



ACCADEMIA NAZIONALE DEI LINCEI

ADUNANZA GENERALE SOLENNE

22 GIUGNO 2018

Lamberto Maffei

Ambiente e cervello: un dialogo continuo

Ambiente e cervello sono uniti da un matrimonio indissolubile, senza possibilità di divorzio; l'ambiente è l'insieme di stimoli che il cervello riceve dal mondo in cui vive e un cervello senza stimoli è praticamente in coma. Che farebbe un uomo senza l'ambiente con il quale il suo cervello colloquia e interagisce? Che sarebbe l'uomo senza un tu, come dice Martin Buber?

La macchina cerebrale è di enorme complessità ed è composta da 86 miliardi di neuroni e da 100.000 miliardi di sinapsi cruciali per il funzionamento cerebrale e le connessioni nervose tra neuroni e organi e apparati da esse regolati ammontano a 150.000 chilometri. Il numero delle sinapsi cresce nella prima infanzia fino verso i tre anni, per diminuire drasticamente nella vecchiaia.

Con una punta di ironia si può notare che, quando portiamo un bambino dal pediatra, quest'ultimo ha circa la metà delle sinapsi del

piccolo paziente! La curva di crescita e decrescita delle sinapsi è la curva della nostra esistenza, della nostra performance fisica e mentale. La struttura delle sinapsi si mantiene dinamica per tutta la vita, esse cambiano funzione e rapporti sotto gli stimoli ambientali.

Il cervello è una macchina molto lenta se paragonata alla velocità di elaborazione dei computer o semplicemente del nostro smartphone che è almeno un milione di volte più veloce. Avrete notato che viaggiando a bordo di una *Freccia rossa* non potete più leggere il nome delle stazioni né vedere i particolari del paesaggio. Il nostro cervello visivo è lento e non ha capacità di elaborazione sufficientemente rapida per percepire immagini che passano rapidamente sulla retina.

La costruzione del corpo e in particolare del cervello è il prodotto di un colloquio continuo tra geni e ambiente. I geni umani sono 23.000, mentre il numero delle sinapsi è maggiore di almeno 10 ordini di grandezza. Con l'eccezione di alcune patologie note in cui l'alterazione di singoli geni determina malattie, come ad esempio la corea di Huntington, è difficile o impossibile trovare un rapporto deterministico di causa effetto tra genoma e fenotipo, dato che quest'ultimo è espressione di una molteplicità di geni che interagiscono tra loro e con l'ambiente.

In campo giuridico, ad esempio, è stata, di recente, presa in considerazione l'influenza dei geni sul comportamento aggressivo, ma gli esperti concludono *“Nessun fattore genetico noto risulta avere un ruolo deterministico. Per contro nel computo della penale le caratteristiche*

genetiche sono da prendere in considerazione al pari di altri fattori”.

Il dialogo interattivo tra il cervello e l’ambiente è reso possibile dal fenomeno della plasticità, cioè dalla proprietà che le strutture cerebrali, in particolare la corteccia cerebrale, hanno di cambiare struttura e funzione in risposta agli stimoli ambientali. È la magica proprietà per la quale possiamo imparare e ricordare.

Può sembrare azzardato, ma anche quando diciamo “Ho cambiato idea” asseriamo implicitamente che qualcosa è cambiato nella funzione o nella struttura del nostro cervello. Questo perché le idee sono, per così dire, “stampate” nei circuiti del nostro cervello e non c’è alcuna possibilità di cambiare idea se non cambiando il “testo” cerebrale che le descrive. Questi fenomeni di plasticità cerebrale sono di tipo lamarckiano, non sono cioè ereditari.

Durante un periodo situato subito dopo la nascita, chiamato periodo critico o sensitivo, la plasticità, è incredibilmente alta, quasi inquietante perché solleva enormi problemi pedagogici, sociali e politici in quanto è inerente al futuro comportamento del cittadino.

Per questo motivo grande è la responsabilità delle istituzioni educative, famiglia, scuola, ecc., a cui è richiesta una profonda coscienza morale. Nelson Mandela affermava “Se volete cambiare il mondo cambiate l’istruzione”. L’Accademia dei Lincei risponde a questo dovere impegnandosi attivamente già da alcuni anni per la scuola dei più giovani con i suoi poli di aggiornamento, presenti in quasi tutte le regioni italiane. Il periodo sensitivo di alta plasticità è

presente in tutti i mammiferi ma nell'uomo dura molti anni come se egli avesse l'imprinting di dover a lungo andare a scuola dall'ambiente e ciò dà valore di imperativo biologico alla necessità di educazione permanente.

Da sempre la scienza, pur consapevole dell'unicità dell'individuo, pone metodologicamente l'attenzione sulle evidenti somiglianze, macroscopiche e microscopiche, tra i diversi cervelli umani. Ciò rende possibile lo studio dell'anatomia e conseguentemente della fisiologia, così come quello della neurologia, e soprattutto della farmacologia del cervello, studi che sarebbero altrimenti problematici. Sappiamo infatti che tutti questi rami del sapere medico sono ben sviluppati e che ogni neuro farmaco, con variazioni e talvolta eccezioni, ha un'azione pressoché simile in tutti i soggetti. Evidentemente le somiglianze, sia strutturali che funzionali tra i vari cervelli, prevalgono di gran lunga sulle differenze e permettono di parlare di "cervello dell'uomo" e non di un uomo particolare.

Questo cervello comune a tutti, che potremmo chiamare "collettivo", è verosimilmente la base strutturale di molte nostre proprietà, compresa la comunicazione verbale e quella mimica delle emozioni.

L'unicità dell'individuo è comunque assicurata dall'irriducibile variabilità dei corredi genici e delle esperienze individuali, in particolare quelle della prima infanzia.

Questa variabilità è il patrimonio a cui attinge la società per diversificare i ruoli e valorizzare i talenti di ciascuno.

Resta il fatto che cervelli cresciuti in ambienti simili, e che quindi hanno sviluppato strutture e funzioni cerebrali simili, comunicano più facilmente: “O Mantoano, io son Sordello de la tua terra !” scrive Dante nel canto VI del Purgatorio, trasmettendoci l’empatia che nasce spontanea tra conterranei.

La facilità di comunicazione infatti agevola la costituzione di gruppi coesi cui corrisponde quella che in senso antropologico si definisce una cultura. Quello che l’uomo conosce, le sue tradizioni, in una parola la sua cultura, sono stampate nel suo cervello.

Non si può, tuttavia, sottovalutare il rischio che lo sviluppo dei social media moderni, quali facebook, twitter e la televisione, diffondendo messaggi uguali a grandi moltitudini di persone, tenda a fare aumentare il cervello collettivo, oltre il grado richiesto per la socialità all’interno della specie. Mangiamo tutti la stessa “pappa” sensoriale e culturale e sviluppiamo quindi strutture cerebrali simili. Ci adoperiamo con zelo diligente per limitare il nostro potenziale biologico di libertà in cambio di facilitazioni non indifferenti per la vita e lo sviluppo del gruppo e in generale per le interazioni sociali. L’uomo vuole la sicurezza piuttosto che la libertà, come dice “Il Grande Inquisitore” nei Fratelli Karamazov.

La lotta contro la diversità all’interno della specie è una lotta contro natura e contro il singolo uomo che vuole gridare il suo nome.

I mezzi di comunicazione e la globalizzazione, che ne è in parte conseguenza, hanno certamente influito sul nostro comportamento sempre più condizionato da una spinta alle decisioni rapide in una corsa che non lascia più tempo per ascoltare, colloquiare e forse neanche per riflettere e pensare e certamente non c'è più tempo per occuparsi del prossimo. Il vero pericolo, a mio avviso, è che il cervello perda il suo compito di analizzatore critico e sia plasmato da quei messaggi mediatici pilotati che indicano il consumo come un bene per l'umanità e lasciano credere che uccidere possa essere anche permesso.

Il mercato è diventato il dio laico dei nostri tempi producendo quello che io, altrove, ho chiamato "Una bulimia dei consumi e un'anoressia dei valori".

Ambiente arricchito

La cronaca quotidiana, anche quella che ci giunge attraverso i media dai paesi più poveri, ci mostra che l'ambiente significa salute, o malattia, qualità e durata della vita.

È noto che popoli che vivono in paesi poveri o tormentati da crisi e da guerre hanno gravi problemi di salute. Il medico ricercatore inglese Marmot ha riportato accurate statistiche che dimostrano grandi differenze nelle patologie umane dismetaboliche tra zone più ricche e zone più povere della stessa città. I suoi studi hanno indicato, ad esempio, che, nella città di Glasgow, la durata della vita media nel

centro cittadino è vicina alla norma europea ed è di circa 80 anni, mentre nella periferia, a pochi chilometri di distanza, non raggiunge i 60 anni.

La nostra conoscenza dell'influenza dell'ambiente sulla vita dell'uomo e del suo cervello è principalmente basata su studi condotti in ambienti impoveriti quando non tragici; solo recentemente alcuni ricercatori, tra i quali io stesso, si sono posti il problema dell'influenza che un ambiente ricco di stimoli, ambiente arricchito, ha sul cervello.

Questa strategia sperimentale, usata con grande successo dapprima sui roditori, nei quali si è osservato un aumento dello spessore della corteccia cerebrale del 20%, è stata applicata all'uomo: nel bambino, con l'intento di esplorare l'influenza dell'ambiente arricchito sullo sviluppo del cervello, nell'adulto e infine nell'anziano durante l'invecchiamento fisiologico o neuropatologico, in particolare nei casi di demenza senile.

Bambini e sviluppo cerebrale.

Si era osservato sperimentalmente che nei ratti allevati in un ambiente arricchito, i piccoli ricevono dalle madri una cura maggiore in termini di leccamenti e presentano una forte accelerazione dello sviluppo del cervello. Leccare è contatto tattile e simile alla carezza. Abbiamo pensato di ripetere l'esperimento nei bambini appena nati o addirittura nei prematuri, sostituendo il leccare con il massaggiare.

Un certo numero di prematuri è stato sottoposto ad un massaggio (eseguito da una nurse specializzata) di circa 15 minuti 3 volte al giorno per due settimane. I risultati sono stati sorprendenti. Questa semplice azione dell'ambiente, apparentemente del tutto insignificante, il massaggio, ha prodotto effetti inaspettati: diminuzione del cortisolo che è l'ormone dello stress, aumento di peso, aumento di produzione di fattori neurotrofici come il BDNF e IGF1, accelerazione dello sviluppo dell'attività elettrica del cervello, e infine sviluppo precoce della visione. Questi risultati nel campo della visione hanno risvolti clinici immediati in quanto una accelerata maturazione retinica può evitare alcune malattie di degenerazione retinica caratteristiche dei prematuri. L'esperimento più fortunato è stato quello fatto in due gemelline mono ovulari, una sola delle quali venne massaggiata e mostrò uno sviluppo precoce delle funzioni cerebrali. Ricordo che quando questo esperimento fu presentato a Parigi, le due gemelline, Federica e Valentina, erano diventate i nomi di due piccole star sulla bocca dei ricercatori del campo, anche se il lavoro era ancora in stampa.

Voglio sottolineare la dimostrazione sperimentale dell'importanza degli stimoli e della loro efficienza nel modulare e cambiare la funzionalità cerebrale. Questa influenza dell'ambiente sul cervello, che è grande nel bambino, rimane tuttavia, anche se ridotta, nell'adulto e nell'anziano e impone all'attenzione, oltre che

del medico, del sociologo e del politico, l'importanza dell'ambiente che interviene di fatto nell'educazione e nella salute del cittadino.

Invecchiamento

L'invecchiamento, una condizione che si potrebbe definire di patologia fisiologica: patologia in quanto caratterizzata da numerose disfunzioni nelle modalità sensoriali, motorie e cognitive e fisiologica perché avviene democraticamente in tutti. La frazione di anziani presente nella popolazione sta aumentando in tutte le nazioni, in particolare in quelle altamente sviluppate. Tra le fragilità legate all'invecchiamento, la fragilità cognitiva e l'aumento del rischio di demenza con l'età è da considerarsi una minaccia sia dal punto di vista medico, che sociale ed economico.

C'è una notevole variabilità nel grado di declino cognitivo associato con l'invecchiamento ed è evidente che alcuni individui mantengono sorprendenti capacità intellettive oltre i novanta anni, basti pensare a Rita Levi Montalcini.

Il declino cognitivo con l'età colpisce all'inizio alcune funzioni piuttosto che altre: gli aspetti più colpiti sono la memoria dichiarativa, in particolare la memoria spaziale ed episodica, che coinvolgono l'ippocampo ed altre strutture del lobo temporale mediale, e la velocità di elaborazione, la flessibilità e la memoria di lavoro, che fanno affidamento sulla corteccia prefrontale. Si osserva

una riduzione del numero dei neuroni ma soprattutto una riduzione della densità e della plasticità sinaptica.

Sulla base di studi epidemiologici nell'uomo, sono stati identificati come fattori di rischio alcuni di origine genetica e altri influenzati dall'ambiente e dallo stile di vita, quali: scolarità, dieta, diabete mellito, ipertensione, obesità, patologie infiammatorie, assenza di attività fisica.

Tra i fattori di rischio, i fattori genetici non possono a tutt'oggi essere modificati. I fattori ambientali sono invece modificabili e possono essere bersaglio di interventi sia preventivi che di recupero nei confronti del declino cognitivo con l'età.

I risultati degli studi, sia nell'uomo che nell'animale, suggeriscono che gli effetti positivi di esercizio fisico e attività cognitiva possono essere additivi e ciò ha stimolato la messa in atto di interventi nell'anziano sano, che fanno uso di una combinazione di fattori protettivi.

Lo studio finlandese FINGER (2015) ha dimostrato che in 1250 anziani con livello cognitivo nella norma per l'età, sottoposti a un intervento di due anni basato sulla combinazione di dieta, esercizio fisico, training cognitivo si ha un chiaro miglioramento dello stato cognitivo e fisico rispetto ai controlli.

A tutt'oggi la demenza senile, e in particolare la demenza di Alzheimer, non ha alcuna terapia benché da molto tempo le ricerche su questa terribile patologia siano in corso. Da rilevare a questo

proposito che alcune ditte farmaceutiche hanno abbandonato le loro ricerche per assenza di nuove strategie sperimentali e soprattutto perché non remunerative.

Questa patologia presenta fenomeni degenerativi del sistema nervoso centrale assai ingenti con aumento di sostanza amiloide (beta amiloide) prima in maniera diffusa, che comporta distruzione delle sinapsi, poi con la comparsa di ingenti placche extracellulari che distruggono i neuroni, con il risultato impressionante di un cervello raggrinzito che può essere così ridotto in volume da distare dalla teca ossea di un centimetro e più.

Al momento si calcola che il numero di persone affette da demenza si avvicini ai 40 milioni; statistiche del 2010 riportavano 36 milioni ma già nel 2030 si avvicineranno ai 70 milioni. È necessario mettere in evidenza, oltre alla tragedia inerente alla malattia al livello dell'individuo e della famiglia, l'impegno economico che essa comporta. Da consultazioni col MRC (Medical Research Council) risulta che un paziente Alzheimer costa circa 100.000 euro/anno tra spese mediche, badante e la perdita di lavoro di un familiare costretto ad occuparsi del malato. Con l'esclusione delle spese mediche, le altre spese ricadono sulla famiglia spesso creando situazioni drammaticamente difficili.

Abbiamo già nominato i fattori di rischio della patologia Alzheimer, occorre però sottolineare che il fattore età è di gran lunga predominante. Le statistiche ci dicono che tra 65-69 anni l'incidenza

della malattia è circa dell'1%, che aumenta poi tra i 70-74 al 3-4%; a 80 anni è circa del 15%, tra 85-89 22%; a 90 anni la statistica ci dice uno su due, 50%.

La medicina ci ha fatto il dono del prolungamento della vita che però ha comportato effetti collaterali e tra questi l'aumento della terribile malattia di Alzheimer.

Nell'aspettativa di future terapie risolutive sono state messe in atto strategie terapeutiche che hanno lo scopo non di curare la malattia conclamata, che abbiamo detto essere fino ad oggi incurabile, ma di rallentare il suo decorso in soggetti a rischio.

A questo fine sono stati messi in atto progetti intesi a valutare l'effetto del training fisico e cognitivo in anziani con un danno cognitivo evidente ma che ancora non si configura come demenza (Mild Cognitive Impairment, MCI). La condizione di MCI è presente in un grande numero di persone anziane ed è caratterizzata da deficit oggettivi, anche se non gravi, ma comunque diagnosticabili, che di solito riguardano disturbi della memoria particolarmente della memoria spaziale.

Ricordo un paziente di 83 anni che faceva ancora la maratona ma aveva gravi difficoltà a trovare la strada di casa.

A Pisa in un ambizioso esperimento, finanziato con 4 milioni di euro dalla locale Fondazione Cassa di Risparmio, con la partecipazione efficiente ed entusiastica di tutte le cliniche e degli istituti di ricerca connessi allo studio e alla patologia cerebrale e la

partecipazione, a titolo di volontariato, di tutti i direttori di queste strutture, abbiamo tentato di applicare ai pazienti MCI (con morbo di Alzheimer in fase iniziale) la metodologia dell'arricchimento; essa ha avuto successo negli esperimenti di laboratorio in animali anziani o in topi transgenici che simulano nella sintomatologia anatomopatologica la malattia di Alzheimer, con lo scopo di rallentare almeno l'evoluzione della malattia. Questa iniziativa scientifico clinica si chiama "Train the brain".

Il percorso sperimentale può essere riassunto come segue: in pazienti giudicati a rischio segnalati dai medici di base e diagnosticati dai neurologi nella categoria di pazienti a rischio per la demenza (MCI), vengono eseguite l'imaging cerebrale e una serie di analisi del sangue e del sistema cardiocircolatorio nonché del sistema olfattivo, una modalità sensoriale che precocemente risente di questa patologia; viene anche valutato lo stato dei telomeri del DNA

Il percorso terapeutico dura 7 mesi. I pazienti, in piccoli gruppi, vengono per 3 mattine ogni settimana in un apposito reparto attrezzato allo scopo. Iniziano la loro attività con esercizi motori, opportunamente studiati sotto la guida di un trainer e di un cardiologo, poi passano a esercizi cognitivi, nel corso dei quali vengono invitati a parlare e in seguito a eseguire test cognitivi concernenti la memoria e il linguaggio; infine, passano alla musicoterapia dove cantano o si esercitano con strumenti musicali.

I pazienti vengono testati ogni 40 giorni con test cognitivi e alla fine si eseguono nuovamente tutte le analisi del sangue, l'imaging cerebrale compreso FMRI (functional magnetic resonance) e l'analisi dell'olfatto.

Già dopo tre mesi i test cognitivi mostrano un miglioramento apprezzabile, che migliora ulteriormente nei mesi seguenti. Alla fine la maggioranza dei pazienti, con l'eccezione di uno, mostra un miglioramento notevole che per molti di essi significa ritorno alla normalità. La circolazione cerebrale risulta aumentata al livello dei centri della memoria e, in grado minore, in tutto il cervello. I risultati sono entusiasmanti e tali rimangono anche se in grado lievemente minore dopo 7 mesi dalla fine della terapia. Dopo un anno si ha un peggioramento dei test cognitivi che rimangono tuttavia assai migliori rispetto ai controlli, cioè a pazienti che non hanno partecipato alla terapia "Train the brain". Dopo 18 mesi si ha un ulteriore peggioramento, ma i soggetti trattati rimangono sempre in stato migliore rispetto ai controlli. Sono in corso controlli dopo 2 anni. Un sommario dei risultati e dei protocolli terapeutici è stato pubblicato con successo nei "Scientific Reports" di Nature. "Train the Brain" è stato anche apprezzato e in fase di realizzazione a Roma, dove è già possibile per i cittadini accedere a test cognitivi. E' in programma di far partire il progetto "Train the Brain" anche in Sardegna.

Voglio richiamare l'attenzione sulla situazione dell'anziano, che con la globalizzazione e il cambiamento dei costumi familiari, lo sviluppo rapido della tecnologia delle comunicazioni, si pensi semplicemente allo smartphone, è spesso ridotto in solitudine con una pericolosa diminuzione delle afferenze verbali e sensoriali che non possono che accelerare il suo declino cognitivo.

Scuola e assistenza sanitaria sono in crisi progressiva, occorre fare appello alla saggezza dei nostri governanti per opportuni rimedi.

In tutti gli animali il cuore è "ultimum moriens", nell'uomo anche la speranza è dura a morire; S. Agostino esprime con profondità questo stato mentale con parole che sono una preghiera ma anche un programma politico che io mi ripeto per guidare la mia vita.

Riporto queste parole con l'augurio che diventi programma comune: "La speranza ha due bellissimi figli; lo sdegno e il coraggio. Il primo di fronte a come vanno le cose, il secondo per cambiarle".