

---

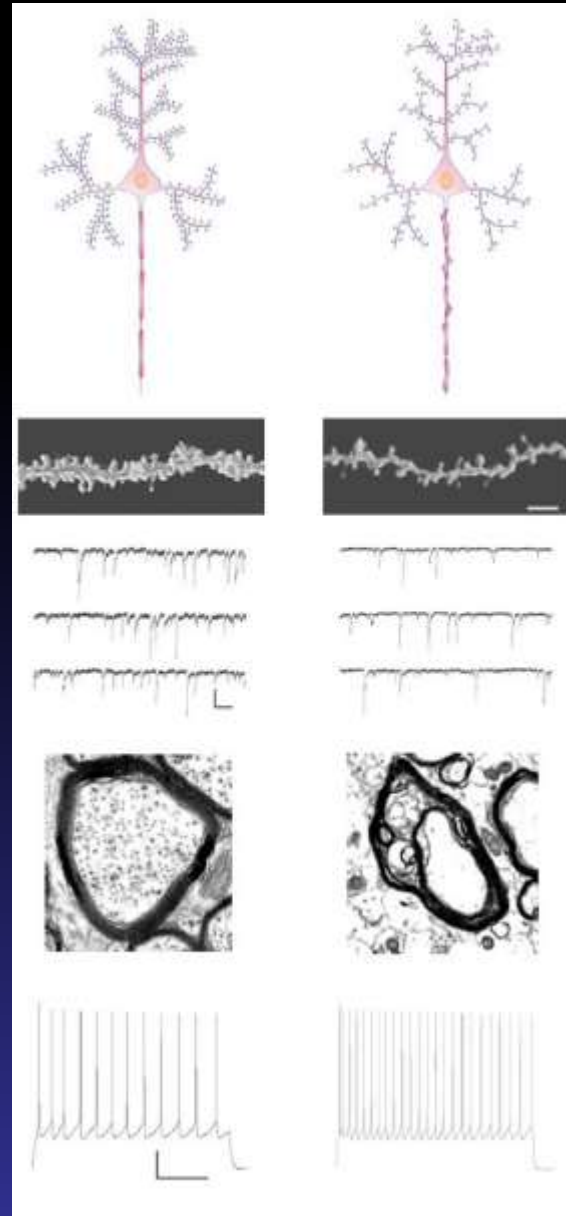
# **Train the Brain 1 e 2**

**Ubaldo Bonuccelli  
UO Neurologia AOU Pisa**

# 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**

**2**

**Guaina mielinica distrofica e perdita di fibre nervose**

**Aumentata frequenza di scarica del potenziale d'azione**

## 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.*

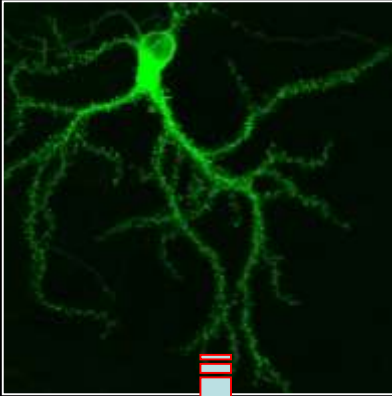
*The prevalence of dementia and Alzheimer's disease in Shanghai, China: Impact of age, gender and education. Annals of Neurology. 1990; 27:428–437.*

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

# Arricchimento ambientale nei modelli animali



# Effetti dell'arricchimento ambientale



## Anatomico:

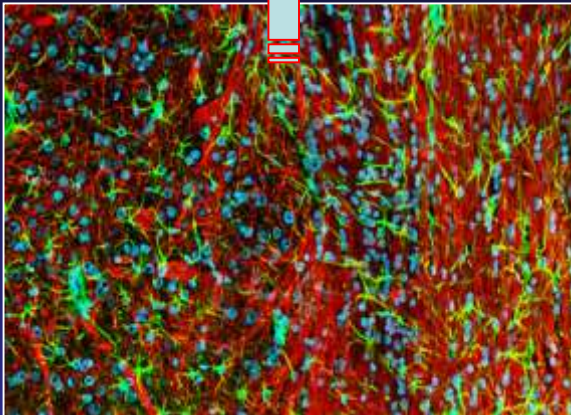
- aumento dello spessore e del peso della corteccia
- ricca arborizzazione dendritica
- maggiore numero di sinapsi
- accresciuto tasso di neurogenesi



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



**Comportamentale:**  
prestazioni migliori in compiti di memoria e apprendimento



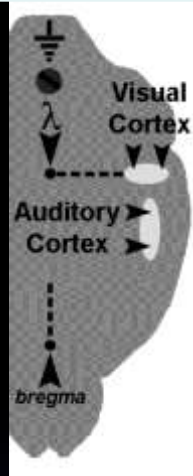
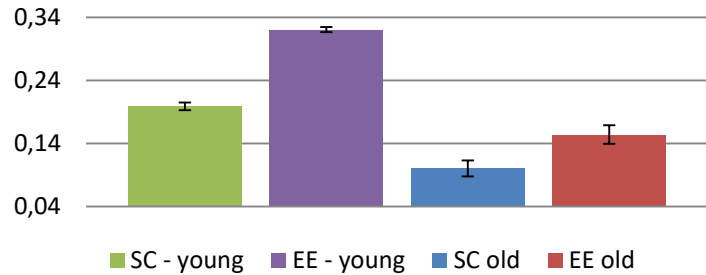
## Molecolare:

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

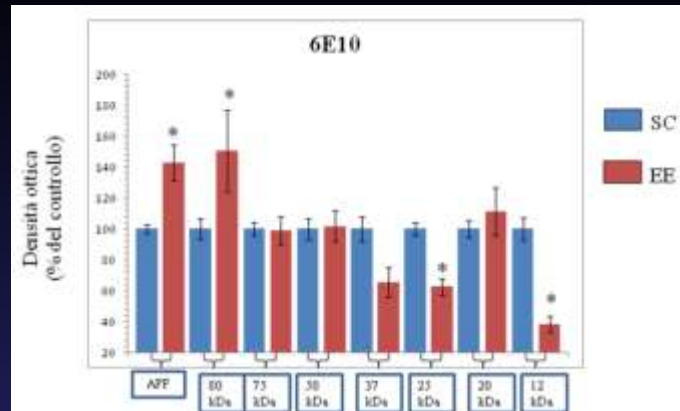
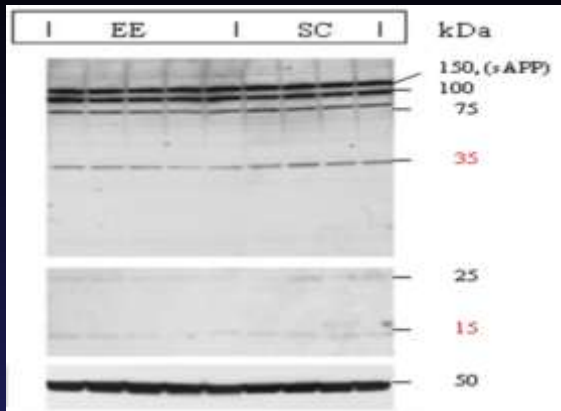


# Effetti benefici dell'arricchimento nel roditore anziano

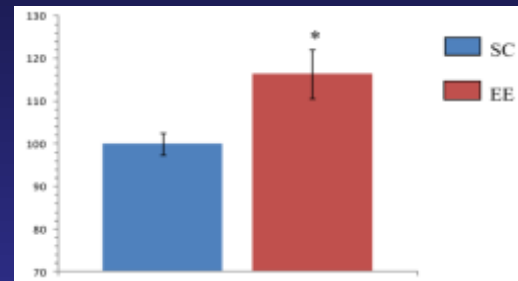
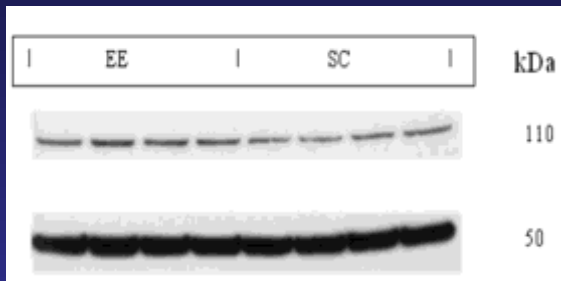
## Visuo-acoustic LFP correlation



**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**

**...e nell'Uomo?**

## Arricchimento ambientale nell'uomo una strategia non invasiva per contrastare la demenza

---



**Perseguire attività di svago cognitivamente stimolanti nelle fasi medie e tardive della vita si associa a riduzione dell'incidenza di demenza**

(Valenzuela e Sachdev, Psychol Med. 2006).

**L'esercizio fisico riduce il rischio di declino cognitivo e di demenza negli anziani**

(Laurin et al., Arch. Neurol. 2001; Weuve et al., Jama 2004;

Marx, Science 2005; Podewils et al., Am.J.Epidem. 2005).

**Livelli moderati di attività fisica aerobica in soggetti anziani non patologici si associano a miglioramento delle prestazioni cognitive, con un effetto che correla con il livello di fitness cardiovascolare.**

(Colcombe et al., PNAS 2004; Erickson et al., Cereb Cortex 2007;

Pereira et al., PNAS 2007).





# 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>

Age-related cognitive impairment and dementia are an increasing societal burden. Epidemiological studies indicate that lifestyle factors, e.g. physical, cognitive and social activities, correlate with reduced dementia risk; moreover, positive effects on cognition of physical/cognitive training have been found in cognitively unimpaired elders. Less is known about effectiveness and action mechanisms of physical/cognitive training in elders already suffering from Mild Cognitive Impairment (MCI), a population at high risk for dementia. We assessed in 113 MCI subjects aged 65–89 years, the efficacy of combined physical-cognitive training on cognitive decline, Gray Matter (GM) volume loss and Cerebral Blood Flow (CBF) in hippocampus and parahippocampal areas, and on brain-blood-oxygenation-level-dependent (BOLD) activity elicited by a cognitive task, measured by ADAS-Cog scale, Magnetic Resonance Imaging (MRI), Arterial Spin Labeling (ASL) and fMRI, respectively, before and after 7 months of training vs. usual life. Cognitive status significantly decreased in MCI-no training and significantly increased in MCI-training subjects; training increased parahippocampal CBF, but no effect on GM volume loss was evident; BOLD activity increase, indicative of neural efficiency decline, was found only in MCI-no training subjects. These results show that a non pharmacological, multicomponent intervention improves cognitive status and indicators of brain health in MCI subjects.

# **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 )**

**Dip. di Neuroscienze, Clinica Neurologica, Università di Pisa**

**Dip. di Medicina Interna, Università di Pisa**

**IRCCS Fondazione "Stella Maris"**

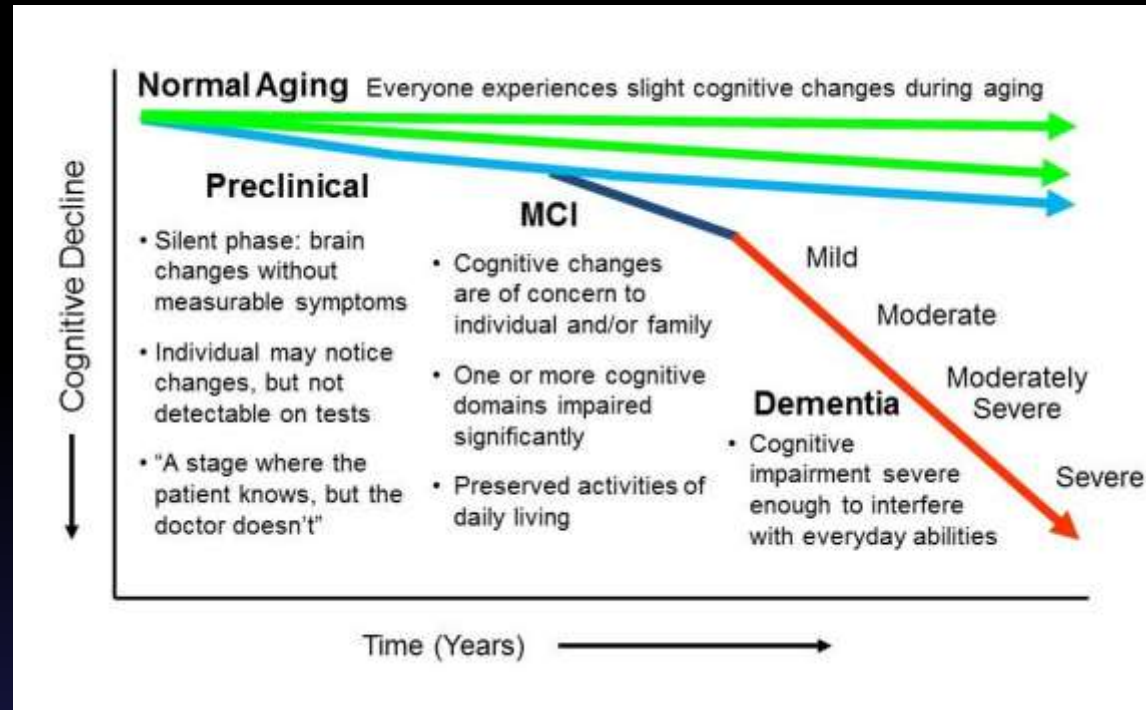
**Dip. di patologia chirurgica, medica, molecolare ed area critica, Univerwsità di Pisa**

**Scuola Superiore Sant'Anna, Pisa**

**Ente finanziatore:**

**Fondazione Pisa**

# 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).

**Subjects evaluated for the screening (age 65-89)  
n=393**

Screening: negative  
n=105

**Screening: positive  
n=288**

**MCI clinical confirmation and baseline cognitive assessment n=131**

No MCI clinical confirmation n=157  
*(n=136 normal cognitive profile;  
n=21 mild AD)*

**Baseline instrumental assessment (T0) n=131**

18 subjects not enrolled  
*(n=1 died  
n=7 withdrew before randomization  
n=10 exclusion criteria for comorbidities)*

**n=113 subjects randomly assigned (55% single domain)**

**Intervention group n=55  
MCI-training  
(intervention 7 months)**

**Control group n=58  
MCI-no training  
(normal life 7 months)**

**Re-evaluation at the end of intervention (T7) n=103  
drop out: 2 MCI-training and 8 MCI-no training subjects**

drop-out MCI-training n=2  
*(health problems unrelated to training)*  
  
drop-out MCI-no training n=8  
*(n=8 motivation)*

**Re-evaluation 12 months after end of training (T19)**

Criteria di esclusione: CDR > 1, GDS > 9, patologie debilitanti (e.g. epilessia, tumori, insuff. Renale)

Valutazione di screening: MMSE > 20, CDT < 8, CDR 0,5, GDS < 9

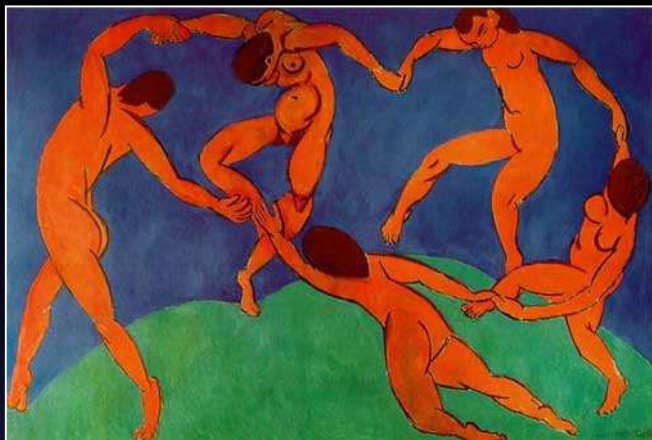
CDR: clinical dementia rating  
GDS: geriatric depression scale  
MMSE: mini mental state examination  
CDT: clock drawing test

# Train the brain

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

---

### Attività fisica



### Interazioni sociali



### Attività cognitiva





# Attività fisica

---

## Attività fisica aerobica



Cicloergometri  
professionali

**Tre sedute settimanali di attività fisica aerobica, con valutazione del dispendio energetico**

**Le sedute prevedono il contributo di animatori e si svolgono sotto il controllo di fisioterapisti e di un medico**



# 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

# TtB-land

## Reception



## Testing



## Physical training



## Cognitive training



## Music



**Dopo la diagnosi di MCI:**

**Valutazione prestazioni cognitive (ADAS-cog)**

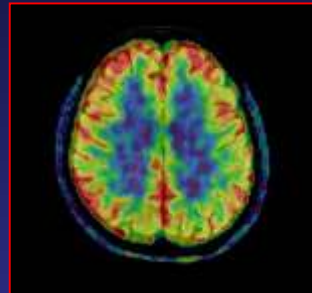
**Valutazione di volumetria e funzionalità cerebrale (+perfusione)  
mediante 3D MRI e fMRI**

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

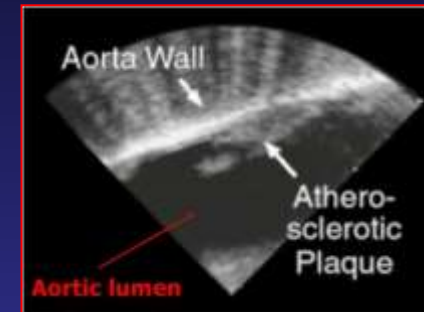
**Stato cognitivo**



**Arterial spin labeling**



**Ultrasonografia  
vascolare**



### 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**

## Caratteristiche baseline dei soggetti arruolati

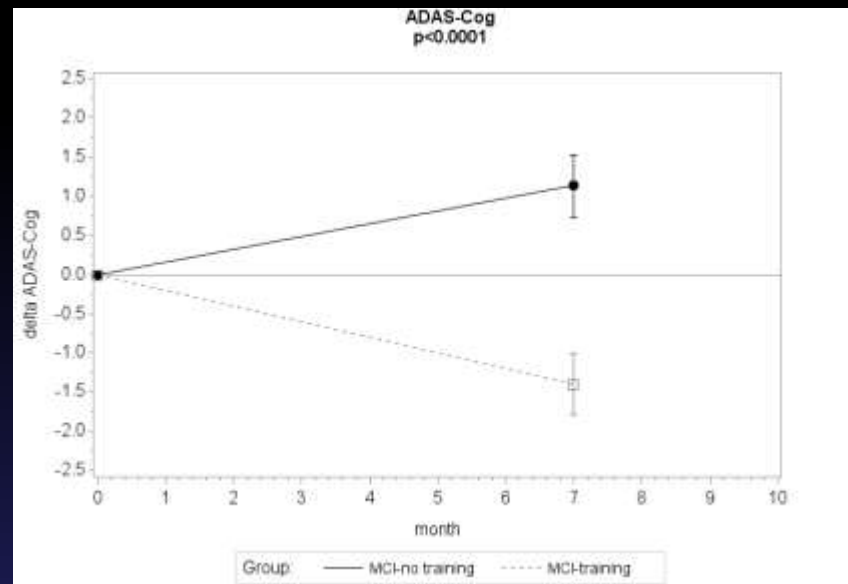
|   | Subjects with available information | All        | Intervention Group<br>MCI-training<br>(n=55) | Control Group<br>MCI-no training<br>(n=58) | p-value |
|---|-------------------------------------|------------|--|--|---------|
| <b>Demographic characteristics</b>          |                                     |            |  |  |         |
| <b>Age at the baseline, years (mean±SD)</b> | 113                                 | 74.5±4.6   | 74.0±4.8                                     | 74.9±4.4                                   | 0.3356  |
| <b>Sex, women (n, %)</b>                    | 113                                 | 55 (48.7)  | 29 (52.7)                                    | 26 (44.8)                                  | 0.4010  |
| <b>Education, years (mean±SD)</b>           | 113                                 | 9.1±4.2    | 9.4±4.5                                      | 8.7±3.9                                    | 0.5148  |
| <b>Screening Cognitive tests</b>            |                                     |            |  |  |         |
| <b>MMSE, score (mean±SD)</b>                | 113                                 | 25.6±2.3   | 25.4±2.2                                     | 25.9±2.5                                   | 0.2060  |
| <b>CDR, n (%)</b>                           | 113                                 |            |  |  | 0.6188  |
| 0   |                                     | 4 (3.5)    | 1 (1.8)                                      | 3 (5.2)                                    |         |
| 0.5   |                                     | 109 (96.5) | 54 (98.2)                                    | 55 (94.8)                                  |         |
| <b>CDT, score (mean±SD)</b>                 | 113                                 | 7.8±2.0    | 7.7±2.1                                      | 7.8±1.9                                    | 0.8629  |

# 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 temporo-spaziale, 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).*



Variation ADAS-Cog training : -1.40

Variation ADAS-Cog no training: + 1,15



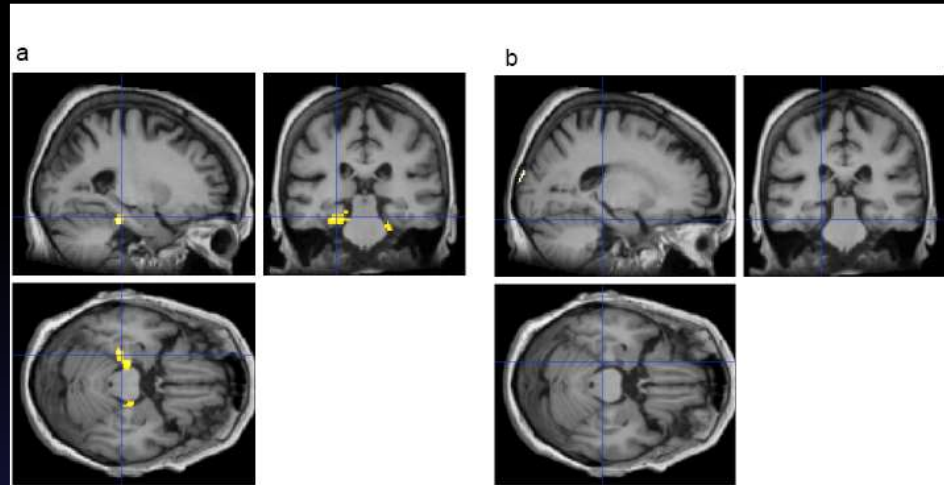
# Flusso ematico cerebrale

Arterial Spin Labeling (ASL)

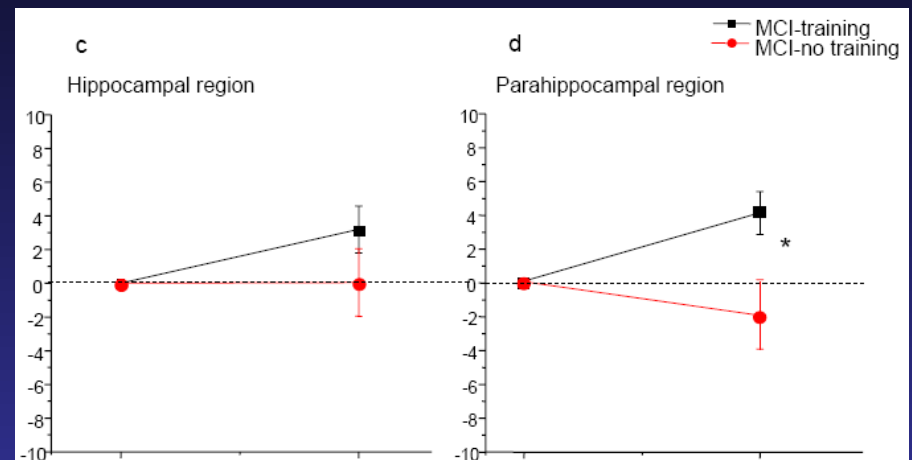


Misura quantitativa del flusso ematico cerebrale.

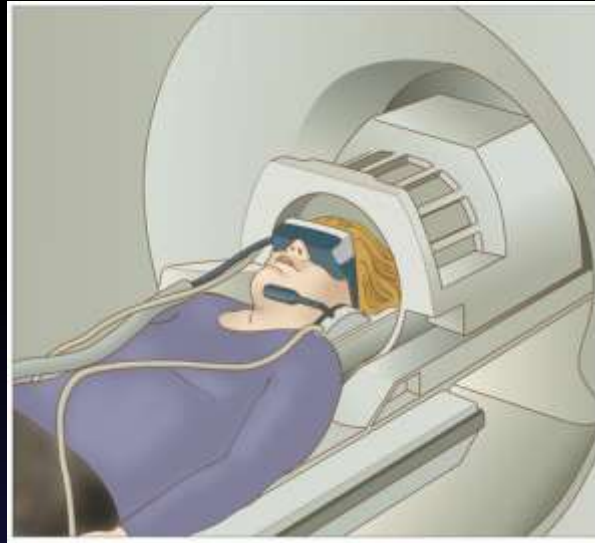
La tecnica consiste nel marcare magneticamente l'afflusso prossimale di sangue affluente ad una determinata area di tessuto, si ha cioè una misura di perfusione.



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



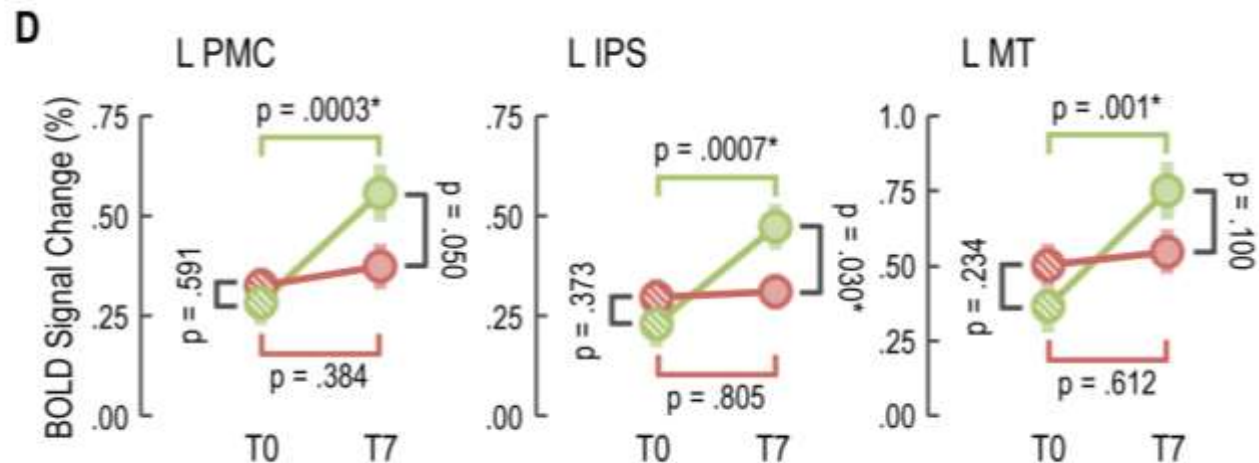
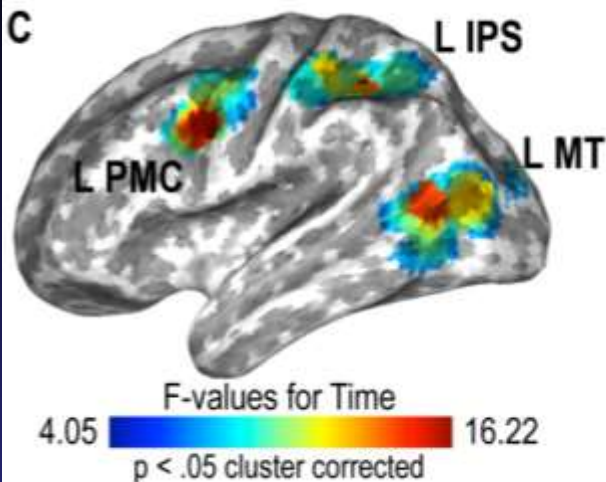
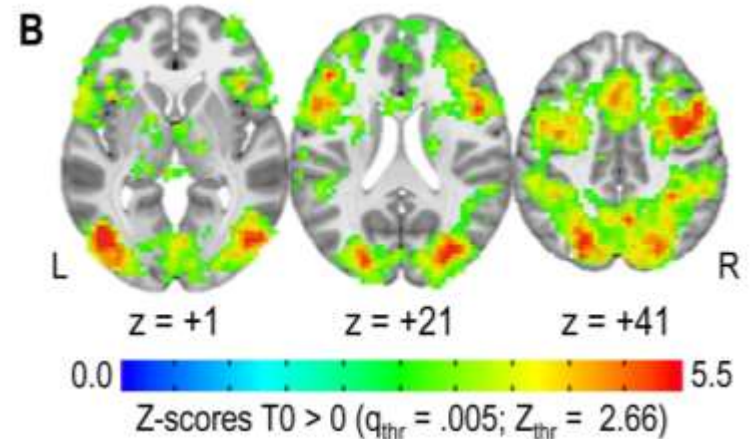
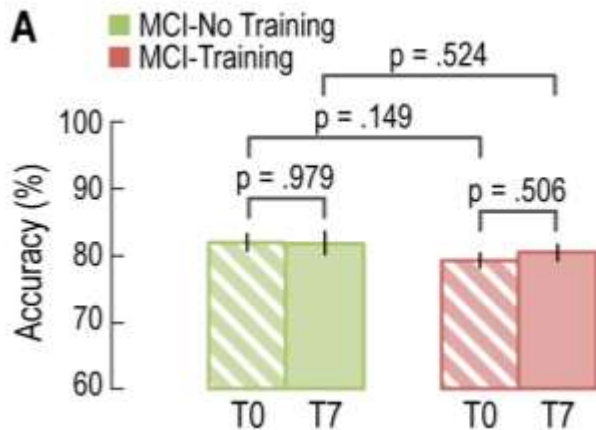
## Attivazione cerebrale



**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

# Attivazione cerebrale



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

## Conclusioni TRAIN THE BRAIN 1

- **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 con MCI**
- **L'effetto riscontrato, anche se quantitativamente modesto, può portare a benefici di rilevanza**

## TRAIN THE BRAIN 2

soggetti MCI e soggetti anziani sani (35 anziani sani e 70 MCI )

valutazioni RMI volumetria cerebrale e flusso ematico

valutazioni di marcatori dell'infiammazione

*La neuroinfiammazione è uno dei tratti caratteristici dell'invecchiamento e della demenza : ridotti livelli di infiammazione favoriscono un processo di invecchiamento sano, fattori genetici e ambientali che promuovono l'infiammazione predispongono ad un invecchiamento più precoce e a un declino funzionale più marcato (Gabuzda e Yankner 2013)*

## TRAIN THE BRAIN 2

OBIETTIVO 1. Caratterizzare la relazione reciproca tra marker di infiammazione e di invecchiamento in soggetti anziani sani o con MCI.

OBIETTIVO 2. Investigare le modalità attraverso cui elementi chiave della risposta infiammatoria, performance cognitiva, flusso ematico e volumetria cerebrale sono modulati da un intervento di stimolazione cognitiva e motoria in soggetti anziani MCI.

DISEGNO: uguale a train the brain 1



## **PROGRAMMA DI TRAINING COGNITIVO-*TRAIN THE BRAIN 1 e 2***

8 cicli ciascuno di 18 sessioni di stimolazione cognitiva, con esercizi e attività volte a stimolare molteplici funzioni cognitive: 2 sessioni di 60 minuti al giorno, 3 volte a settimana, il Lunedì, Mercoledì e Venerdì. Ogni ciclo avrà una durata di 3 settimane, dopo di che le stesse sedute di stimolazione cognitiva saranno riproposte, con esercizi ed attività di maggiore complessità rispetto al ciclo precedente.

Ogni ciclo si compone di sessioni volte a stimolare le funzioni cognitive: attenzione uditiva, attenzione visiva, memoria visuo-spaziale, immaginazione, orientamento spazio-temporale e personale, memoria verbale, abilità lessicali, memoria affettiva, memoria per i volti e nomi, logica.

Ogni ciclo inizierà con una lezione teorico-strategica focalizzata su specifici processi cognitivi, come la memoria, l'apprendimento, l'attenzione e la metacognizione.

Durante il programma di training cognitivo, una volta al mese verrà proposta una sessione di Cineforum, sessioni di musicoterapia saranno eseguite una volta alla settimana.

**T 0 – T 7**

**ELISA-based analysis per IL-6, TNFa, CCL2 e FACS analysis per la presenza di monociti/macrofagi, cellule T (CD3/CD4/CD8) e cellule T regolatorie (CD4+CD25+IL7Rlo).**

**ADAS-Cog, scale cognitive e test neuropsicologici validati,**

**Volumetria del lobo temporale mediale ( RM) e flusso ematico cerebrale ( RM – ASL)**