

1. Marzo

## La luce e il suono inducono il cervello a rimuovere presumibilmente le tossine attraverso onde ioniche ritmiche autoperpetuanti

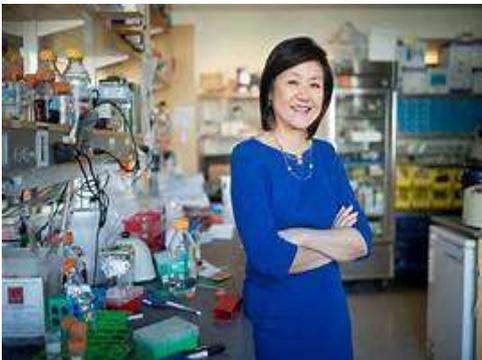
*Ecco l'unica cosa che mi piacerebbe veramente di tenere in pugno,  
il suono dell'ombra.*

Alda Merini

*Siate Luce a Voi Stessi.*

Buddha

È emersa una nuova spiegazione del motivo per cui un trattamento sperimentale per la malattia di Alzheimer che coinvolge **suoni e luci tremolanti** può aiutare a rallentare il declino cognitivo. Le frequenze coinvolte sembrano aumentare le reti di smaltimento dei rifiuti del cervello, il che aumenta l'eliminazione della beta amiloide e di altre proteine tossiche che contribuiscono ai problemi di memoria e concentrazione.



Il team del *Massachusetts Institute of Technology* diretto da

**Li-Huei Tsai**

*Chan D et al.*

### **Gamma frequency sensory stimulation in mild probable Alzheimer's dementia patients: Results of feasibility and pilot studies.**

*PLoS One. 2022 Dec 1;17(12):e0278412.*

Poiché era noto che la stimolazione visiva o uditiva a una certa frequenza può potenziare le onde cerebrali alla stessa frequenza, nel 2016 il team di Tsai ha deciso di indagare se la stimolazione a **40 Hz** potesse aumentare le capacità cognitive nelle persone con Alzheimer.

L'utilizzo della stimolazione sensoriale **GENUS (Gamma ENtrainment non invasivo)** a **40 Hz** riduce la patologia del morbo di Alzheimer (AD) come i livelli di amiloide e tau, previene l'atrofia cerebrale e migliora le prestazioni dei test comportamentali nei modelli murini di AD.

Vengono riportati i dati di

-Uno studio di fattibilità di **Fase 1 ( [NCT04042922](#) , [ClinicalTrials.gov](#) )** in volontari cognitivamente normali ( $n = 25$ ), pazienti con demenza AD lieve ( $n = 16$ ) e pazienti con epilessia sottoposti a elettrodo intracranico monitoraggio ( $n = 2$ ) per valutare la sicurezza e la fattibilità di una singola breve sessione **GENUS** per indurre il trascinarsi

-Uno studio pilota di **Fase 2A**, in singolo cieco, randomizzato, controllato con placebo ( [NCT04055376](#) ) in pazienti con demenza AD lieve e probabile ( $n = 15$ ) per valutare la sicurezza, la compliance, il trascinarsi e i risultati clinici esplorativi dopo stimolazione sensoriale cronica giornaliera a 40 Hz per 3 mesi.

Lo studio di **Fase 1** ha dimostrato che GENUS a 40 Hz era un trascinarsi sicuro ed efficace sia nelle regioni corticali che in altre strutture corticali e sottocorticali come l'ippocampo, l'amigdala, l'insula e il giro retto.

Lo studio di **Fase 2A** ha dimostrato che la luce e il suono cronici giornalieri a 40 Hz GENUS erano ben tollerati e che la compliance era ugualmente elevata sia nel gruppo di controllo che in quello attivo, con i partecipanti ugualmente imprecisi nell'indovinare le assegnazioni del gruppo prima dell'apertura del cieco.

Le registrazioni elettroencefalografiche mostrano che il dispositivo GENUS a 40 Hz ha indotto in modo sicuro ed efficace il trascinarsi a 40 Hz nei partecipanti con demenza AD lieve.

Dopo 3 mesi di stimolazione quotidiana, il gruppo che ha ricevuto stimolazione a 40 Hz ha mostrato

- (i) **minore** dilatazione ventricolare e atrofia ippocampale
- (ii) **maggiore connettività funzionale** nella rete in modalità predefinita e con la rete visiva mediale,
- (iii) **migliori prestazioni sul test** di richiamo ritardato dell'associazione del nome del volto
- (iv) miglioramento delle misure della ritmicità dell'attività quotidiana rispetto al gruppo di controllo. **Questi risultati supportano un'ulteriore valutazione di GENUS in uno studio clinico fondamentale per valutarne il potenziale come nuova terapia modificante la malattia per i pazienti con AD.**

Il trattamento prevede l'esposizione delle persone a luci tremolanti a una frequenza di 40 volte al secondo, o 40 Hertz, e a un suono basso, anch'esso a 40 Hz. In genere, la stimolazione viene somministrata per un'ora al giorno.

Le grandi reti di cellule cerebrali si attivano naturalmente in sincronia tra loro a frequenze diverse, note come onde cerebrali. Onde cerebrali di circa 40 Hz si vedono spesso quando le persone si concentrano e quando stanno formando o accedendo ai ricordi.

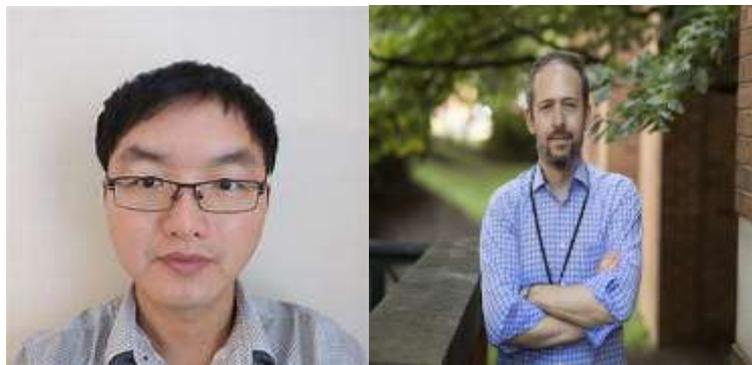


Li-Huei Tsai team

Sappiamo da quasi tre decenni che il cervello di alcune persone può funzionare normalmente anche quando è pieno di placche e altri danni associati alla demenza, grazie a un'enigmatica capacità chiamata riserva cognitiva. Eppure, nonostante le prove sempre più evidenti della sua importanza, è stato difficile definire il modo in cui questa qualità opera nel cervello.

Stiamo finalmente iniziando a comprendere i meccanismi che sono alla base della riserva cognitiva, aprendo la strada a possibili nuovi trattamenti per la demenza e nuove idee su come possiamo proteggere le nostre capacità di pensiero in età avanzata. E si scopre che l'ossessione per l'apprendimento di un'altra lingua o il cruciverba quotidiano potrebbero far perdere di vista il quadro più ampio.

Pochi giorni fa il team del *Department of Pathology and Immunology, School of Medicine, Washington University* coordinato da **Jiang-Xie LF** e da **Jonathan Kipnis** ha pubblicato il report



*Jiang-Xie LF et al*  
**Neuronal dynamics direct cerebrospinal fluid  
perfusion and brain clearance.**

*Nature. 2024 Feb 28..*

Hanno dimostrato che le reti neurali sincronizzano i potenziali d'azione individuali per creare **onde ioniche di grande ampiezza, ritmiche e autoperpetuanti** nel fluido interstiziale del cervello.

Queste onde rappresentano un meccanismo plausibile per spiegare il correlato potenziamento del **flusso glinfatico** attraverso il parenchima cerebrale. L'appiattimento chemogenetico di queste onde ioniche ad alta energia ha in gran parte impedisce l'infiltrazione del liquido cerebrospinale e la rimozione delle molecole dal parenchima cerebrale.

In particolare, le onde sintetizzate generate attraverso la **stimolazione optogenetica transcranica** hanno sostanzialmente potenziato la perfusione del liquido cerebrospinale-liquido interstiziale. Il nostro studio dimostra che i neuroni fungono da organizzatori principali per la pulizia del cervello. Questo principio fondamentale introduce un nuovo quadro teorico per il funzionamento delle onde cerebrali macroscopiche.

Nel cervello di chi dorme si nasconde una frenetica attività. Quando la persona **dorme i neuroni fanno le pulizie**. Durante il sonno, le cellule cerebrali producono **esplosioni di impulsi elettrici** che si accumulano in **onde ritmiche, segno di un'accresciuta funzione delle cellule cerebrali**. Le onde cerebrali lente sono associate a un sonno riposante e ristoratore

Le **singole cellule nervose** si coordinano per produrre **onde ritmiche** che spingono il fluido attraverso il tessuto cerebrale denso, "lavandolo". **Questi neuroni sono pompe in miniatura**. L'attività neurale sincronizzata alimenta il flusso dei fluidi e la rimozione dei detriti dal cervello.

*La scoperta di questo processo potrebbe aprire la strada verso la "possibilità di ritardare o addirittura prevenire le malattie neurologiche, tra cui l'Alzheimer e il morbo di Parkinson, malattie in cui i rifiuti in eccesso - come i rifiuti metabolici e le proteine spazzatura - si accumulano nel cervello e portano alla neurodegenerazione.*

Le cellule cerebrali orchestrano pensieri, sentimenti e movimenti del corpo e formano reti dinamiche essenziali per la formazione della memoria e la risoluzione dei problemi. Ma per svolgere compiti così impegnativi in termini di energia, **hanno bisogno di carburante**. Il loro consumo di nutrienti dalla dieta crea rifiuti metabolici nel processo.

Il **liquido cerebrospinale** che circonda il cervello entra e si snoda attraverso intricate reti cellulari, raccogliendo rifiuti tossici mentre viaggia. Quando esce dal cervello, il fluido contaminato deve passare attraverso una barriera prima di riversarsi nei vasi linfatici della dura madre, lo strato di tessuto esterno che avvolge il cervello sotto il cranio.

### **Ma cosa alimenta il movimento del fluido dentro, attraverso e fuori dal cervello?**

Studiando il cervello dei topi addormentati, i ricercatori hanno scoperto che sono i neuroni a guidare gli sforzi di pulizia inviando segnali elettrici in modo coordinato per generare onde ritmiche nel cervello, illustra **Jiang-Xie**. Il gruppo di ricerca ha silenziato specifiche regioni del cervello in modo che i neuroni in quelle regioni non creassero onde ritmiche.

**Risultato:** si è capito che, senza queste onde, il liquido cerebrospinale fresco non potrebbe fluire attraverso le regioni cerebrali silenziate e i rifiuti intrappolati non potrebbero lasciare il tessuto cerebrale.

*Uno dei motivi per cui dormiamo è per purificare il cervello - dice Kipnis - e se riusciamo a migliorare questo processo, forse è possibile dormire di meno e rimanere in salute. Non tutti hanno il vantaggio di dormire 8 ore ogni notte e la perdita del sonno ha un impatto sulla salute.*

Altri studi hanno dimostrato che i topi geneticamente programmati per dormire meno hanno un cervello sano. Potrebbe essere **perché puliscono i rifiuti dal loro cervello in modo più efficiente?** Potremmo aiutare le persone con insonnia migliorando le capacità di pulizia del loro cervello in modo che **possano sopravvivere dormendo meno?**

Sono alcune delle domande che restano aperte.

I modelli delle onde cerebrali cambiano durante i cicli del sonno. E, aggiungono gli autori, va notato che le onde cerebrali più alte e con ampiezza maggiore muovono i fluidi con più forza. I ricercatori sono ora interessati a capire perché i neuroni emettono onde con ritmicità variabile durante il sonno e quali regioni del cervello sono più vulnerabili all'accumulo di scorie. *"Pensiamo che il processo di pulizia del cervello sia simile al lavaggio dei piatti - spiega il neurobiologo Jiang-Xie - si inizia, ad esempio, con un movimento ampio, lento e ritmico per pulire i rifiuti solubili schizzati sul piatto. Successivamente si diminuisce l'ampiezza del movimento e si aumenta la velocità di questi movimenti per rimuovere i residui di cibo particolarmente appiccicosi. Nonostante la diversa ampiezza e ritmo dei movimenti delle mani, l'obiettivo generale rimane lo stesso: rimuovere diversi tipi di rifiuti dalle stoviglie. Forse, dunque, il cervello adatta il suo metodo di pulizia a seconda del tipo e della quantità di rifiuti".*

## ANTONIA



Antonia 19 anni riferisce di **mestruazioni irregolari**.

Ha raggiunto il menarca all'età di *12 anni* e da allora ha avuto in genere un ciclo mestruale ogni *60-70 giorni*, ciascuno della durata di circa 5 giorni.

Sono passati ormai 3 mesi dal suo ultimo ciclo. Non è sessualmente attiva e non ha avuto galattorrea.

Si sente bene, fa attività fisica regolarmente e non segnala alcun cambiamento recente di peso.

I suoi segni vitali sono normali e il suo **indice di massa corporea è 21,5**.

Sul viso e sulla schiena è evidente **un'acne infiammatoria** e sono evidenti alcuni peli terminali sulle cosce e sulla linea mediana addominale sotto l'ombelico.

La ghiandola tiroidea non è ingrandita.

Gli esami addominali e dei genitali esterni sono normali.

La madre del paziente ha sviluppato la **tiroidite di Hashimoto in giovane età**.

Un test di gravidanza sulle urine è negativo.

**Quale delle seguenti diagnosi è più probabile in questo caso?**

- 1-Ciclo anovulatorio fisiologico
- 2-Iperprolattinemia
- 3-Sindrome delle ovaie policistiche
- 4-Amenorrea ipotalamica funzionale



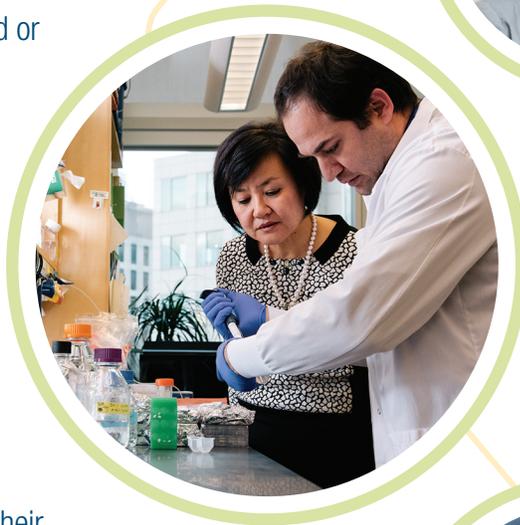
## A RAY OF HOPE IN THE SEARCH FOR A TREATMENT FOR ALZHEIMER'S DISEASE

The statistics on Alzheimer's disease are daunting. More than five million Americans are living with the disease and by 2050 this number could be as high as 16 million. Alzheimer's is the sixth leading cause of death in the United States, but the only disease among the top ten killers that cannot be prevented, slowed or cured. In fact, Alzheimer's disease drug candidates have one of the highest [failure rates](#) of any disease area. The resulting human and economic tolls are significant: in 2017, Alzheimer's and other dementias will [cost the nation](#) \$259 billion.

Yet, there is a potential, flickering light at the end of the tunnel. Dr. Li-Huei Tsai, Picower Professor of Neuroscience at MIT, and her team of researchers have [discovered](#) that LED lights, flickering at a specific frequency, substantially reduce the beta amyloid plaques seen in Alzheimer's disease, in the visual cortex of mice. Their work was published in the journal *Nature* in December 2016. If this finding bears out in humans, it is a game-changer.

Amyloid plaques accumulate in the brains of patients with Alzheimer's and are considered the "culprit of the disease," Dr. Tsai explains. However, the buildup of amyloid begins two decades before other pathological symptoms occur. During this time, the brain structure changes, cells die, and brain function slowly deteriorates to the point that medical help is sought. This fact led Dr. Tsai and her team to look at Alzheimer's disease as a "system-level failure" and to try to figure out what happens to the brain's circuits and networks during that two-decade period of amyloid buildup.

They began to look at brain waves and specifically gamma waves, which are associated with higher order brain functions like sensory perception, attention, decision making and working memory. They knew that others had found that gamma waves are disrupted in people with Alzheimer's disease and they wondered whether the



## RAY OF HOPE

### CONTINUED

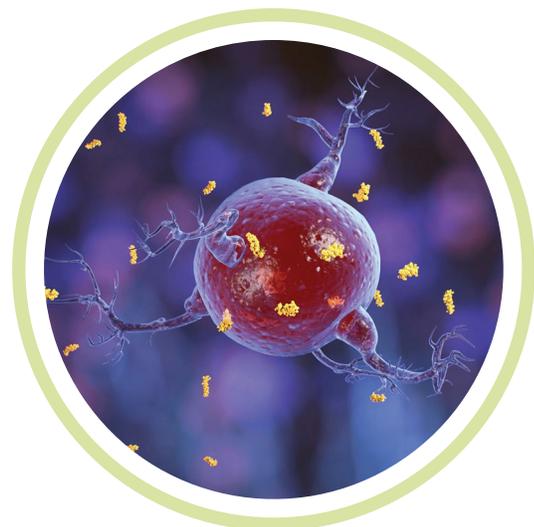
compromised gamma waves contributed to the development of the disease.

To attempt to answer that question they ran a series of experiments on mouse models of Alzheimer's disease using a system of flickering lights to mimic a specific gamma pattern and recording brain activity during the light treatment. What they saw was initially unbelievable — that inducing the gamma waves drastically reduced beta-amyloid in the brain. Further study bore out that finding and more. It wasn't just that light therapy reduced the production of amyloid, but that it actually stimulated the destruction of it. The brain's immune cells, microglia, which become very impaired with Alzheimer's, became active again as a result of exposure to the gamma wave-mimicking light and were actually getting rid of the amyloid.

Dr. Tsai is quick to caution that often what is observed in mouse models doesn't translate to humans. This is why she and a research partner formed Cognito Therapeutics in 2016 to pursue testing of their flickering light therapy in humans. If successful, she is very excited about the widespread availability and ease of access such a therapy could offer people with Alzheimer's.

Dr. Tsai's work was funded by the National Institutes of Health (NIH). This type of federal investment is essential because of the long-term and unpredictable nature of biomedical research, she says, adding that the payback can be extraordinary.

IMAGES COURTESY OF MIT PICOWER INSTITUTE FOR LEARNING AND MEMORY



United for Medical Research has undertaken the Amazing Things Podcasts because America's investment in medical research — through the National Institutes of Health — is making amazing things possible. Listen to the full story of Dr. Li-Huei Tsai's work on Alzheimer's disease at [www.unitedformedicalresearch.org/amazing-things](http://www.unitedformedicalresearch.org/amazing-things).



[www.unitedformedicalresearch.org](http://www.unitedformedicalresearch.org)