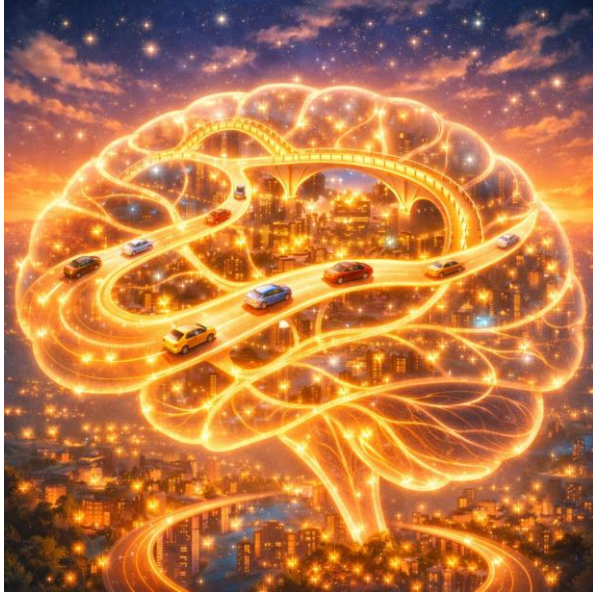
Sintomi e segni

- Inizialmente la persona può dimenticare sistematicamente dove mette le chiavi
- Deficit di memoria a breve termine
- Anomie (fatica a trovare le parole)
- Dismomie (dice parole diverse)
- Non riconosce luoghi o persone
- Dimentica il gas acceso
- Fa difficoltà a prendere decisioni
- Fa discorsi ripetitivi
- Ha difficoltà a portare a termini compiti complessi
- Ritiro sociale

Non è una perdita improvvisa, ma un lento allontanarsi dalla propria mappa interna



COSA SUCCEDDE AL CERVELLO NELLA MALATTIA DI ALZHEIMER





Perché SI CHIAMA ALZHEIMER?

ALZHEIMER

**PRENDE IL NOME DA ALOIS ALZHEIMER
MEDICO CHE PER PRIMO OSSERVO' NEL 1906 LA
MALATTIA STUDIANDO IL CERVELLO DI UNA
PAZIENTE CON QUEI SINTOMI**

VIDE 2 COSE IMPORTANTI:

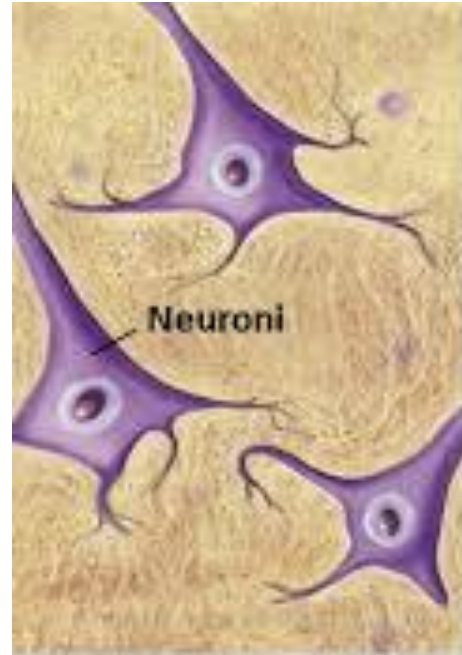
- **Accumuli anomali (PLACCHE)**
- **Alterazioni interne ai NEURONI**



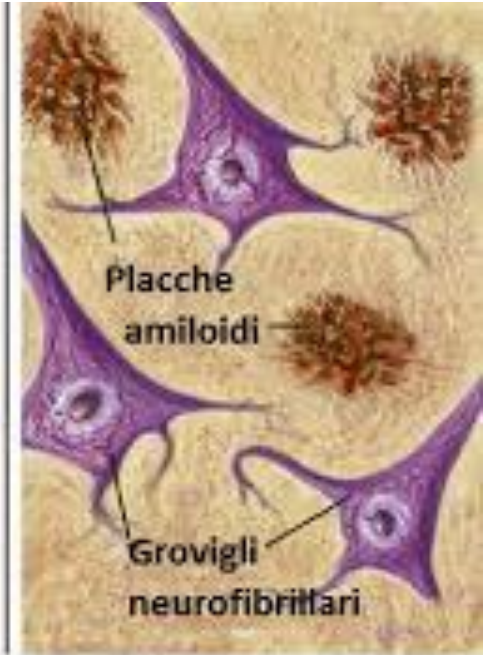
COSA SONO LE PLACCHE

Immagina i NEURONI come strade pulite e scorrevoli

LE PLACCHE sono come grumi appiccicosi, non dentro ai neuroni, ma fuori, fra le cellule e si accumulano fra una strada e l'altra
Sono fatte di 1 proteina chiamata BETA AMILOIDE



Neuroni normali



Neuroni con Alzheimer

COSA SONO LE PLACCHE

E' come se qualcuno iniziasse a versare colla fra le strade della città per cui le auto (i pensieri) fanno fatica a passare



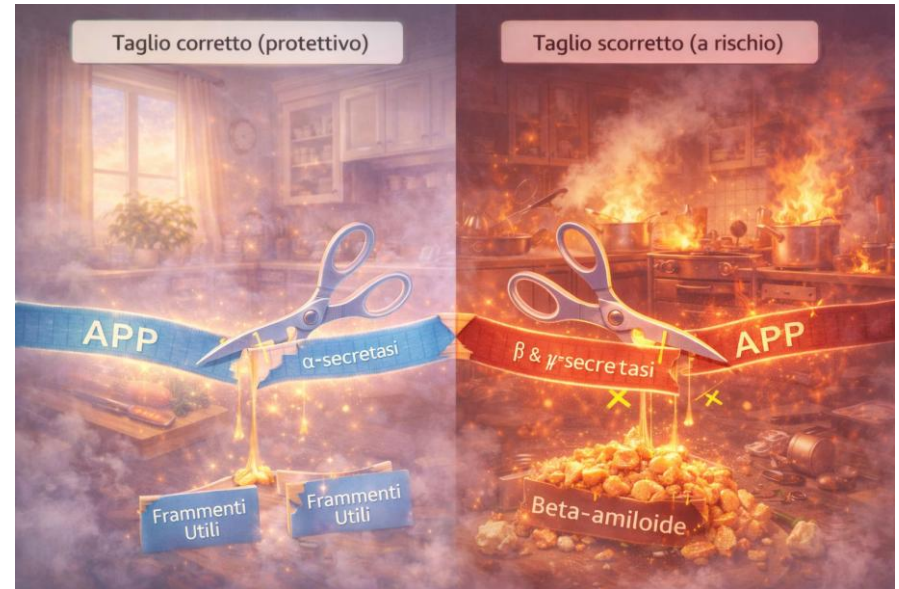
COSA SONO LE PLACCHE

La BETA AMILOIDE è un piccolo frammento di proteina che deriva da una proteina più grande chiamata **PROTEINA PRECURSORE DELL'AMILOIDE APP**

Possiamo paragonare l'APP a una collana lunga

Quando viene tagliata possono accadere 2 scenari:

- **Taglio corretto** → pezzi utili e innocui (via buona, protettiva)
- **Taglio sbagliato** → pezzetti appiccicosi di beta amiloide (via a rischio, amiloidogenica)



CHI ESEGUE IL TAGLIO

SONO ENZIMI (simili a forbici biologiche)

- Alfa SECRETASI responsabili del taglio buono
- Beta SECRETASI responsabili del 1° taglio a rischio
- Gamma SECRETASI che completa il taglio potenzialmente dannoso



DA COSA DIPENDE QUALE VIA PREVALE?

NON E' CASUALE: Dipende dall'ambiente cellulare

Il taglio sbagliato è favorito da:

- Infiammazione che attiva la beta secretasi aumentando la produzione di beta amiloide
- Stress ossidativo
- Cortisolo alto (asse HPA)
- Alterazioni del metabolismo degli zuccheri
- Insulino R cerebrale
- Mitocondrio in difficoltà (< energia → > taglio sbagliato)
- Disbiosi intestinale con LPS +++, calprotectina +++
- Sostanze chimiche
- Metalli pesanti perché interferiscono con gli enzimi e alterano la pulizia della beta amiloide
- Sonno alterato (durante il sonno il cervello pulisce e se dormiamo male, c'è accumulo)



Ecco perché occorre curare IL TERRENO

NON ESISTE SOLO LA «PROTEINA CATTIVA»

ESISTE UN CONTESTO BIOLOGICO CHE GUIDA IL
COMPORTAMENTO DEGLI ENZIMI

QUINDI :

- Più che combattere la beta amiloide
- Occorre migliorare l'ambiente cellulare

MESSAGGIO CHIAVE:

Non è la proteina a essere “cattiva”, ma l'ambiente in cui lavora.

Migliorare energia, infiammazione, sonno, intestino e gestione dello stress
aiuta gli enzimi a fare il taglio giusto e protegge il cervello.



RIASSUNTO:

α -secretasi = taglio buono (protezione)

β -secretasi + γ -secretasi = taglio a rischio
(produce beta-amiloide e placche)

CUCINA PULITA, CALMA E ORGANIZZATA = CELLULA IN EQUILIBRIO

Gli enzimi lavorano bene → tagli precisi



ENERGIA ✓
NUTRIZIONE ✓
SONNO ✓
MOVIMENTO ✓
GESTIONE
DELLO STRESS ✓

TAGLIO “BUONO”
(non produce
beta-amiloide)

Frammenti utili
e innocui

Strade libere,
comunicazione fluida,
neuroni felici! 😊

La BETA AMILOIDE diventa un problema quando c'è

LA CELLULA È UNA CUCINA: lo stesso "nastro APP" può essere tagliato BENE o MALE a seconda dell'ambiente

- SQUILIBRIO TRA PRODUZIONE E PULIZIA
- ALTERAZIONE DELL'AMBIENTE CELLULARE
- DIFFICOLTA' ENERGETICA E DI DETOSSIFICAZIONE

Non è importante solo «cosa si forma» ma in che terreno si forma



“Gli enzimi lavorano bene → niente beta-amiloide”



“Gli enzimi sbagliano taglio → si forma beta-amiloide”

COSA SONO LE PLACCHE

Dentro ogni placca troviamo:

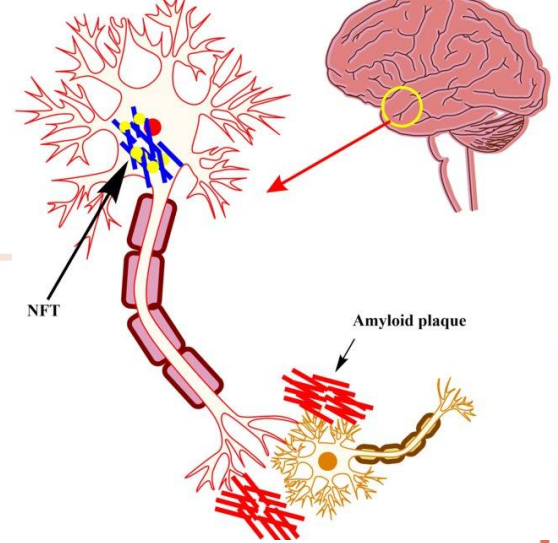
- Beta amiloide
- Proteine danneggiate
- Residui cellulari
- Microglia
- Sostanze infiammatorie

Normalmente il corpo produce beta amiloide e la elimina fisiologicamente

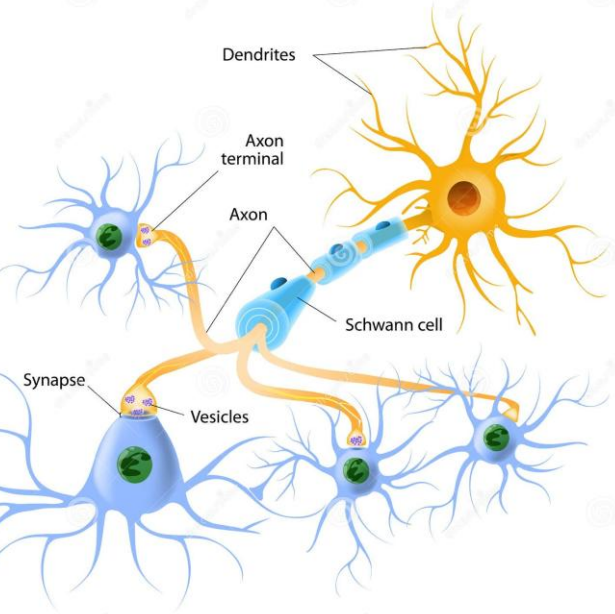
Il problema nasce quando:

- se ne produce troppa
- o quando non viene eliminata bene

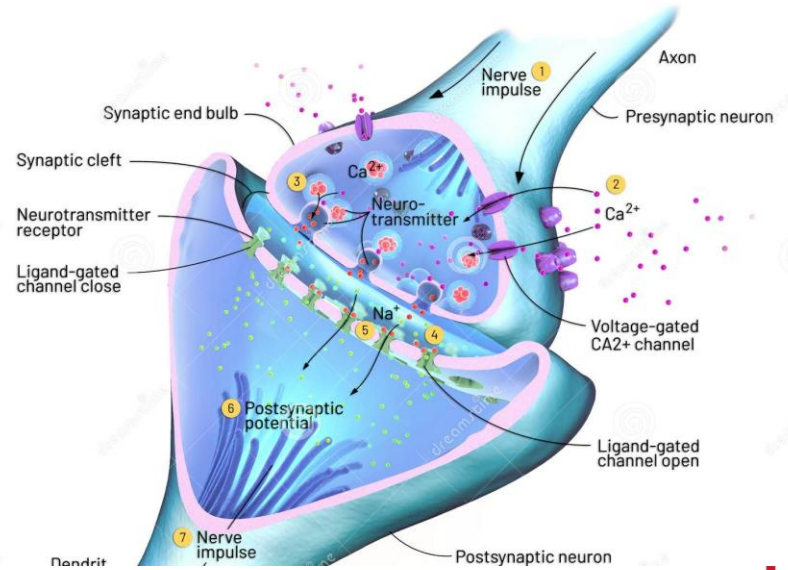
In tali situazioni i frammenti iniziano ad attaccarsi fra loro come gocce di miele o colla che si uniscono diventando sempre più grandi e appiccicose



IL PUNTO IN CUI NASCE L'ALZHEIMER E' LA SINAPSI (punto in cui comunicano i neuroni)



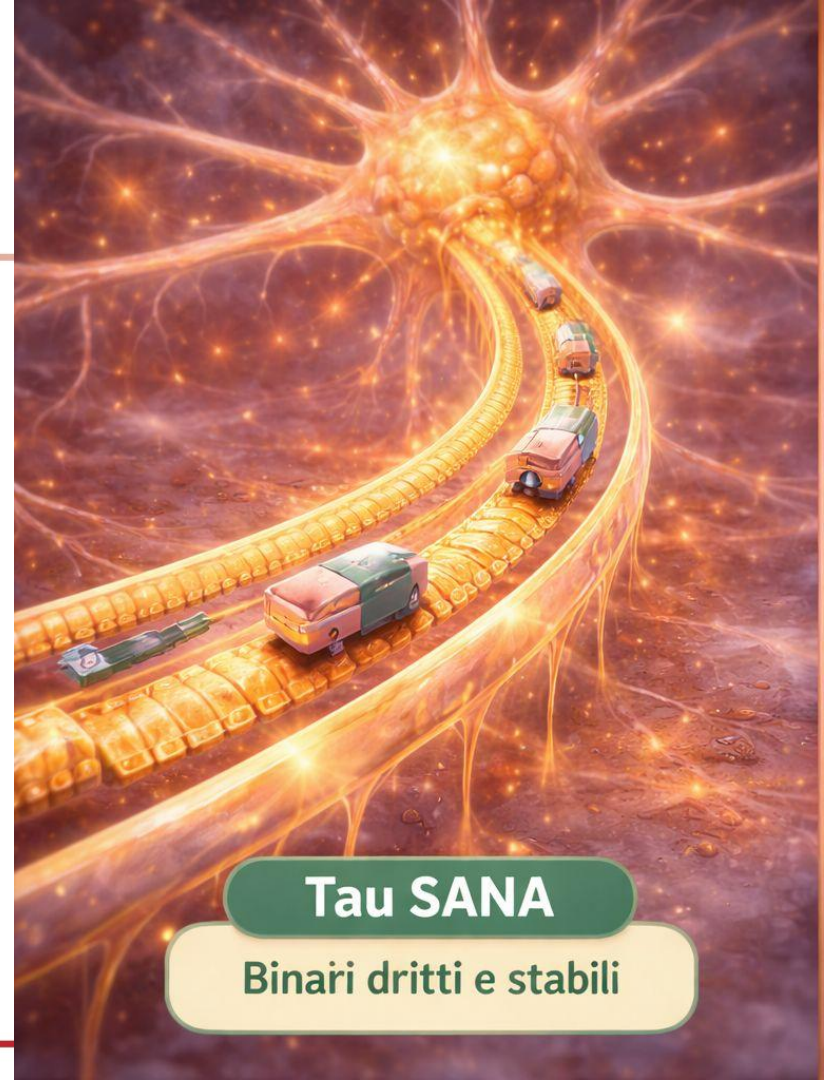
Quando le
sinapsi si
intasano di
scorie
proteiche, le
sinapsi
perdono la
loro funzione
e i neuroni
non riescono
più a
comunicare
fra loro



ALTERAZIONI INTERNE AI NEURONI

Dentro i neuroni abbiamo una proteina chiamata TAU che serve a :

- **Mantenere la struttura (mantiene dritti i binari interni del neurone)**
- **Permettere il Trasporto di nutrienti e segnali**



Tau SANA

Binari dritti e stabili

NELL'ALZHEIMER LA TAU

- ❖ si modifica chimicamente perché subisce una iperfosforilazione
- ❖ Si aggroviglia su se stessa formando GROVIGLI NEUROFIBRILLARI

In tal modo il neurone non riesce più a funzionare e lentamente si spegne nella sua funzione

Immagina la TAU come una corda ben tesa

Quando è modificata diventa troppo carica, perde la forma, si stacca dai binari e inizia a aggrovigliarsi

- I Binari collassano
- Il trasporto si blocca
- Il neurone si spegne



Tau AGGROVIGLIATA

Binari intrecciati e collassati

ALZHEIMER

**Morbo di ALZHEIMER è la definizione più antica,
iniziale**

**Malattia di ALZHEIMER è la definizione più
moderna**

Sono sinonimi



QUALE E' LA DIFFERENZA FRA ALZHEIMER E DEMENZA

IL TERMINE DEMENZA E' IL CONTENITORE

E' un termine generale che indica il declino delle funzioni cognitive come:

- MEMORIA
- LINGUAGGIO
- ORIENTAMENTO
- CAPACITA' DI RAGIONARE

La malattia di Alzheimer è il tipo più comune di demenza

Demenza → la città è in difficoltà

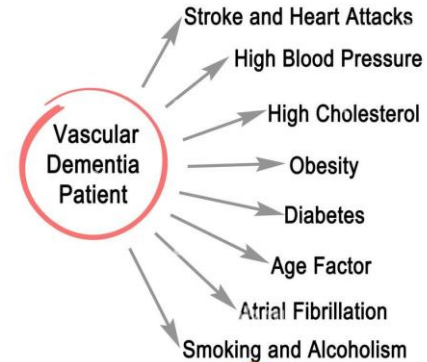
Alzheimer → questa è la causa specifica del problema



Demenza VASCOLARE



IL TERMINE DEMENZA VASCOLARE E' UN TIPO DI DETERIORAMENTO COGNITIVO DOVUTO AD ATTACCHI ISCHEMICI TRANSITORI RIPETUTI E A DEFICIT DI OSSIGENAZIONE PER PATOLOGICA VASCOLARE O DEL MICROCIRCOLO



ALZHEIMER DECORSO

**LA VELOCITA' CON CUI LA MALATTIA
PROGREDISCE E' DIVERSA PER CIASCUNO**

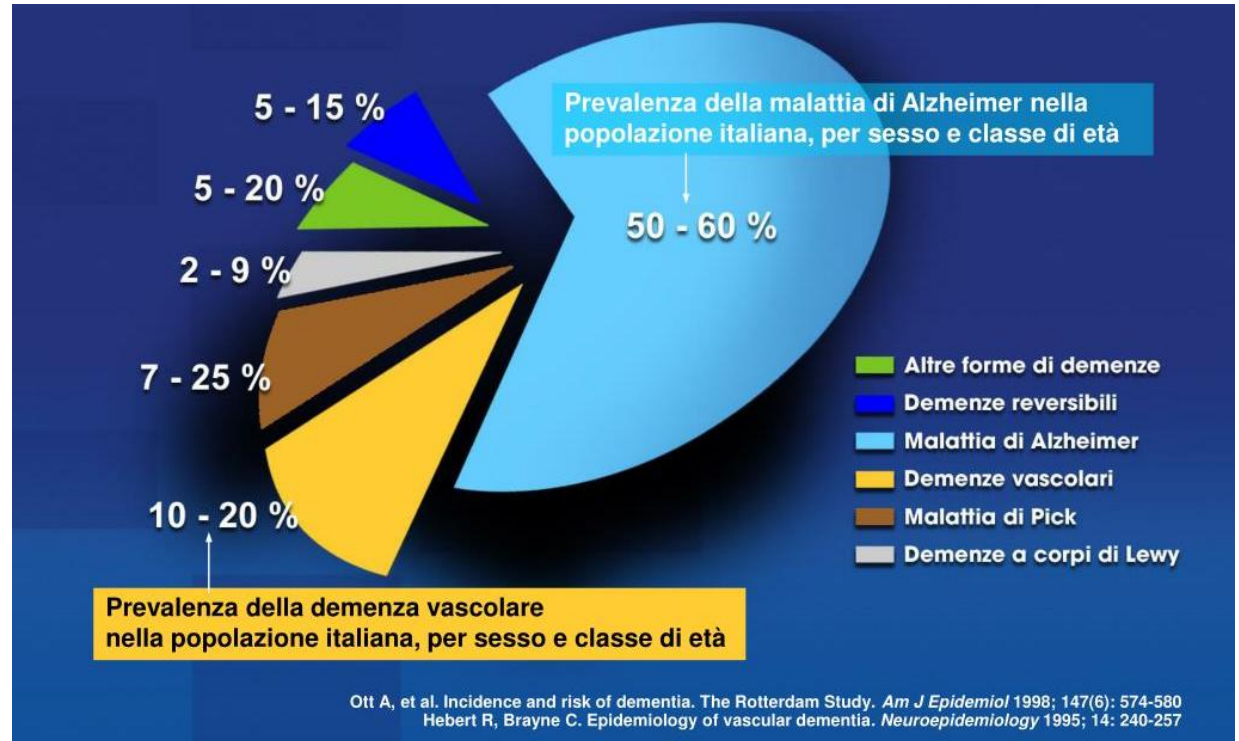
**SI DICEVA CHE VIVESSERO 8 ANNI DOPO LA
MANIFESTAZIONE DEI SINTOMI**



EPIDEMIOLOGIA DELLA DEMENZA

**Alzheimer =
degenerazione interna
dei neuroni (problema
dentro i neuroni)**

**Demenza vascolare =
Vasculopatia cerebrale
(problema intorno ai
neuroni, nei vasi)**



LA MALATTIA DI PICK

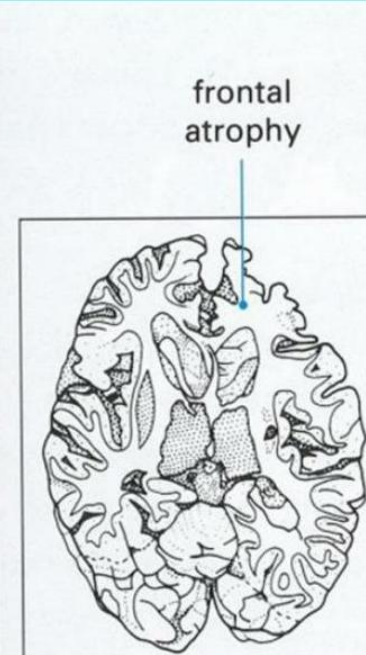
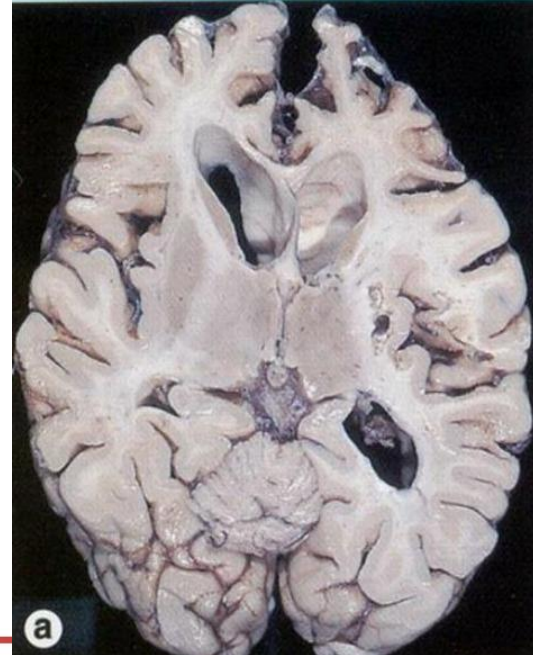
È Una demenza FRONTOTEMPORALE

LOBO FRONTALE è il direttore importante per:

- Comportamento
- Decisioni
- Controllo

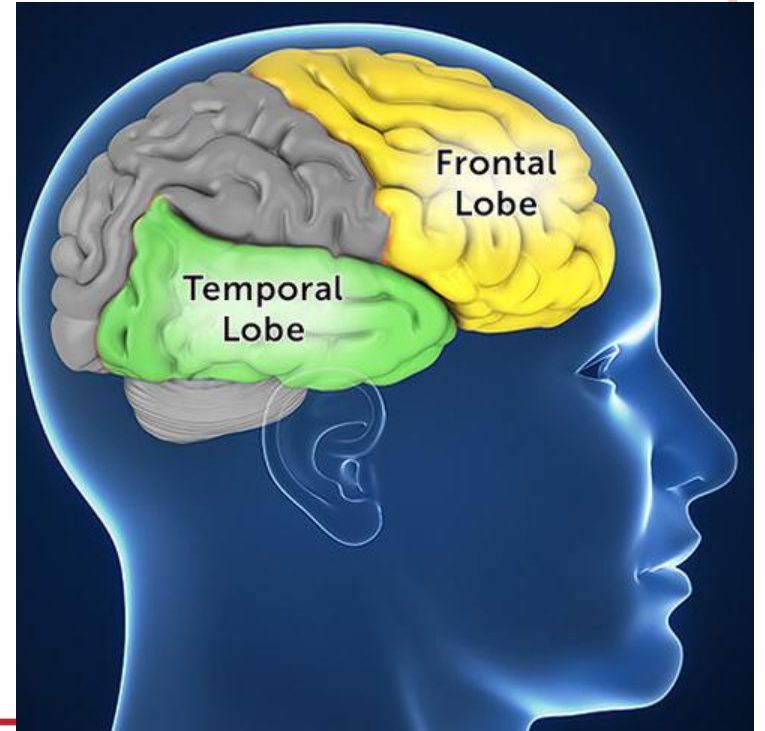
LOBO TEMPORALE è la biblioteca di

- Linguaggio
- Parole
- significato



LA MALATTIA DI PICK

Si accumula una proteina anomala TAU diversa da quella dell'ALZHEIMER con formazione di strutture chiamate CORPI DI PICK che danneggiano i neuroni e portano ad atrofia



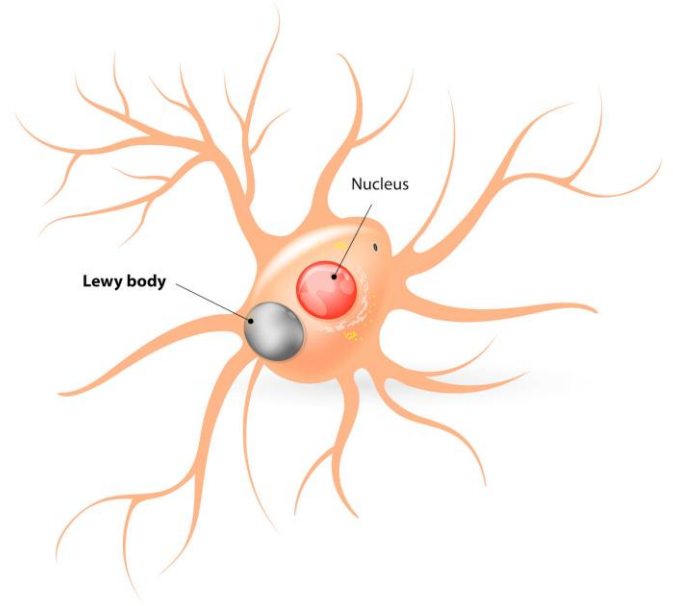
DIFFERENZE RISPETTO ALLA MALATTIA DI ALZHEIMER

- **L'Alzheimer colpisce prima la memoria, mentre Pick colpisce prima il linguaggio e il comportamento con :**
 - **Disinibizione**
 - **Perdita di empatia**
 - **Comportamenti strani o impulsivi**
 - **Difficoltà a trovare le parole**
 - **Parlare meno**
 - **Fraasi povere**
 - **Difficoltà a pianificare**
- **L'Alzheimer ha placche + TAU, mentre la malattia di Pick ha soprattutto TAU con i corpi di Pick**
- **L'Alzheimer è più frequente, Pick è più raro e più precoce (50-65 anni)**



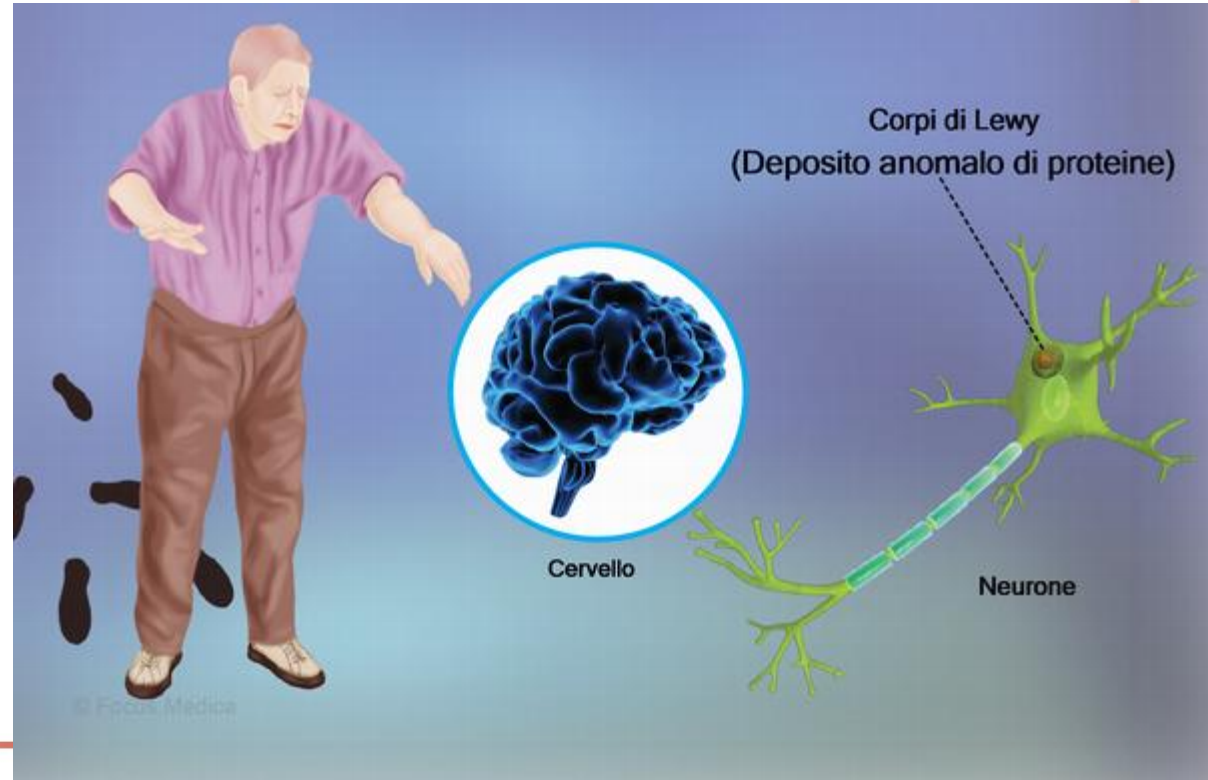
DEMENZA DA CORPI DI LEWY

- E' UNA FORMA DI DEMENZA CARATTERIZZATA DALL'ACCUMULO DI CORPI DI LEWY
- Sono aggregati di una proteina chiamata ALFA-SINUCLEINA che si accumula dentro i neuroni con conseguente disfunzione della comunicazione neuronale
- Si formano dei grumi dentro ai circuiti del cervello e si verifica una situazione che è come una luce che si accende, poi sfarfalla e poi si spegne



DEMENZA DA CORPI DI LEWY (cervello non spento, ma intermittente)

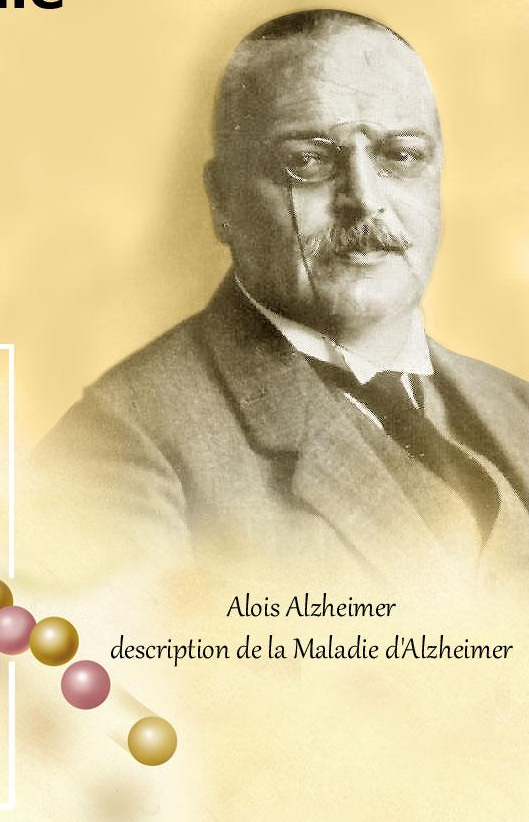
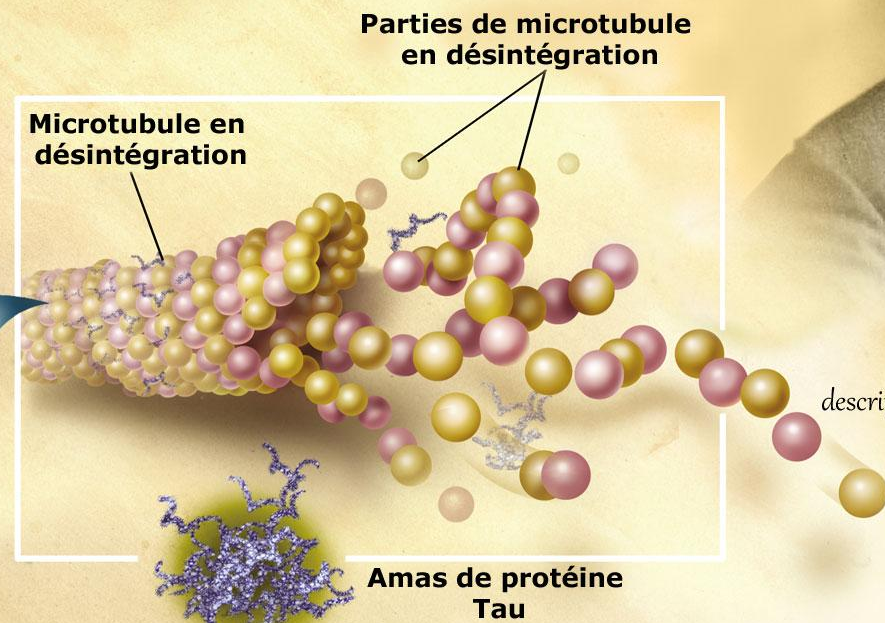
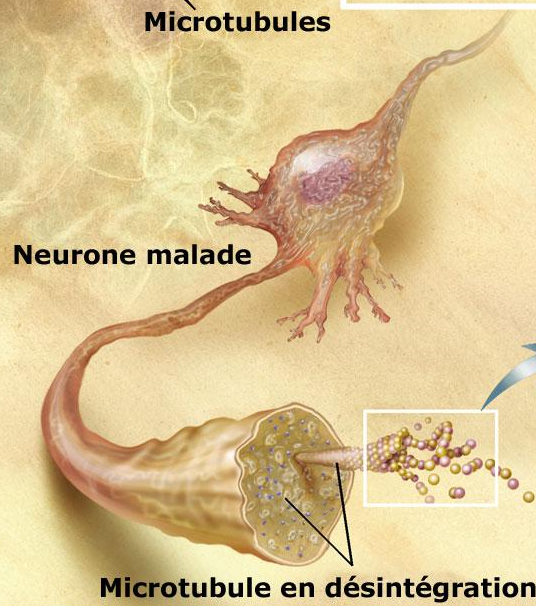
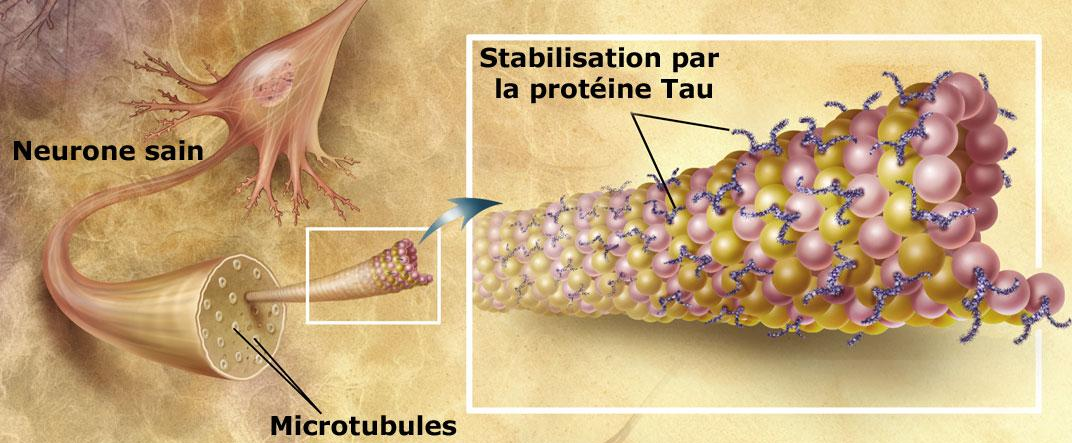
- Fluttuazioni cognitive
- Momenti di lucidità
- Momenti di confusione (oggi c'è e domani sembra assente)
- Allucinazioni visive vivide
- Sogni vividi con movimenti
- Parkinsonismo per coinvolgimento dei circuiti motori con
 - ❑ rigidità
 - ❑ Lentezza
 - ❑ Tremore



DEMENZA DA CORPI DI LEWY (cervello non spento, ma intermittente)



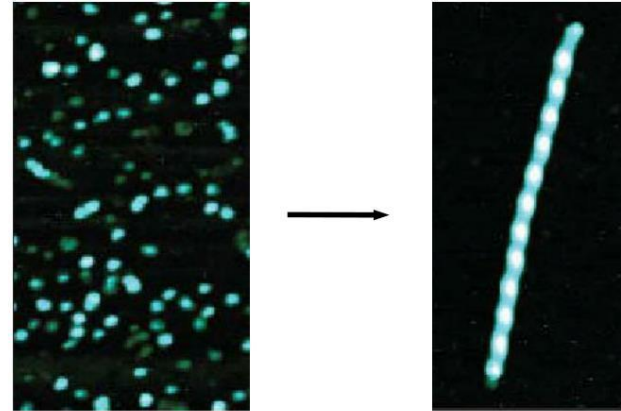
Protéine Tau & Tauopathie



Sinucleina

- **Beta AMILOIDE, PROTEINE TAU e SINUCLEINA sono il cuore delle malattie neurodegenerative**
- **Le proteine beta AMILOIDE e la SINUCLEINA non appartengono solo a 2 malattie diverse, ma dialogano fra loro e possono potenziarsi attraverso un fenomeno di cross-seeding**

Fibrille di α -sinucleina (M. di Parkinson)



Conway et al., Science 2001

Beta amiloide e sinucleina

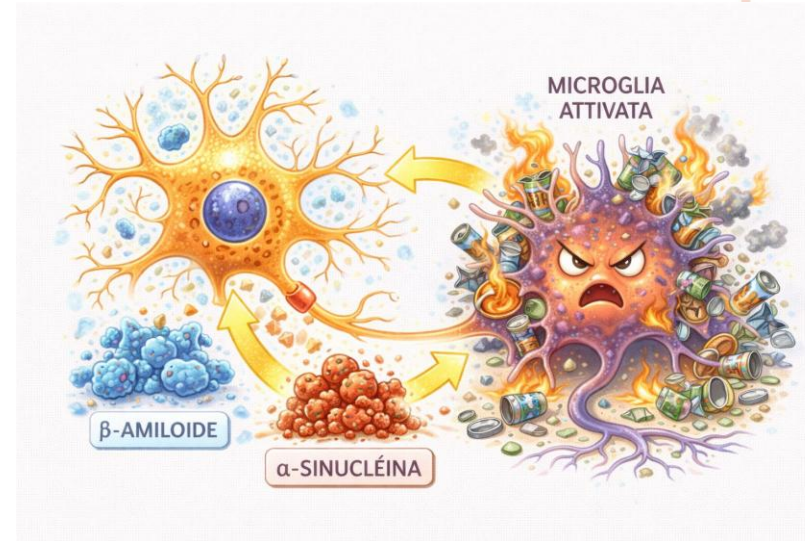


Beta AMILOIDE si accumula fuori dai neuroni nelle placche
Tipica dell'Alzheimer

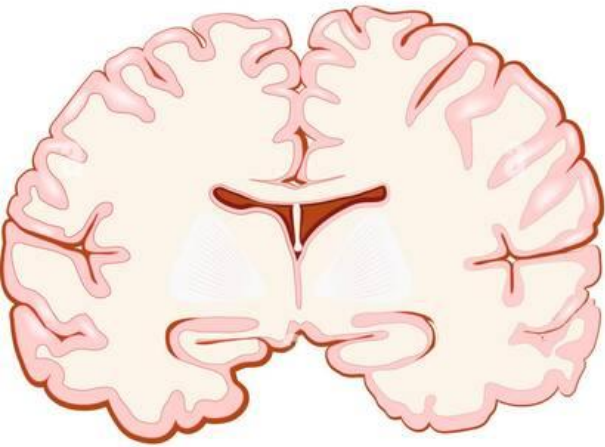
Sinucleina si accumula dentro i neuroni nei corpo di Lewy ed è tipica del Parkinson e della demenza a corpi di Lewy

Cross seeding fra beta AMILOIDE E sinucleina

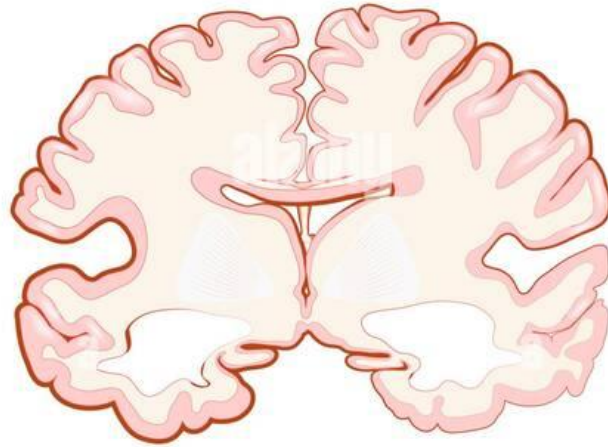
- Beta AMILOIDE è come se fosse una spazzatura fuori casa che può favorire l'aggregazione della sinucleina (spazzatura dentro casa) e viceversa. Quando aumentano entrambe gli spazzini (microglia) non ce la fanno, si crea caos e malattia
- È come se una proteina insegnasse all'altra a piegarsi male portando ad un fenomeno di neuroinfiammazione condivisa
- Entrambe attivano la microglia
- Entrambe aumentano le citochine infiammatorie creando un ambiente tossico che favorisce entrambe
- Alterano la comunicazione fra neuroni
- Riducono il BDNF
- Compromettono memoria e movimento



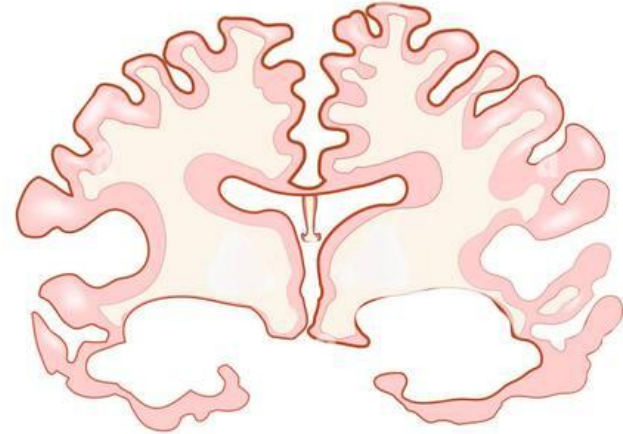
Alzheimer's disease



Healthy brain

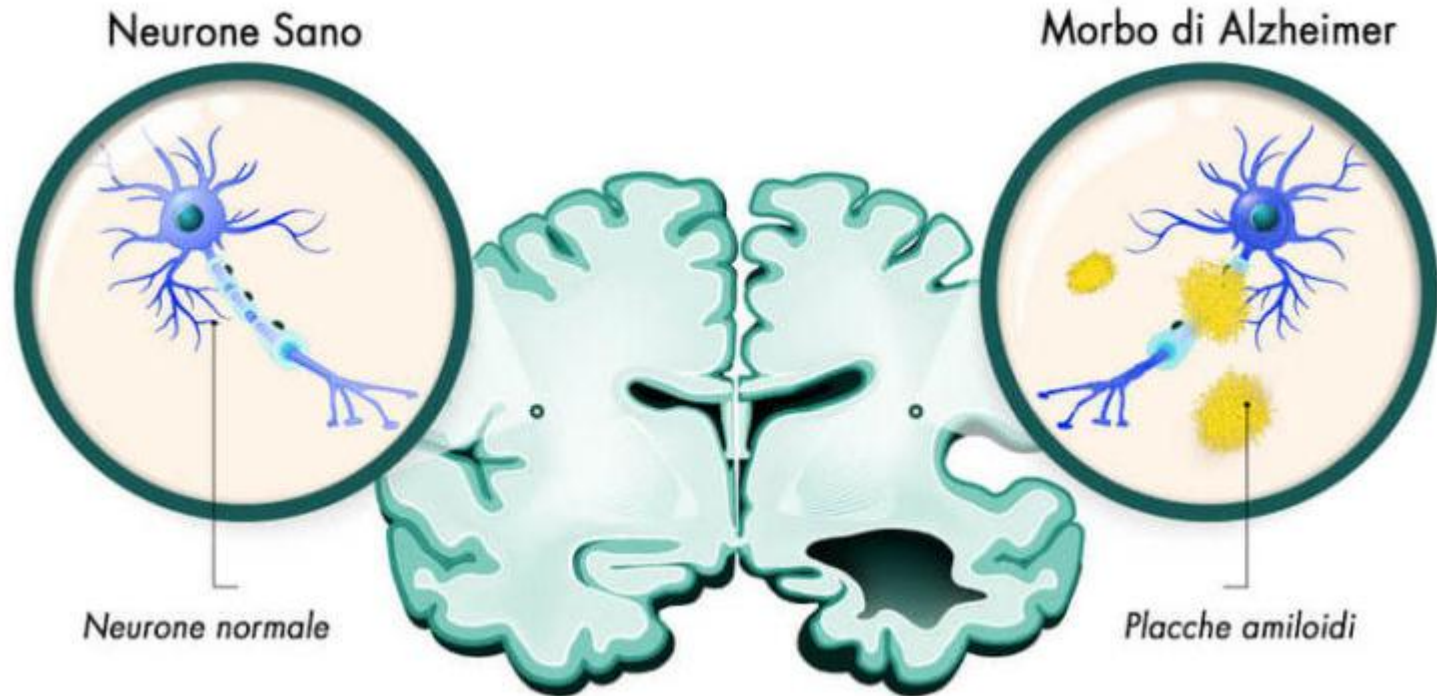


Mild cognitive difficulties



Severe Alzheimer's disease

ALZHEIMER



LOCUS COERULEUS

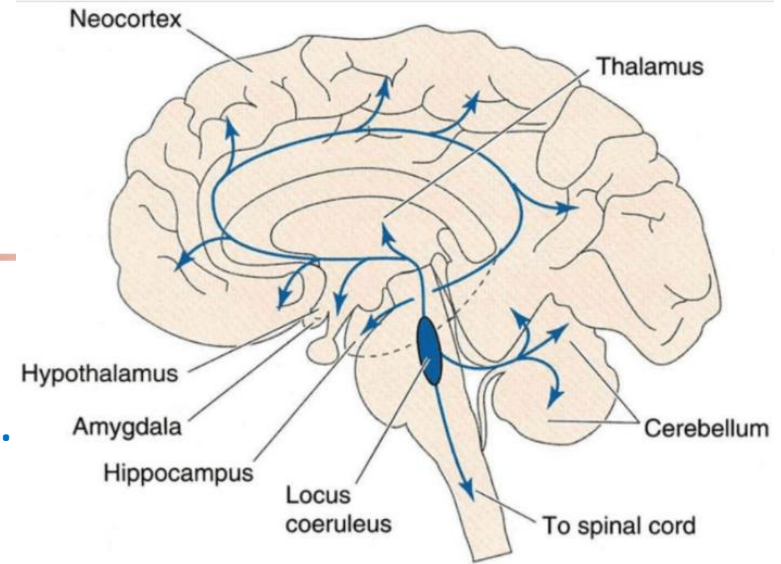
I primi segni sono nel «punto blu» del cervello prima che si manifesti, molto tempo prima della comparsa dei sintomi. Localizzato alla base del cervello, “locus coeruleus” è chiamato anche “punto blu” per la sua colorazione azzurrina. (Coeruleus significa blu perché quei neuroni contengono neuromelanina pigmento azzurrino)

Il fatto che sia pigmentato ci dice anche che:

- È una struttura molto attiva (Produce continuamente NA)
- Ma proprio questa intensa attività lo rende più vulnerabile a stress ossidativo e neurodegenerazione

È una piccola, ma potentissima struttura del tronco encefalico (nella parte dorsale del ponte)

È oggi considerata uno dei primi punti di partenza della malattia di Alzheimer



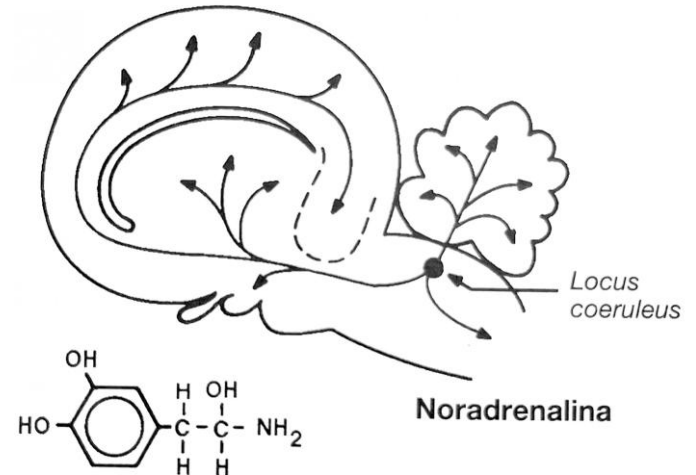
Bibliografia: studio condotto all'Università della California del Sud e pubblicato sulla rivista Trends in Cognitive Science The Locus Coeruleus: Essential for Maintaining Cognitive Function and the Aging Brain Volume 20, Issue 3p214-226March 2016 mara mather e coll

LOCUS COERULEUS

il punto blu è il principale centro di produzione della 'NA', neurotrasmettitore con molte funzioni, tra cui

- proteggere i neuroni da un eccessivo stato infiammatorio (ridurre la neuroinfiammazione)
- Modulare la microglia
- Inoltre la noradrenalina è rilasciata quando siamo alle prese con attività mentalmente molto complesse
- Aiutare la clearance delle proteine tossiche come la beta amiloide
- Sostenere i sistemi di drenaggio cerebrale

NELLA CURVA E' IL CUORE DELLA FASE DI ALLARME
DALLO STRESSORE ALLA RESISTENZA E NELLO SPIKE



LOCUS COERULEUS E STRESS CRONICO

LO STRESS CRONICO porta a

- **Iperattivazione del LC**
- **Esaurimento**
- **Nel tempo vulnerabilità neuronale del LC**
- **Con possibile ponte fra stress cronico-neuroinfiammazione e Alzheimer in caso di predisposizione e vulnerabilità dell'individuo**



LOCUS COERULEUS

E' come una centralina di allerta e regolazione per le seguenti funzioni:

- **Attenzione**
- **Vigilanza**
- **Focus**
- **funzioni esecutive**
- **Risposta allo stress**
- **Modulazione del sonno: una alterazione precoce del LC porta a insonnia o frammentazione del sonno e quindi minor possibilità di pulire il cervello**
- **Controllo dell'infiammazione cerebrale per cui ha un ruolo protettivo enorme**
- **mantenimento nel tempo della riserva cognitiva, quel bagaglio di "intelligenza" e istruzione superiore che è considerato un sistema tampone proprio contro il declino cognitivo legato all'età .**



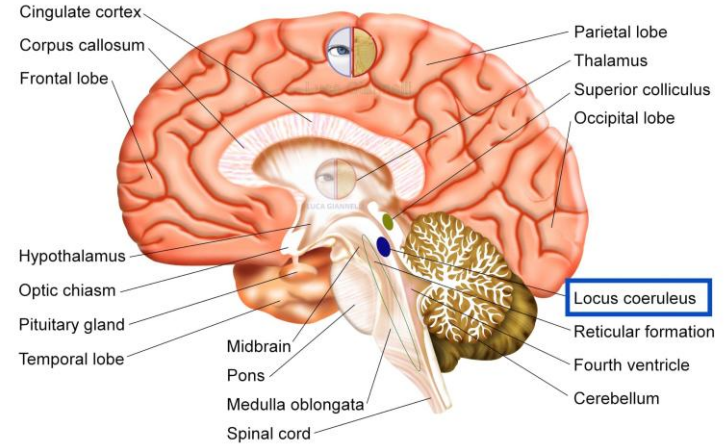
LOCUS COERULEUS

Nell'Alzheimer è una delle prime strutture colpite, ancora prima della corteccia
Qui compare precocemente anche decenni prima dei sintomi cognitivi :

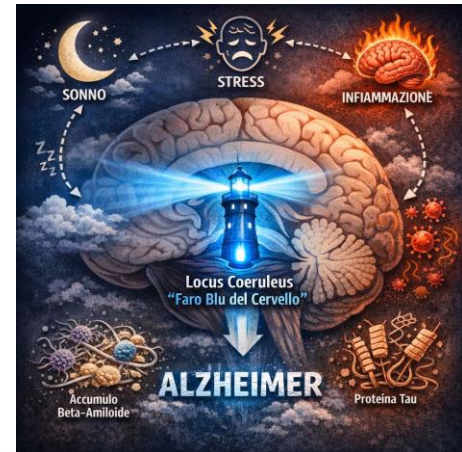
- l'accumulo della proteina tossica TAU
 - La perdita dei neuroni noradrenergici
- Come emerso da studi sul cervello post mortem

Se il LC degenera, l'accumulo di beta amiloide è più facile

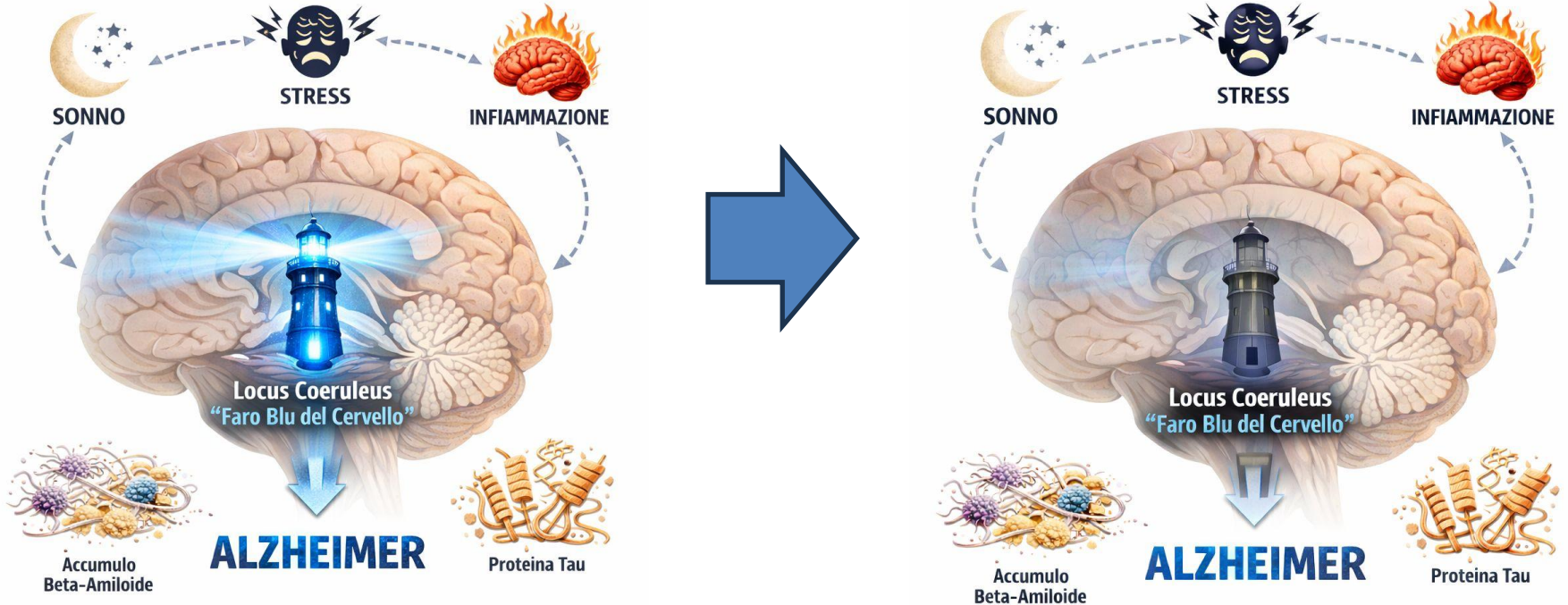
E' come il «primo faro» che si spegne nel cervello



Bibliografia: Giannelli L.: "Clinica visuo posturale". Medical Books Ed. 2019



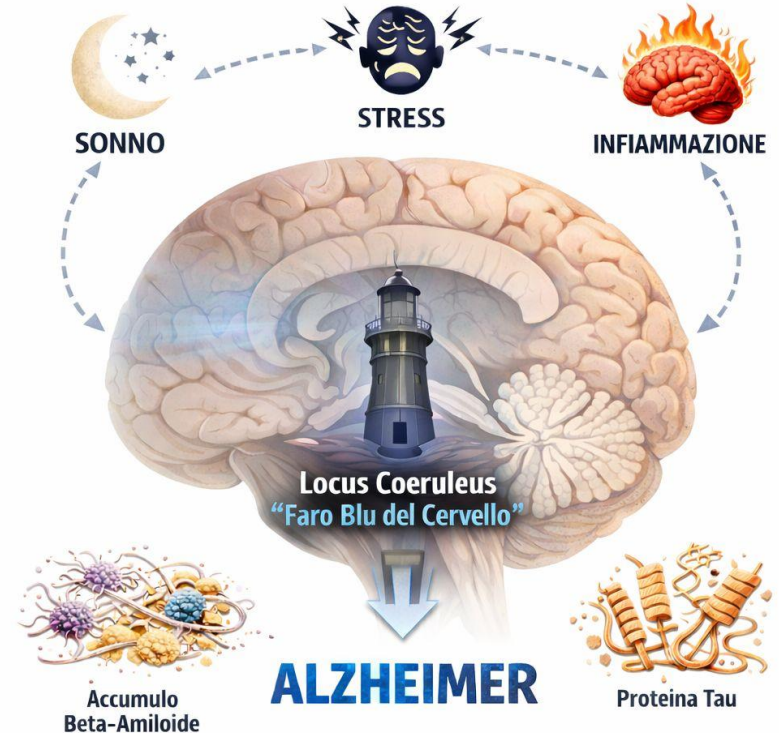
LOCUS COERULEUS



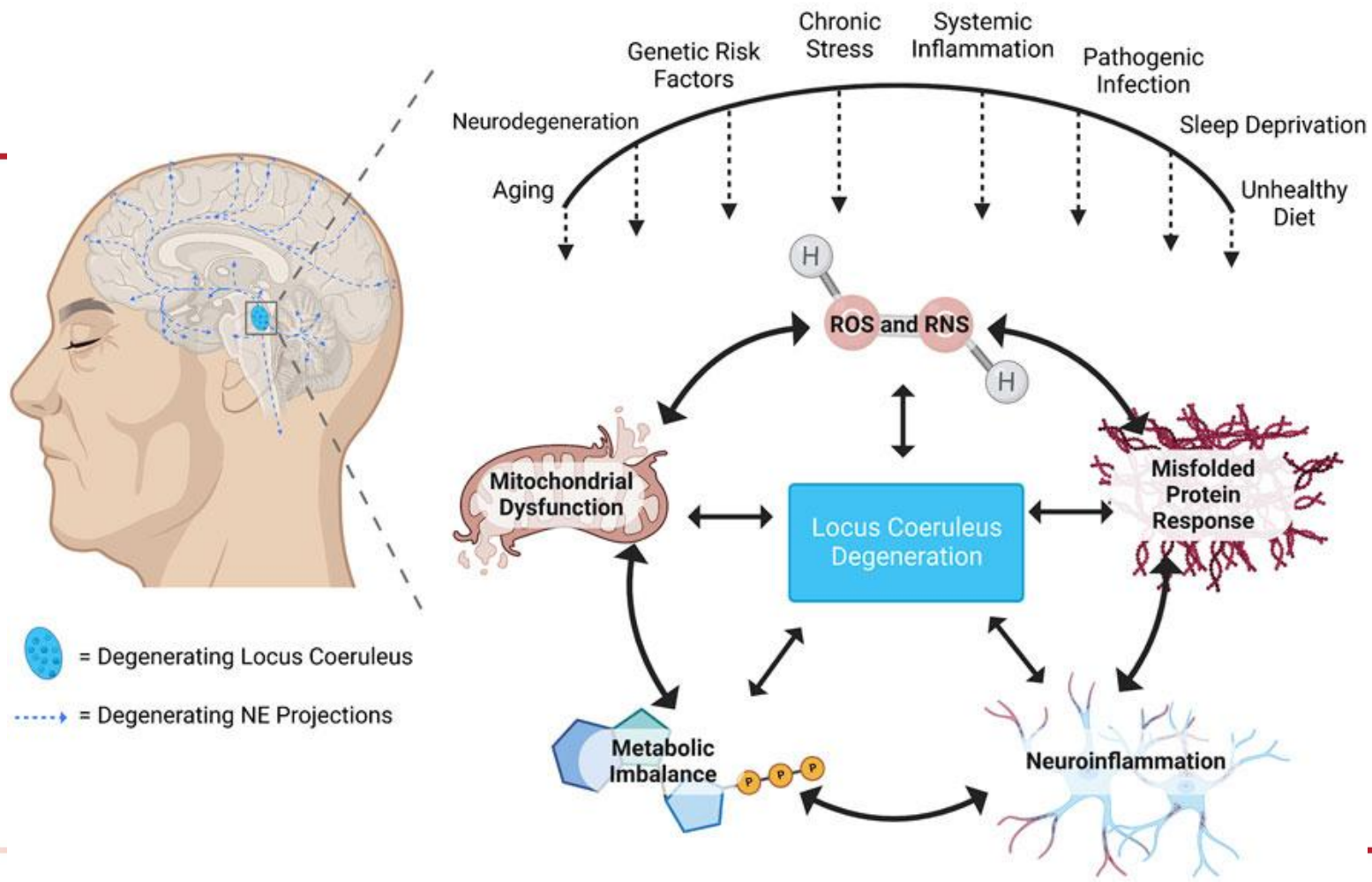
LOCUS COERULEUS

Quando questo «primo faro» si spegne nel cervello:

- Aumenta la neuroinfiammazione
- Peggiora il sonno
- Si accumulano tossine
- Cala la vigilanza, il focus e l'attenzione
- Si può preparare un terreno pericoloso per l'Alzheimer



Mechanisms of Locus Coeruleus Vulnerability

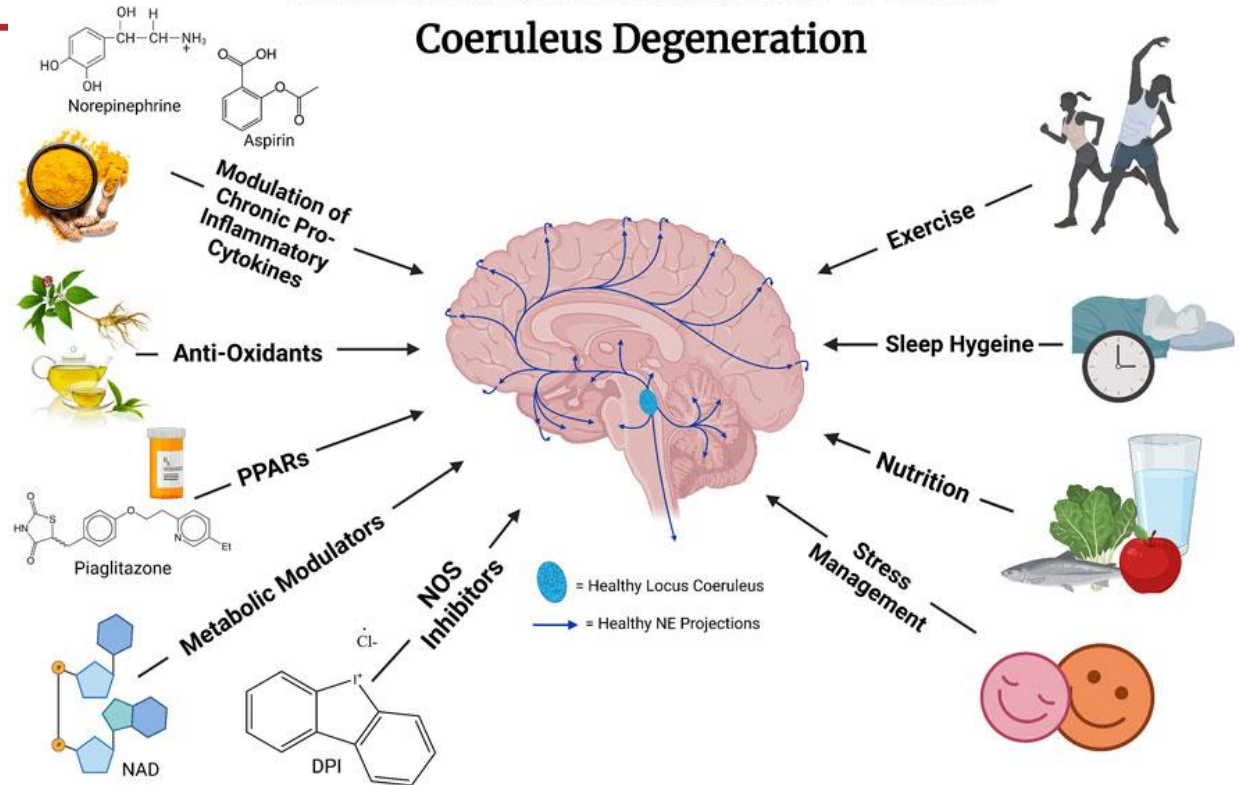


Fondamentale lavorare

su:

- Sonno profondo
- Riduzione stress
- A.M.A
- Sostegno mitocondriale

Interventions to Reduce Risk of Locus Coeruleus Degeneration



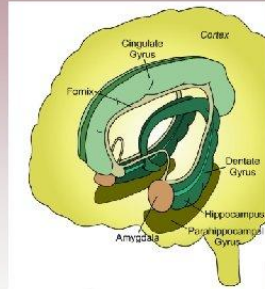
IPPOCAMPO



E' UNA STRUTTURA DEL LOBO TEMPORALE

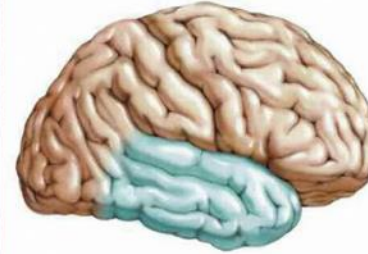
Il V lobo: Il sistema limbico

- **Ippocampo:** Formazione e consolidamento della memoria, processi cognitivi complessi
- **Amigdala:** Sviluppo di reazioni emotive complesse di tipo aggressivo (pressione del sangue, battito cardiaco, dilatazione pupilla...), sentimenti di piacere (nutrimento e sesso)

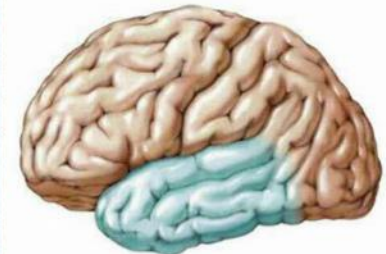


IL LOBO TEMPORALE

Lobo temporale destro



Lobo temporale sinistro



Il **lobo temporale** è situato al di sotto dei lobi frontale e parietale, dai quali è separato per mezzo della scissura laterale. Si estende sulla faccia laterale e su quella inferiore degli emisferi, ma non su quella mediale.

Nel lobo temporale c'è la **corteccia uditiva**, questa regione della corteccia è il centro di elaborazione dei segnali trasmessi dai neuroni sensoriali dell'orecchio in risposta alle diverse frequenze del suono.

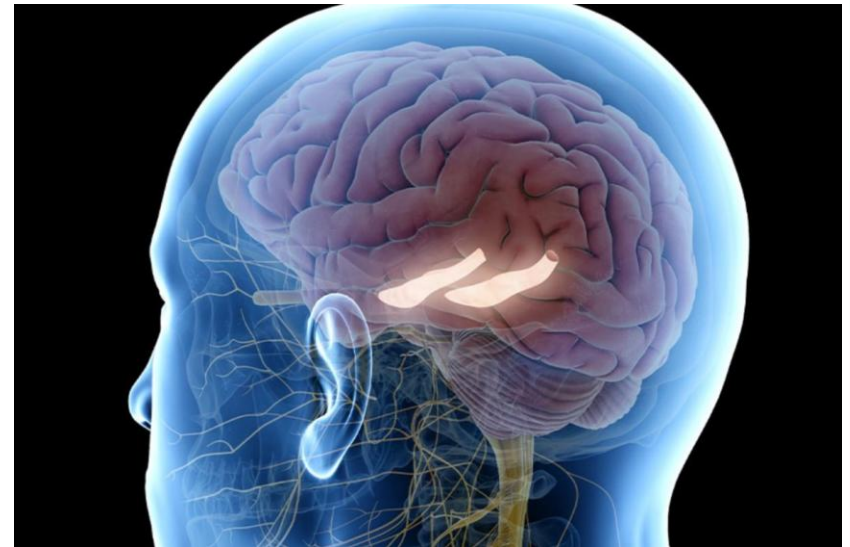
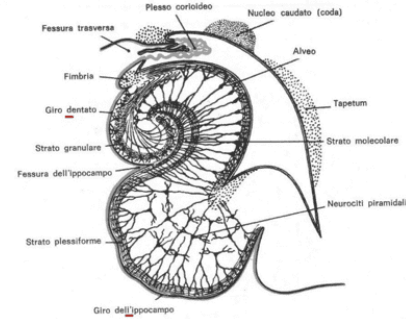
IPPOCAMPO

Ha la forma di un cavalluccio marino

Funzioni :

- Memoria, in particolare recente
- Orientamento spaziale
- Trasformazione della memoria da breve a lungo termine

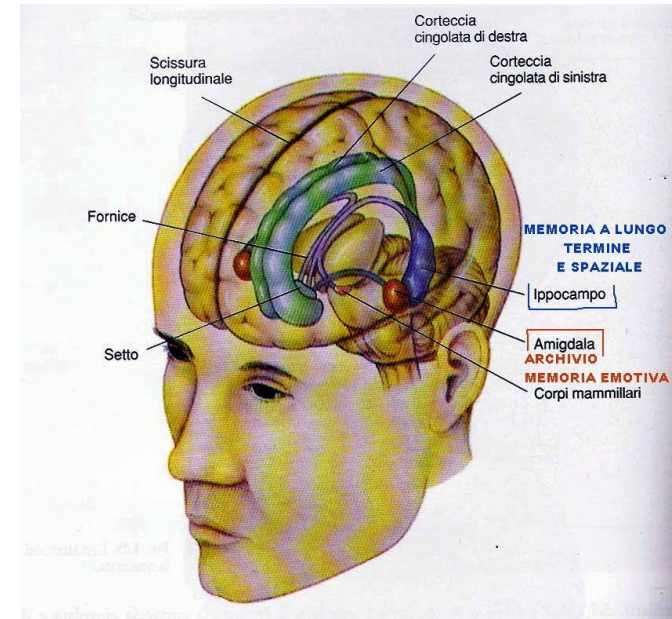
E' il registratore della memoria



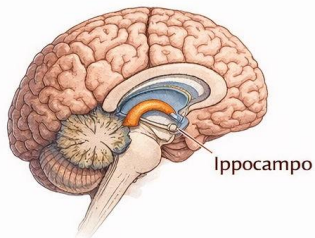
IPPOCAMPO

Insieme al LOCUS COERULEUS è una delle prime aree ad essere interessata dalla malattia di Alzheimer con :

- **Atrofia precoce**
- **Perdita di neuroni**
- **Accumulo di beta amiloide**
- **Degenerazione da proteina TAU**
- **Patisce tantissimo della I resistenza cerebrale**
- **Neuroinfiammazione con microglia attivata**
- **Neuroni ippocampali fragili**



Perché proprio l'IPPOCAMPO?

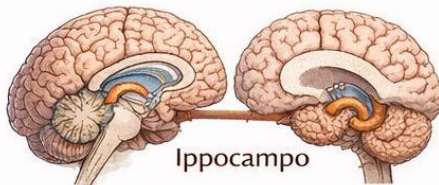


Cos'è l'Ippocampo

Struttura del lobo **temporale**
con forma a "cavalluccio marino"

-  **Memoria** (specie recente)
-  **Orientamento** spaziale
-  **Trasformazione** memoria breve → lunga


1. È la prima area ad essere colpita



Atrofia precoce
Perdita di neuroni

2. Beta-Amiloide e Tau




 **Accumulo di amiloide** **Degenerazione da tau**

▶ Perdita di memoria recente



3. Insulino-Resistenza Cerebrale



↑ uso de gluc → | enegia"
↓ uso del glucosio 

4. Neuroinfiammazione



-  Microglia attivata
-  Citochine

 **L'Ippocampo è il "registratore della memoria"**

Perché proprio l'IPPOCAMPO?

per:

- L'altissimo metabolismo
- Grande plasticità
- La ricchezza di recettori insulinici
- L'alta sensibilità allo stress

Se il cervello è una grande biblioteca,
l'ippocampo è il bibliotecario che registra i
nuovi libri

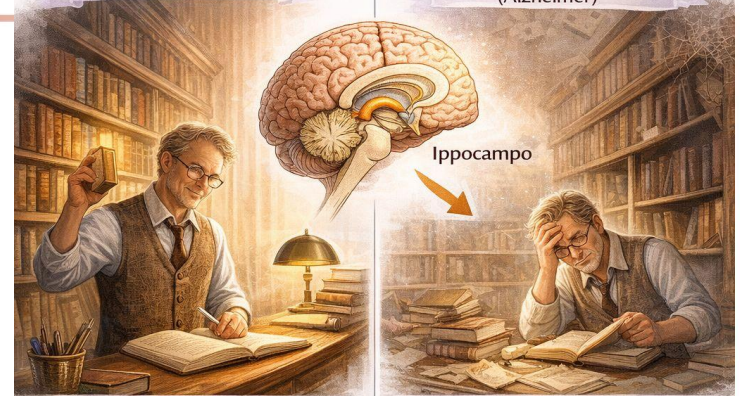
Nell'Alzheimer si stanca e non archivia più
bene per cui i nuovi ricordi si perdono

L'IPPOCAMPO: IL BIBLIOTECARIO DELLA MEMORIA

Se il bibliotecario si ferma, i ricordi non trovano più casa.

FUNZIONA BENE

NON FUNZIONA BENE
(Alzheimer)



Archivia nuovi ricordi

▶ Memoria chiara & accessibile

Libri smarriti e scaffali vuoti

▶ Memoria recente che svanisce



I libri = i nostri ricordi

Il Bibliotecario = l'Ippocampo

La Biblioteca = la Memoria

Archivia nuovi ricordi

Bibliotecario stanco e confuso

? ...e quando si ammala,*
I NUOVI RICORDI SI PERDONO!

ALZHEIMER SINTOMI IN EVOLUZIONE

Il sintomo più precoce è il deficit mnesico in cui:

- Dimentica eventi recenti
- Ripete le stesse domande
- Perse oggetti (chiavi, telefono, telecomando)
- Non ricorda appuntamenti
- Dimentica conversazioni appena fatte
- Ripete le stesse cose più volte
- Si perde nello spazio e nel tempo
- Non riconosce i familiari
- Si ferma bruscamente a metà frase dimenticando ciò che stava per dire

La memoria recente si cancella per prima



ALZHEIMER SINTOMI IN EVOLUZIONE

Il linguaggio spesso non è più lo stesso:

- Fa difficoltà a trovare le parole
- Usa parole generiche tipo «quella cosa»
- I discorsi diventano poveri
- Perde il filo del discorso
- Difficoltà a comprendere frasi complesse

La memoria recente si cancella per prima



ALZHEIMER SINTOMI IN EVOLUZIONE

Ci sono problemi di orientamento per cui:

- Si perde in luoghi conosciuti
- Non riconosce strade abituali
- Confonde il giorno con la notte
- Non sa che giorno è

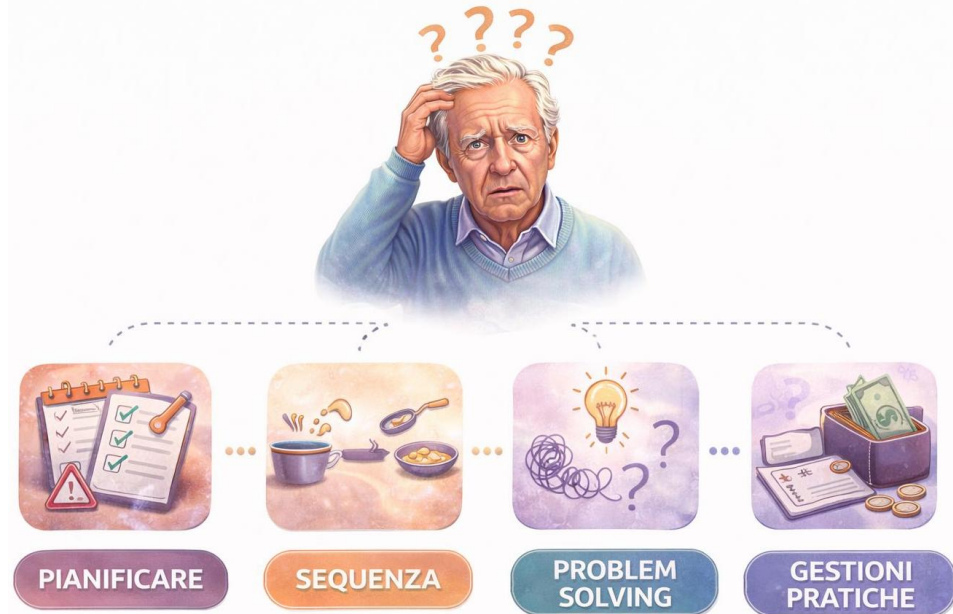


ALZHEIMER SINTOMI IN EVOLUZIONE

Ha problemi nelle funzioni ESECUTIVE per cui:

- Ha difficoltà a pianificare
- Non riesce a seguire sequenze come nell'atto di cucinare
- Perde capacità nel problem solving
- Ha difficoltà con denaro e gestione pratica

PROBLEMI NELLE FUNZIONI ESECUTIVE



ALZHEIMER SINTOMI IN EVOLUZIONE

Ha problemi **COMPORAMENTALI** come ad esempio:

- **Wandering o vagabondaggio per cui :**
 - Cammina senza meta
 - Esce di casa e si perde
 - Sembra cercare qualcosa come se la mente cercasse una strada che non trova più
- **Fa comportamenti ripetitivi come se cercasse ordine fuori perché ha il disordine dentro**
 - Piega e sistema continuamente le lenzuola
 - Mette a posto oggetti in modo ossessivo
 - Apre e chiude cassetti ripetutamente
 - Ripete gesti uguali



ALZHEIMER SINTOMI IN EVOLUZIONE

Ha problemi DI AGITAZIONE e IRREQUIETEZZA con:

- Nervosismo
- Irrequietezza serale o sundowning
- Difficoltà a stare fermo
- Ansia
- Paura
- Depressione
- Irritabilità
- Sbalzi d'umore

Ha DISINIBIZIONI con:

- Comportamenti inappropriati
- Perdita di filtri sociali
- Apatia
- Indifferenza totale

ANSIA E IRREQUIETEZZA SERALE

Nel tardo pomeriggio e alla sera possono aumentare agitazione, tensione e difficoltà a rilassarsi.



AGITAZIONE

Aumento del movimento, difficoltà a stare fermi, irrequietezza.



ANSIA

Sensazione di paura, preoccupazione, tensione senza un motivo chiaro.



PEGGIORAMENTO SERALE

I sintomi tendono ad aumentare nel tardo pomeriggio e alla sera ("sundowning").



DIFFICOLTÀ A RILASSARSI

Fatica ad addormentarsi, risvegli frequenti, sonno frammentato.



Comprendere questi segnali aiuta a rispondere con calma, empatia e strategie adeguate.

ALZHEIMER SINTOMI IN EVOLUZIONE

Possono esserci **DISTURBI PERCETTIVI** come

- Allucinazioni (meno frequenti rispetto alla forma con corpi di Lewy)
- Interpretazioni errate della realtà come la percezione che tutti ce l'abbiano con lui o con lei (delirio persecutorio)

Disturbo sonno-veglia

Disturbi alimentari come:

- Dimentica di mangiare
- Mangia troppo
- Cambia preferenze prediligendo il dolce
- Ha difficoltà a usare le posate



ALZHEIMER SINTOMI IN EVOLUZIONE

Nelle FASI AVANZATE:

- Rallentamento motorio
- Difficoltà a camminare
- Instabilità
- Rischio di cadute
- Difficoltà a vestirsi
- Difficoltà nell'igiene personale
- Incontinenza

Spv a 8 anni dalla DG

Ma c'è chi sopravvive anche 20 anni

RALLENTAMENTO MOTORIO

La rigidità e i rallentamenti nei movimenti possono rendere difficili attività comuni.



LENTEZZA



STANCHEZZA



DIFFICOLTÀ



BISOGNO DI AIUTO

Mini Mental State Evaluation (M.M.S.E.)

Test somministrabile si no

In che anno siamo? (0-1) |

In che stagione siamo? (0-1) |

In che mese siamo? (0-1) |

Mi dica la data di oggi? (0-1) |

Che giorno della settimana è oggi? (0-1) |

Mi dica in che nazione siamo? (0-1) |

In quale Regione italiana siamo? (0-1) |

In quale città ci troviamo? (0-1) |

A che piano siamo? (0-1) |

Far ripetere: "pane, casa, gatto". La prima ripetizione dà adito al punteggio.
Ripetere finché il soggetto esegue correttamente, max 6 volte (0-3) |

Far contare a ritroso da 100 togliendo 7 per cinque volte:
○ - 93 ○ - 86 ○ - 72 ○ - 65.
Se non completa questa prova, allora far sillabare all'indietro la parola:
MONDO: ○ - ○ D - ○ N - ○ ○ - ○ M - ○ (0-5) |

Chiedere la ripetizione dei tre soggetti precedenti (0-3) |

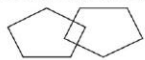
Mostrare un orologio ed una matita chiedendo di dirne il nome (0-2) |

Ripeta questa frase: "tigre contro tigre" (0-1) |

Mini-Mental State Examination (MMSE)

Patient's Name: _____ Date: _____

Instructions: Ask the questions in the order listed. Score one point for each correct response within each question or activity.

Maximum Score	Patient's Score	Questions
5		"What is the year? Season? Date? Day of the week? Month?"
5		"Where are we now: State? County? Town/city? Hospital? Floor?"
3		The examiner names three unrelated objects clearly and slowly, then asks the patient to name all three of them. The patient's response is used for scoring. The examiner repeats them until patient learns all of them, if possible. Number of trials: _____
5		"I would like you to count backward from 100 by sevens." (93, 86, 79, 72, 65, ...) Stop after five answers. Alternative: "Spell WORLD backwards." (D-L-R-O-W)
3		"Earlier I told you the names of three things. Can you tell me what those were?"
2		Show the patient two simple objects, such as a wristwatch and a pencil, and ask the patient to name them.
1		"Repeat the phrase: 'No ifs, ands, or buts.'"
3		"Take the paper in your right hand, fold it in half, and put it on the floor." (The examiner gives the patient a piece of blank paper.)
1		"Please read this and do what it says." (Written instruction is "Close your eyes.")
1		"Make up and write a sentence about anything." (This sentence must contain a noun and a verb.)
1		"Please copy this picture." (The examiner gives the patient a blank piece of paper and asks him/her to draw the symbol below. All 10 angles must be present and two must intersect.) 
30		TOTAL

(Adapted from Rovner & Folstein, 1987)

ALZHEIMER SINTOMI IN EVOLUZIONE



MMSE scoring

24-30: no cognitive impairment

18-23: mild cognitive impairment

0-17: severe cognitive impairment

Secondo altri riferimenti:

- 25-30 = normale
- 20-24 = demenza lieve
- 11-19 = demenza moderata
- 0-10 = demenza grave

ADL

(ACTIVITIES OF DAILY LIVING)

A) FARE IL BAGNO (vasca, doccia, spugnature)	Punteggio
1) Fa il bagno da solo (entra ed esce dalla vasca da solo).	1
2) Ha bisogno di assistenza soltanto nella pulizia di una parte del corpo (es. dorso).	1
3) Ha bisogno di assistenza per più di una parte del corpo.	0
B) VESTIRSI (prendere i vestiti dall'armadio e/o cassetti, inclusa biancheria intima, vestiti, uso delle allacciature e delle bretelle se utilizzate)	
1) Prende i vestiti e si veste completamente senza bisogno di assistenza.	1
2) Prende i vestiti e si veste senza bisogno di assistenza eccetto che per allacciare le scarpe.	1
3) Ha bisogno di assistenza nel prendere i vestiti o nel vestirsi oppure rimane parzialmente o completamente svestito.	0
C) TOILETTE (andare nella stanza da bagno per la minzione e l'evacuazione, pulirsi, rivestirsi)	
1) Va in bagno, si pulisce e si riveste senza bisogno di assistenza (può utilizzare mezzi di supporto come bastone, deambulatore o seggiola a rotelle, può usare vaso da notte o comoda svuotandoli al mattino).	1
2) Ha bisogno di assistenza nell'andare in bagno o nel pulirsi o nel rivestirsi o nell'uso del vaso da notte o della comoda.	0
3) Non si reca in bagno per l'evacuazione	0
D) SPOSTARSI	
1) Si sposta dentro e fuori dal letto e in poltrona senza assistenza (eventualmente con canadesi o deambulatore).	1
2) Compie questi trasferimenti se aiutato.	0
3) Allettato, non esce dal letto.	0
E) CONTINENZA DI FECIE E URINE	
1) Controlla completamente feci e urine.	1
2) "Incidenti" occasionali.	0
3) Necessità di supervisione per il controllo di feci e urine, usa il catetere, è incontinente	0
F) ALIMENTAZIONE	
1) Senza assistenza.	1
2) Assistenza solo per tagliare la carne o imbrattare il pane.	1
3) Richiede assistenza per portare il cibo alla bocca o viene nutrito parzialmente o completamente per via parenterale.	0
PUNTEGGIO TOTALE (A+B+C+D+E+F) /6	

DIFFICOLTÀ A LAVARSI IN AUTONOMIA

L'igiene personale può diventare complicata e fonte di stress.



CONFUSIONE

Non riuscire l'ordine giusto delle azioni.



MANI E MOVIMENTI

Problemi nel coordinare i movimenti, far scorrere l'acqua, usare il sapone.



PASSI SCORDATI

Dimentica di finire di lavare o di sciacquare tutto.



DISORDINE

Ambiente bagnato, vestiti bagnati.



Comprendere l'esperienza della persona aiuta a mostrare calma, empatia e supporto.

WHAT ARE iADLS?

The Instrumental Activities of Daily Living

Cooking



Cooking, planning, and preparing meals

House Cleaning



Keeping living space free of clutter and dirt

Taking Medication



Taking medications as prescribed

Laundry



Washing linens, towels, and articles of clothing

Shopping



Purchasing groceries, clothing, and other items

Personal Finances



Paying bills and budgeting accurately

Communication



Making and returning telephone calls

Transportation



Driving a car, calling a cab, using public transportation

ALZHEIMER

Le cause del morbo di Alzheimer: alterazioni genetiche



In caso di alterazione della proteina beta-amiloide i geni codificano per gamma secretasi difettosi che tagliano male la APP . E' un gene presente nel cr 21

Le preseniline fanno parte della gamma secretasi. La presenilina è precursore della BetaA ed è presente in un gene del cr 14

L'apolipoproteina E serve a trasportare grassi e colesterolo e aiuta la pulizia cerebrale. Se c'è APOE4 si hanno spazzini più lenti e la beta amiloide si accumula

ALTERAZIONI GENETICHE E ALZHEIMER

Mutazioni genetiche possono influenzare i processi cerebrali predisponendo alla malattia.



BETA-AMILOIDE

Produzione eccessiva e placche
appiccicose

...

PRESENILINE

Taglio proteina sbagliato

...

APOLIPOPROTEINA E

Problemi di pulizia e trasporto

ALTERAZIONE DELL'APOLIPOPROTEINA E

L'APOE è una componente di alcune lipoproteine che trasportano il colesterolo
E' presente in un gene del cr 19

E' una lipoproteina di diversi tipi:

- ApoE2
- ApoE3
- ApoE4

Gli studi hanno dimostrato che i soggetti con ApoE4 sviluppano più frequentemente e precocemente la malattia di Alzheimer , mentre quelli con ApoE2 ne sono immuni

ALZHEIMER

Condividono alcuni meccanismi biologici

Nella sdr di Down, il cr 21 in più contiene il gene APP per il precursore della beta amiloide per cui si ha una produzione aumentata di beta amiloide già dalla giovane età (come se le persone con la sdr di Down fossero programmate per produrre più amiloide)

Inoltre in entrambe le condizioni c'è stress ossidativo, neuroinfiammazione, disfunzione mitocondriale e alterazione della plasticità neuronale

Sindrome di Down e
malattia di Alzheimer



Le due patologie condividono simili modificazioni neuropatologiche, approfondiamone le specifiche

SISTEMI DI PULIZIA DALLA BETA AMILOIDE

DRENAGGIO

MICROGLIA

SONNO

IL CERVELLO COME UNA CITTÀ...

...E TROPPI SPAZZATURA AMILOIDE!



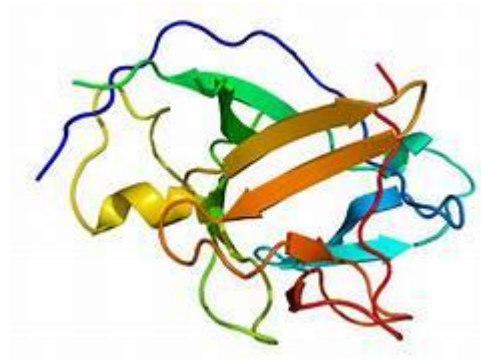
ALZHEIMER & DOWN

SISTEMI DI PULIZIA AMILOIDE!

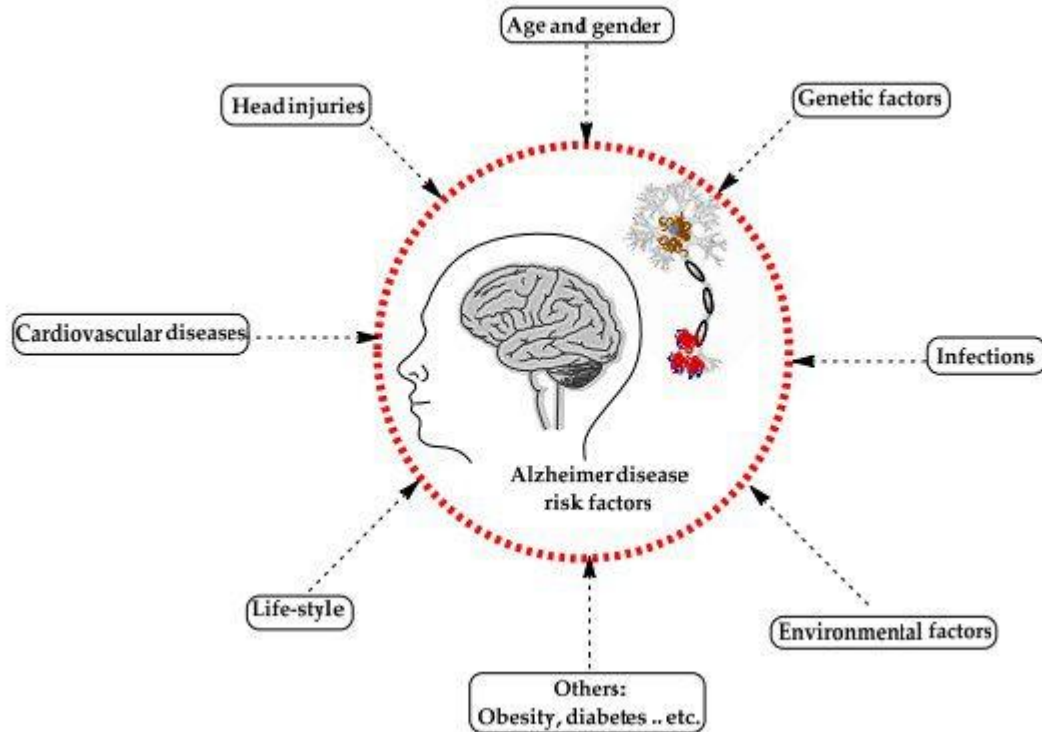
IL1 Beta

È una citochina infiammatoria che

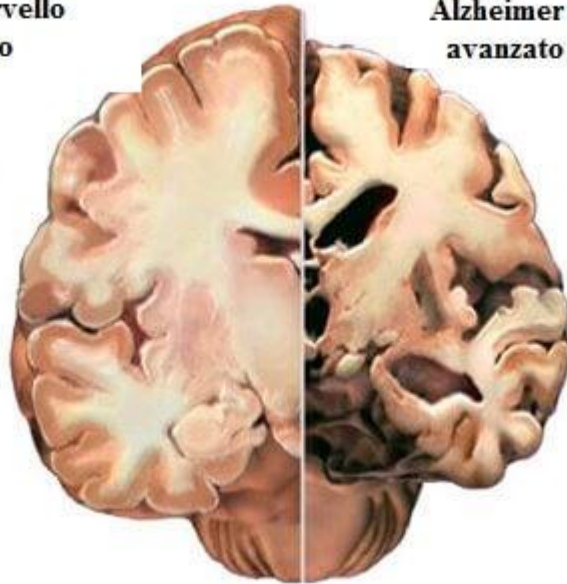
- riduce la neurogenesi
- Riduce la riparazione neuronale
- Crea danno in ippocampo per la memoria e l'organizzazione del pensiero



ALZHEIMER

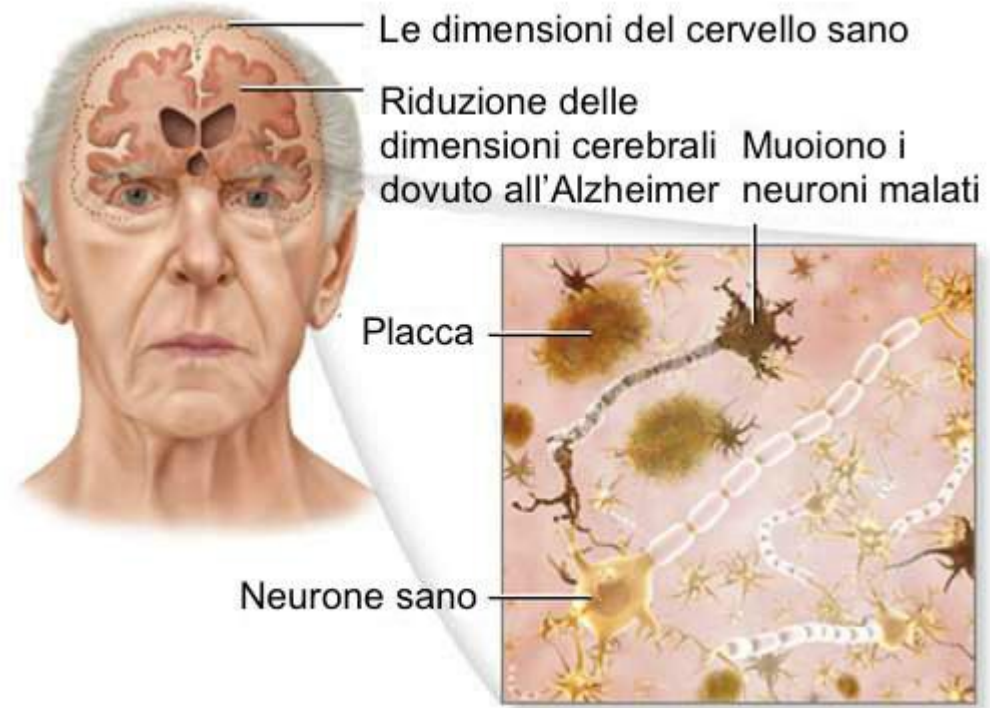


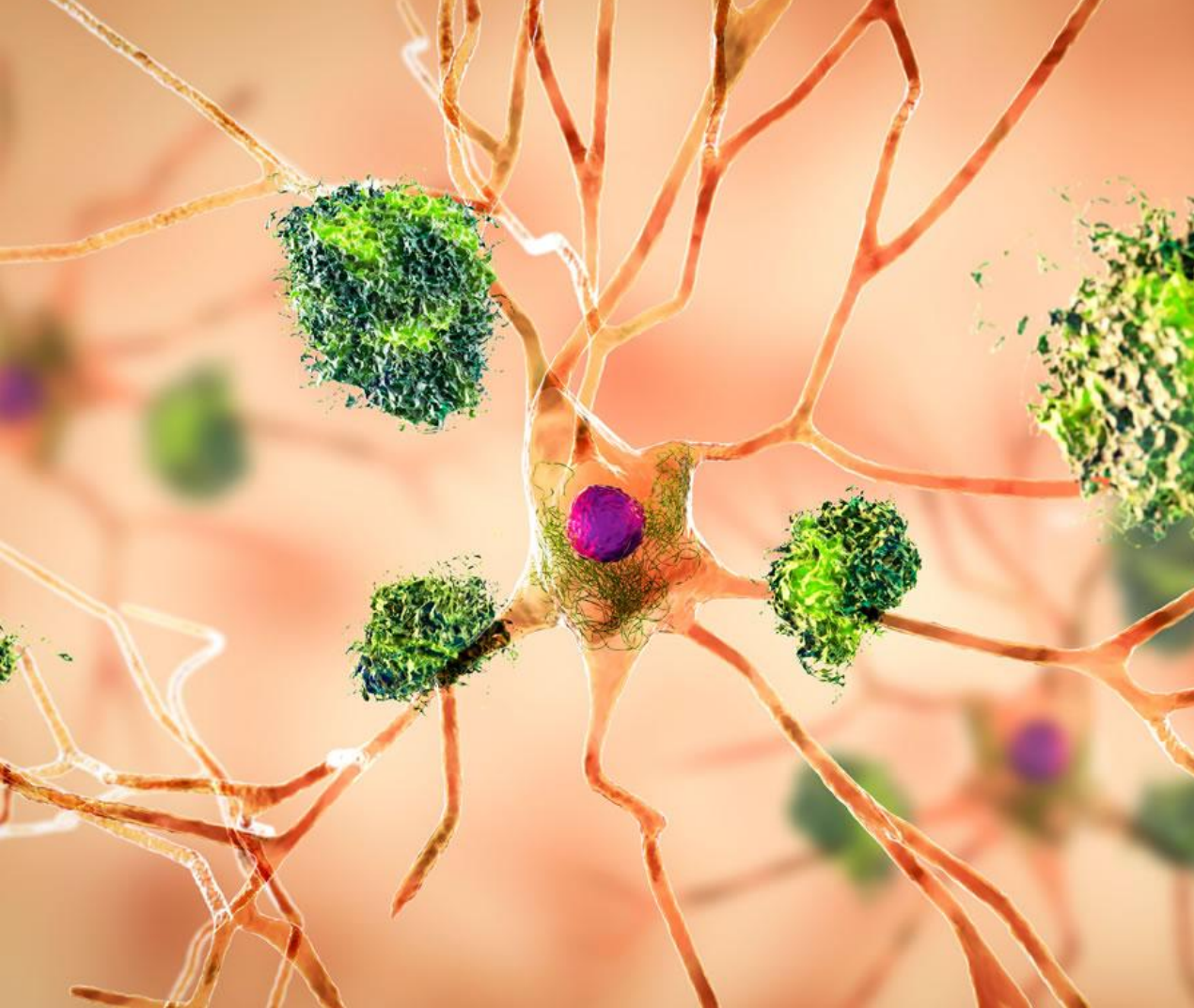
**Cervello
sano**



**Alzheimer
avanzato**

COSA





**Si ha una
riduzione del
NT
Acetilcolina
Fondamentale per
la trasmissione
neuronale**

INFIAMMAZIONE INTESTINALE E ALZHEIMER

L'infiammazione intestinale altera la
performance degli astrociti



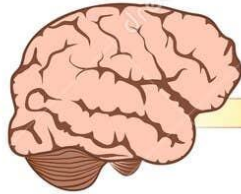
LA GLICEMIA A DIGIUNO

PORTALA < 85 mg/dl

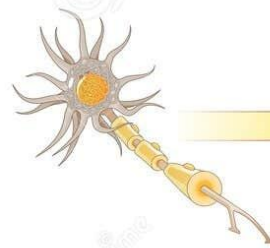
ALZHEIMER'S DISEASE and DIABETES



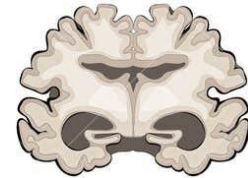
Obesity
(insulin resistance)



Impaired glucose
metabolism in the brain



Reduced neuroplasticity
and neuron survival



Alzheimer's disease
(cognitive impairment)

ECCESSO DI RAME LIBERO E ALZHEIMER

Il rame libero (non legato)

- lega la Beta AMILOIDE
- Aumenta lo stress ossidativo
- Aumenta la tossicità neuronale

Non è MAI un problema quando è «legato» ad altro

Solo il rame libero è:

- Reattivo
- Pro-ossidante
- Potenzialmente dannoso

Puoi paragonarlo al fuoco che nella stufa (rame legato e protetto) è piacevole, nella stanza (libero) è pericoloso

Cos'è il Rame Legato?

RAME "LIBERO"



- 🔥 Pericoloso
- 🔥 Pro-ossidante
- 🔥 Dannoso

RAME "LIBERO" =
FUOCO PERICOLOSO;
RAME "LEGATO" =
FUOCO SICURO NELLA STUFA

RAME "LEGATO"



CERULOPLASMINA

- 🛡 Controllato
- 🛡 Non reattivo
- 🛡 Necessario



IL RAME: FUOCO CHE PUÒ PROTEGGERE O DANNEGGIARE

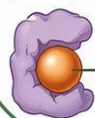
La differenza è se è legato (controllato) o libero (reattivo)

RAME LEGATO = SICURO E UTILE

Il fuoco nella stufa: scalda e serve



PROTEINA
(es. ceruloplasmina)



RAME
LEGATO

- ✓ Stabile
- ✓ Non reattivo
- ✓ Non tossico
- ✓ Funzionale

ESEMPI

- Ceruloplasmina (trasporta il rame nel sangue)
- Metallotioneine (lo immagazzinano)
- Enzimi rame-dipendenti (es. SOD, citocromo c ossidasi)

Rame legato = protetto, controllato, necessario



RAME LIBERO = REATTIVO E POTENZIALMENTE DANNOSO

Il fuoco nella stanza: può causare un incendio



RAME
LIBERO

- Reattivo
- Pro-ossidante
- Tossico per i neuroni
- Danneggia cellule e proteine



COSA PUÒ FARE



Genera radicali liberi
(stress ossidativo)



Danneggia proteine
e amiloide



Favorisce
neuroinfiammazione



**TENERE IL RAME LEGATO È COME TENERE IL FUOCO NELLA STUFA:
CI PROTEGGE E CI FA BENE.**

ESEMPI DI RAME LEGATO AD ALTRO

La **CERULOPLASMINA** (caeruleus in latino blu-azzurro, plasma =componente del sangue)

- È una proteina prodotta dal fegato
- Trasporta il 90-95% del rame nel sangue (prende il Cu e lo porta dove serve). Il Cu nelle proteine dà una colorazione blu-azzurra
- Aiuta il ferro trasformandolo in una forma utilizzabile
- È come se fosse un custode del rame

Qui il rame è :

- Stabile
- Non tossico
- Funzionale



ESEMPI DI RAME LEGATO AD ALTRO

La METALLOTIONEINE

- Sono proteine intracellulari
- Immagazzinano rame

Le metallotionine sono piccole proteine che catturano e tengono sotto controllo i metalli come Zn, Cu, Cadmio e Hg, bloccandoli e tenendoli sotto controllo.

Proteggono dai metalli evitando che facciano danni o che aumentino lo stress ossidativo. Svolgono la funzione di «spugne intelligenti» che:

- Assorbono i metalli in eccesso
- Li rilasciano in Q adeguata quando e dove servono

Qui il rame ha la funzione di :

- Proteggere
- Regolare

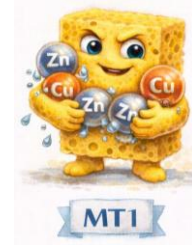
Quando sono basse si ha un terreno + favorevole per neuroinfiammazione, Alzheimer e pans/pandas



METALLOTIONEINE

METALLOTIONEINA 1 o MT1 (= spugna generale)

- È la + diffusa
- Presente in molti tessuti con la funzione di protezione generale
- Lega Zn, Cu, metalli tossici



MT2 (= spugna per l'equilibrio interno)

- Presente in cervello e fegato
- Serve per regolare Zn e Cu e per proteggere dallo stress ossidativo



MT3 (=spugna guardiano per il cervello)

- Questa è per noi quella speciale che si trova nel cervello soprattutto
- Protegge i neuroni e regola la crescita neuronale
- Molto studiata i Alzheimer e nella neurodegenerazione



MATALLOTIONEINE

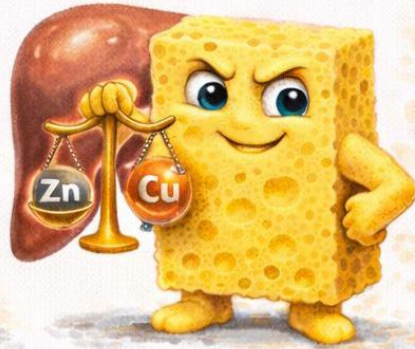
MT4 (= spugna per la difesa periferica)

- È la < conosciuta
- Presente in pelle e mucose
- Ha la funzione di protezione locale





MT1



equilibrio fegato-cervello

MT2



MT3



MT4

METALLOTIONEINE

COSA POSSIAMO FARE PER MODULARE AL MEGLIO LE METALLOTIONEINE?

Lavorare su:

- **Metalli pesanti**
- **Ridurre la Permeabilità intestinale**
- **Ridurre l'inflammazione**
- **Detox epatico**
- **Supportare con Zn che stimola la produzione di MT e riequilibra il Cu**
- **Cicli di selenio**



ESEMPI DI RAME LEGATO AD ALTRO



Gli enzimi RAME DIPENDENTI COME

- SOD = enzima che neutralizza i radicali liberi più aggressivi
- Citocromo C ossidasi = enzima che lavora nei mitocondri e che permette alla cellula di produrre En usando l'O2 nell'ultimo passaggio. Senza di lei la cellula non riesce a chiudere il ciclo. E' come l'interruttore finale della luce. Tutta la corrente arriva, ma serve qualcosa che la accenda
- Dopamina beta idrossilasi (DBH) =enzima che trasforma la dopamina in NA, quindi dal NT della calma e del piacere a quello dell'attivazione

Qui il rame è:

- Attivo
- Ma controllato



SOD

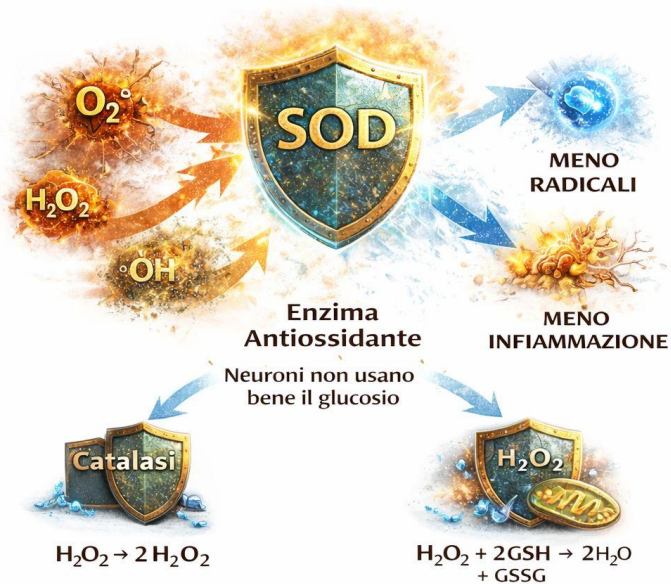
SOD =

- enzima che neutralizza i radicali liberi più aggressivi
- I ROI sono come scintille
- La SOD le disinnesca, ma poi ha bisogno che intervenga in aiuto anche il GSH



SOD e Protezione Neuronale

La SOD è utile per l'Alzheimer?



- ✓ Protegge i Neuroni
- ✓ Difende i Mitocondri
- ✓ Riduce Infiammazione

Zinco & Rame nella Curva dello Stress

Zinco utile per prevenire/alleviare i sintomi dell'Alzheimer?



Fase	Zinco
	⚠ utile con cautela
	✓ ideale
	✓ molto utile
	✓ utile (in supporto)

CITOCROMO C OSSIDASI

L'INTERRUTTORE DELL'ENERGIA

ELETTRONI



OSSIGENO (O₂)



**ENERGIA
ATP**

-  Più energia per le cellule
-  Cervello protetto
-  Meno radicali liberi

DOVE LAVORA?



NEI MITOCONDRI
(le centrali della cellula)



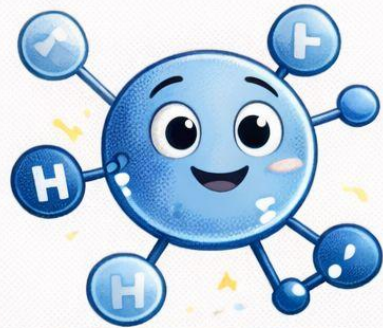
HA BISOGNO DI **RAME** PER FUNZIONARE BENE

SE È RALLENTATA:

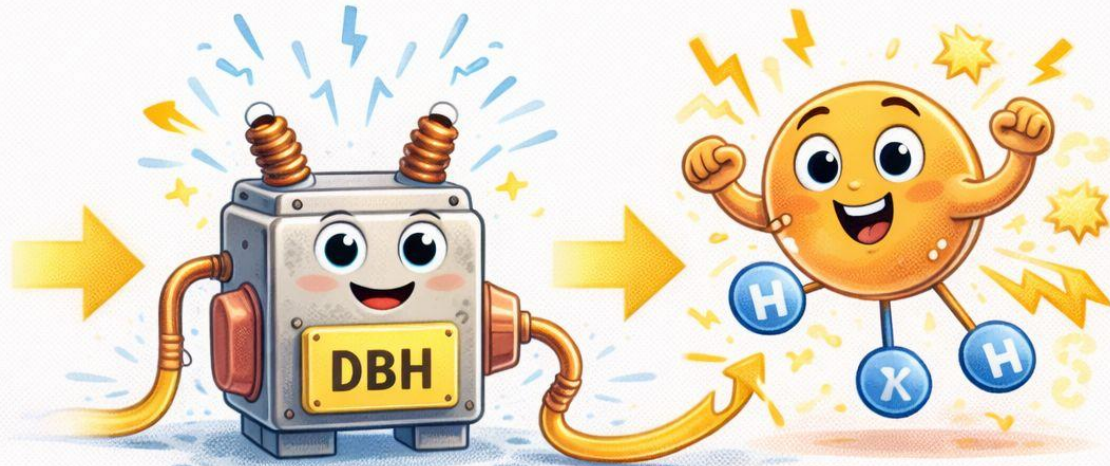
-  ↓ energia
-  ↑ stanchezza cellulare
- neuroni più fragili

DOPAMINA BETA IDROSSILASI

Dalla calma alla attivazione e al focus



DOPAMINA



NORADRENALINA

ECCESSO DI ALLUMINIO E ALZHEIMER

L'ESPOSIZIONE ALL'ALLUMINIO AUMENTA L'INCIDENZA



► Front Aging Neurosci. 2021 Jun 24;13:650930. doi:
[10.3389/fnagi.2021.650930](https://doi.org/10.3389/fnagi.2021.650930)

Cadmium, an Environmental Contaminant, Exacerbates Alzheimer's Pathology in the Aged Mice's Brain

[Tahir Ali](#)^{1,2,†}, [Amjad Khan](#)^{1,†}, [Sayed Ibrar Alam](#)¹, [Sareer Ahmad](#)¹, [Muhammad Ikram](#)¹, [Jun Sung Park](#)¹, [Hyeon Jin Lee](#)¹, [Myeong Ok Kim](#)^{1,*}

IL CADMIO quando entra nel corpo, si deposita in rene, fegato e cervello e

- **Può favorire lo STRESS OSSIDATIVO**
- **La neuroinfiammazione**
- **La disfunzione mitocondriale**
- **Alterazione della plasticità sinaptica con aumento della possibilità di formazione di beta amiloide e proteine TAU nei topolini**

Negli umani è stata evidenziata una correlazione significativa fra

- **i livelli di Cadmio nel sangue**
- **Mortalità per Alzheimer**

Il Cadmio è uno dei metalli da osservare maggiormente nelle demenze non come causalità diretta, ma come associazione

DOVE SI TROVA IL CADMIO



Blood cadmium levels and Alzheimer's disease mortality risk in older US adults

Jin-Young Min et al. Environ Health. 2016.

IL CADMIO non si vede, non si sente, non si percepisce, ma entra nel corpo da + strade:

- Sigaretta in primis (è come una microiniezione diretta di metalli nel sangue grazie all'assorbimento nei polmoni)
- Fumo dalle industrie metallurgiche o di batterie, saldature, pigmenti, vernici, plastiche stabilizzate
- Inceneritori e combustioni di rifiuti
- Suoli contaminati in cui il Cadmio entra nella catena alimentare
- Acqua contaminata
- Riso o grano contaminati
- Spinaci o lattuga contaminati
- Funghi
- Molluschi o crostacei
- Fegato e reni di animali contaminati

