**UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA**

**Dipartimento di Psicologia Generale**

**Corso di laurea in Scienze Psicologiche Cognitive e Psicobiologiche**

**Tesi di laurea Triennale**

# EFFETTI DELL'ESERCIZIO FISICO SULLA SALUTE CEREBRALE: REVISIONE DEGLI STUDI CONDOTTI IN INDIVIDUI SANI E AFFETTI DA MALATTIA DI ALZHEIMER

## THE EFFECTS OF PHYSICAL EXERCISE ON BRAIN HEALTH: A REVIEW OF STUDIES CONDUCTED ON HEALTHY INDIVIDUALS AND ON PATIENTS WITH ALZHEIMER'S DISEASE

***Relatrice:***
**Prof.ssa Elisa di Rosa**

***Laureanda: Alessia Calcaterra***
***Matricola: 2047929***

Anno Accademico 2023/24

# SOMMARIO

**INTRODUZIONE** ..... **2**

**CAPITOLO 1** ..... **3**

**ESERCIZIO FISICO E CERVELLO** ..... **3**

1.1 CAMBIAMENTI STRUTTURALI: NEUROPLASTICITÀ CELLULARE ..... 3

1.2 CAMBIAMENTI MOLECOLARI ..... 5

*1.2.1 Fattori neurotrofici* ..... *6*

*1.2.2 Sistemi neurotrasmettitoriali* ..... *7*

**CAPITOLO 2** ..... **9**

**EFFETTI DELL'ESERCIZIO FISICO SULLA COGNIZIONE DI UN CERVELLO SANO** ..... **9**

2.1 MEMORIA E APPRENDIMENTO ..... 9

*2.1.1 Modalità e durata di allenamento* ..... *11*

2.2 ATTENZIONE E CONTROLLO ESECUTIVO ..... 12

*2.2.1 Modalità e durata di allenamento* ..... *13*

2.3 IMPLICAZIONI PRATICHE ..... 15

**CAPITOLO 3** ..... **19**

**EFFETTI PROTETTIVI DELL'ESERCIZIO FISICO SULL'INVECCHIAMENTO PATOLOGICO: MALATTIA DI ALZHEIMER** ..... **19**

3.1 RISERVA CEREBRALE E COGNITIVA ..... 19

3.2 MALATTIA DI ALZHEIMER ..... 20

*3.2.1 Fattori di rischio e di protezione* ..... *22*

*3.2.2 Effetti protettivi dell'esercizio fisico* ..... *23*

**CONCLUSIONE** ..... **26**

**BIBLIOGRAFIA** ..... **27**

# INTRODUZIONE

L'esercizio fisico è riconosciuto per i suoi numerosi benefici sulla salute fisica; tuttavia, i suoi effetti specifici su quella cerebrale stanno diventando un argomento di crescente interesse.

La presente tesi riporta i risultati di una revisione della letteratura concentrata sui lavori che hanno studiato le modifiche cerebrali a livello strutturale e funzionale associate all'esercizio fisico, sia in condizioni fisiologiche che patologiche, e nello specifico in individui con diagnosi di malattia di Alzheimer.

In particolare, nel primo capitolo, si analizzano gli effetti dell'esercizio fisico sulle strutture cerebrali, evidenziando ad esempio l'aumento del volume dell'ippocampo e l'incremento del fattore neurotrofico BDNF. Il secondo capitolo esamina l'impatto dell'esercizio fisico sulle funzioni cognitive di un cervello sano, con un focus su memoria e attenzione. L'ultimo capitolo si concentra sugli effetti dell'esercizio fisico su individui affetti da malattia di Alzheimer, illustrando i benefici potenziali nel rallentamento della progressione della malattia e nel miglioramento delle funzioni cognitive residue.

I risultati raccolti suggeriscono che l'esercizio fisico può essere una strategia efficace per promuovere la salute cerebrale in condizioni normali e per mitigare gli effetti neurodegenerativi della malattia di Alzheimer. Ciò evidenzia l'importanza di sviluppare programmi di attività fisica specifici e personalizzati per diversi gruppi di popolazione.

# CAPITOLO 1

# ESERCIZIO FISICO E CERVELLO

L'esercizio fisico (EF) è un tipo particolare di attività fisica, pianificato, strutturato e ripetitivo, che ha la finalità di mantenere o migliorare uno o più componenti della forma fisica. Si distingue dall'attività fisica in generale, che include qualsiasi movimento corporeo prodotto dai muscoli con dispendio energetico, per la sua natura strutturata, intenzionale e finalizzata (*Global Recommendations on Physical Activity for Health*, 2010). Alcuni esempi che rientrano nella definizione di esercizio fisico sono la corsa, il jogging, il nuoto e il sollevamento pesi. Gli effetti positivi sulla salute fisica sono molteplici e ormai noti per il loro potenziale ruolo protettivo nei confronti di diverse patologie, come quelle cardiovascolari. Sebbene questi miglioramenti a livello fisico possano migliorare in secondo luogo anche il benessere cerebrale, esistono effetti specifici che interessano esclusivamente e direttamente il cervello (Mandolesi et al., 2017).

Le modifiche che l'esercizio fisico apporta alle strutture cerebrali avvengono attraverso meccanismi di plasticità neuronale. Questi cambiamenti strutturali sono facilitati dalle modifiche molecolari, le quali sono dovute ad alterazioni di sistemi di neurotrasmettitori o all'aumento di fattori neurotrofici (Lista & Sorrentino, 2010). In questo primo capitolo approfondiremo entrambi gli aspetti, riportando evidenze di diversi studi scientifici e sottolineando l'importanza dell'esercizio fisico per il funzionamento del sistema nervoso.

## 1.1 Cambiamenti strutturali: neuroplasticità cellulare

La plasticità cerebrale, o neuroplasticità, è la capacità del cervello di riorganizzare la propria struttura e modificare la propria funzione, temporaneamente o a lungo termine, in risposta all'esperienza e all'apprendimento. Quest'abilità, proposta alla fine del diciannovesimo secolo e in seguito approfondita da Hebb, permette al sistema nervoso di adattarsi ai cambiamenti, riparare i danni e funzionare in modo

ottimale (Gelfo et al., 2018). I meccanismi cellulari alla base della neuroplasticità includono la neurogenesi, la sinaptogenesi, la gliogenesi e l'angiogenesi, ampiamente studiati prima negli animali e poi nell'uomo in relazione all'esercizio fisico. È importante sottolineare che gli studi sull'uomo erano inizialmente impossibili a causa dei metodi troppo invasivi e venivano, quindi, condotti solo sugli animali, in particolare i roditori, per via delle somiglianze biologiche con il cervello umano. Tuttavia, con l'avvento delle tecniche di neuroimmagine, come la risonanza magnetica strutturale e funzionale, è stato possibile monitorare in vivo le funzioni di determinate aree cerebrali od osservarne la struttura (Colcombe et al., 2006).

La neurogenesi è il processo di generazione di nuovi neuroni nel cervello, che si integrano nelle reti neurali esistenti e contribuiscono alla funzione cerebrale. Questo processo è particolarmente attivo durante lo sviluppo embrionale, per permettere la formazione del cervello, ma continua anche in alcune aree in età adulta (Chieffi et al., 2017). Una tra queste aree è la zona subgranulare del giro dentato dell'ippocampo, uno dei principali bersagli dell'esercizio fisico (Gelfo et al., 2018; Lista & Sorrentino, 2010; van Praag et al., 1999). Studi sui roditori adulti, in cui venivano manipolate diverse variabili relative all'arricchimento ambientale per osservarne i risultati sulle strutture cerebrali e la cognizione, mostrano che l'esercizio fisico volontario (corsa sulle ruote) aumenta la proliferazione cellulare in quest'area (Gelfo et al., 2018; Lin & Kuo, 2013; Lista & Sorrentino, 2010; Pereira et al., 2007). Gli stessi risultati sono stati osservati anche negli esseri umani, con aumento del volume ippocampale e della materia grigia della corteccia frontale (Colcombe et al., 2006; Erickson et al., 2011; Gelfo et al., 2018). Quest'incremento è dovuto anche ad altri meccanismi sopramolecolari, quali la sinaptogenesi e la gliogenesi.

La sinaptogenesi consiste nella formazione di nuove sinapsi, giunzioni che permettono la comunicazione di segnali elettrici e chimici tra neuroni. Nei roditori l'esercizio fisico volontario incrementa lo sviluppo sinaptico in diverse aree: l'ippocampo (nello specifico la zona granulare del giro dentato), la neocorteccia, lo striato e il cervelletto (Gelfo et al., 2018; Lista & Sorrentino, 2010). Studi sul

cervello umano hanno riscontrato un effetto analogo sull'ippocampo, nella corteccia prefrontale e temporale (Mandolesi et al., 2017).

Nei roditori adulti l'EF promuove anche la creazione di nuovi vasi sanguigni a partire da vasi preesistenti (Lista & Sorrentino, 2010). Questo processo, che prende il nome di angiogenesi, è essenziale per la risposta del corpo (e del cervello) a condizioni di ipossia (bassa concentrazione di ossigeno); ed è stato osservato nell'ippocampo, nella neocorteccia e nel cervelletto (Gelfo et al., 2018; Pereira et al., 2007).

Un altro cambiamento importante a livello cerebrale interessa le cellule gliali, tra cui astrociti, oligodendrociti e microglia nel sistema nervoso centrale (SNC) e cellule di Schwann in quello periferico (SNP). Questi diversi tipi di cellule ricoprono un ruolo importante nel supporto strutturale dei neuroni e regolano l'ambiente extracellulare, la formazione di mielina e la risposta immunitaria nel cervello. La generazione di nuove cellule, a partire da cellule staminali o progenitrici, e la loro differenziazione in cellule gliali è chiamata gliogenesi. Nel cervello umano adulto anche questo processo è facilitato dall'esercizio fisico, soprattutto nell'area ippocampale e frontale (Gelfo et al., 2018).

Dal punto di vista strutturale, dunque, il nostro cervello può essere continuamente modificato grazie alla pratica dell'esercizio fisico.

## 1.2 Cambiamenti molecolari

I processi di espansione della materia grigia e bianca sono promossi e facilitati da altre modifiche, che avvengono a livello molecolare, riguardanti i fattori neurotrofici e i sistemi neurotrasmettitoriali (Gelfo et al., 2018). Gli studi che verranno presentati di seguito riportano osservazioni fatte su cervelli di roditori, evidenziando, in particolare, il ruolo cruciale del fattore neurotrofico BDNF nella plasticità cerebrale.

### *1.2.1 Fattori neurotrofici*

I fattori neurotrofici sono proteine accomunate da una struttura simile, che svolgono diverse funzioni nel sistema nervoso: sono coinvolti nel supporto, nella crescita, nella sopravvivenza e nella differenziazione dei neuroni. In altre parole, il funzionamento di queste proteine è alla base di tutti i meccanismi sopramolecolari legati alla plasticità cerebrale, discussi nella sezione precedente (Hötting et al., 2016; Lista & Sorrentino, 2010). Proprio per questo il loro ruolo è particolarmente essenziale durante lo sviluppo embrionale, ma anche nella fase adulta, per assicurare un corretto funzionamento cerebrale e minimizzare i danni dovuti all'età e a lesioni in determinate aree. Tra i principali fattori neurotrofici troviamo il BDNF (Brain Derived Neurotrophic Factor) e il fattore di crescita insulino-simile IGF-1. Entrambi agiscono legandosi a recettori specifici sulla superficie delle cellule neuronali, innescando una serie di segnali intracellulari che promuovono la sopravvivenza cellulare, il prolungamento dei neuroni e la formazione ed espansione di reti sinaptiche (plasticità sinaptica) (Gelfo et al., 2018).

Il BDNF, in particolare, svolge un ruolo importante nella neurogenesi, nella sinaptogenesi e nella protezione dallo stress ossidativo nei neuroni (Lista & Sorrentino, 2010). Inoltre, come vedremo nel secondo capitolo, questo fattore neurotrofico risulta essere molto importante nel potenziamento a lungo termine dell'apprendimento e della memoria, soprattutto a seguito di sessioni di esercizio fisico svolte con precise modalità e durate. Questa proteina è sintetizzata sia nel sistema nervoso centrale, che periferico; tuttavia, i livelli di BDNF centrale non possono essere misurati negli umani. Nei seguenti studi, infatti, si farà riferimento al BDNF periferico, utilizzato per stimare i livelli di BDNF centrale (Chieffi et al., 2017; Hötting et al., 2016). Nei topi è stato riscontrato un aumento del rilascio di BDNF e IGF-1 a seguito di esperimenti condotti nel Morris Water Maze in soggetti con partecipazione volontaria all'esercizio fisico, mentre nei soggetti sedentari non era presente. Questi risultati sono stati confermati da ulteriori esperimenti che bloccavano i recettori tirosin-chinasi (TrkB) durante l'esercizio

fisico, risultando nell'assenza di effetti sul fattore BDNF (Chieffi et al., 2017; Lista & Sorrentino, 2010; van Praag et al., 1999; Vaynman et al., 2004). Nell'uomo, invece, è stato osservato solo un aumento del rilascio di BDNF periferico in condizioni particolari di esercizio fisico (Mandolesi et al., 2018), che approfondiremo nel secondo capitolo. Ad ogni modo, visti i dati ottenuti negli animali e gli effetti dell'esercizio fisico sulla cognizione, è ipotizzabile un incremento anche nel SNC. Esistono altri fattori neurotrofici influenzati dall'esercizio fisico; tuttavia, il loro effetto è transiente e minimo, mentre l'effetto sul BDNF risulta essere più duraturo (Lista & Sorrentino, 2010).

### *1.2.2 Sistemi neurotrasmettitoriali*

Anche sistemi neurotrasmettitoriali sono un bersaglio dell'esercizio fisico, come dimostrano studi sui roditori.

La corsa cronica sulle ruote incrementa i livelli di serotonina, un trasmettitore in grado di intensificare la proliferazione neuronale. Esiste un legame tra BDNF e serotonina: l'attivazione dei recettori della serotonina incrementa l'espressione del BDNF nelle cellule ippocampali e il BDNF aumenta l'espressione di un enzima cruciale nel metabolismo della serotonina (la triptofano-idrossilasi) nei nuclei del rafe. Questo ha un effetto positivo anche sul giro dentato dell'ippocampo, che riceve input serotoninergici direttamente dai nuclei del rafe (Brezun & Daszuta, 2000). Gli effetti positivi dell'esercizio fisico sui recettori della serotonina sono noti per i benefici sull'umore e sulla salute mentale, contrastando i sintomi di psicopatologie come depressione e disturbi d'ansia (Dishman et al., 1997), e potenziando diverse funzioni cognitive (Gelfo et al., 2018; Lin & Kuo, 2013; Lista & Sorrentino, 2010; Mandolesi et al., 2017).

Praticare l'esercizio fisico agisce anche sulle catecolamine: la dopamina e noradrenalina. La dopamina è coinvolta nel movimento, nel sistema di ricompensa e nell'apprendimento legato alla plasticità neuronale, mentre la noradrenalina è importante per la regolazione dello stress. Dopo otto settimane di corsa sulla

ruota, i ratti mostrano un aumento della dopamina e della densità dei suoi recettori nello striato (Roberts et al., 2012). Inoltre, è stato riscontrato un incremento dei livelli di calcio nel sangue, che attiva l'enzima tirosina-idrossilasi nel cervello, migliorando la sintesi di dopamina. L'esercizio sulla ruota aumenta anche i livelli basali di noradrenalina e l'mRNA per il suo modulatore (la galanina) nel locus coeruleus (Dishman et al., 1997). In aggiunta, l'esercizio fisico riduce il rilascio di norepinefrina (o noradrenalina) nella corteccia frontale in risposta allo stress e la sua deplezione nel locus coeruleus, nell'ippocampo, nell'ipotalamo e nell'amigdala (Lin & Kuo, 2013; Lista & Sorrentino, 2010).

Un altro neurotrasmettitore coinvolto dall'esercizio fisico è l'acetilcolina. L'esercizio aumenta la densità dei recettori muscarinici dell'acetilcolina nell'ippocampo. Proprio in quest'area, l'acetilcolina svolge un ruolo cruciale nella regolazione dell'espressione del gene BDNF (Lin & Kuo, 2013; Lista & Sorrentino, 2010). Questo neurotrasmettitore facilita la trasmissione sinaptica e regola, insieme alla noradrenalina, il ciclo sonno-veglia e l'attenzione.

# CAPITOLO 2

# EFFETTI DELL'ESERCIZIO FISICO SULLA COGNIZIONE DI UN CERVELLO SANO

Nel cervello, così come nel resto del nostro organismo, struttura e funzione sono aspetti strettamente legati: ad ogni cambiamento a livello funzionale corrisponde un cambiamento a livello strutturale. In questo capitolo vengono esplorati gli effetti sulla cognizione innescati dai meccanismi molecolari e sopra-molecolari presentati finora. Numerosi studi hanno dimostrato che l'esercizio fisico ha un impatto positivo sulle capacità cognitive, incluse la memoria e l'attenzione, per diverse fasce di età. Negli ultimi decenni, l'interesse per il rapporto tra esercizio fisico e funzioni cognitive è cresciuto esponenzialmente, spinto dalla crescente consapevolezza dell'importanza di mantenere il cervello in salute lungo tutto l'arco della vita. In un contesto di promozione della salute cerebrale, è fondamentale comprendere in che modo diverse modalità e durate di esercizio fisico possano migliorare specifiche funzioni cognitive. La comprensione di questi miglioramenti dovuti all'esercizio ha importanti implicazioni pratiche, non solo per gli individui che cercano di mantenere il proprio cervello in salute, ma anche per le politiche sanitarie pubbliche volte a promuovere stili di vita attivi.

## 2.1 Memoria e apprendimento

L'esercizio fisico ha dimostrato di beneficiare diverse funzioni cognitive, tra cui la memoria; ma per comprendere al meglio gli effetti che esso provoca su questa funzione dobbiamo conoscerne l'organizzazione. La memoria è una funzione cognitiva che permette la codifica, l'immagazzinamento e il recupero di informazioni. A seconda della permanenza e della natura di queste informazioni codificate possiamo distinguere diversi magazzini di memoria. Il magazzino di durata minore è la memoria sensoriale, dove entrano le informazioni provenienti dalla percezione dei diversi sensi. La memoria a breve termine trattiene

informazioni di tipo visuo-spaziali o uditive provenienti dalla memoria sensoriale per un uso immediato. Tuttavia, quest'ultime possono essere mantenute ed elaborate con lo scopo di svolgere compiti cognitivi più o meno complessi, grazie alla memoria di lavoro, la quale include anche una componente attentiva. La memoria a lungo termine, infine, è un magazzino potenzialmente illimitato, sia in durata che in capacità, e comprende le conoscenze che abbiamo acquisito sul mondo e su noi stessi.

Le funzioni mnestiche elencate sono riconducibili a specifiche aree del cervello e le principali sono l'ippocampo e l'amigdala. Come già discusso, l'ippocampo è una delle aree più studiate in relazione all'esercizio fisico, per via delle funzioni cognitive ad esso associate. In particolare, l'allenamento è in grado di aumentare il volume ippocampale, migliorando la memoria e l'apprendimento e contrastando il declino cognitivo in età adulta (Chieffi et al., 2017; Colcombe & Kramer, 2003; Mandolesi et al., 2018). Il ruolo dei fattori neurotrofici e dei neurotrasmettitori è cruciale nel mediare gli effetti dell'esercizio sulle funzioni mnestiche. Ad esempio, l'aumento dei livelli di BDNF e la modulazione dell'espressione di catecolamine e serotonina sono correlati a miglioramenti significativi nella memoria e nell'apprendimento (Chieffi et al., 2017).

La capacità di apprendere e di ritenere informazioni subisce variazioni con l'avanzare dell'età. Ad esempio, la memoria episodica subisce un calo significativo dopo i sessant'anni, mentre l'apprendimento e il riconoscimento dei volti raggiungono il proprio picco intorno ai trent'anni per poi diminuire gradualmente (Germine et al., 2011; Rönnlund et al., 2005). Studi che indagano gli effetti dell'esercizio fisico sull'area ippocampale e le sue funzioni riportano risultati diversi in diverse fasce d'età, evidenziando l'importanza di interventi individuali e mirati. Nei bambini a seguito di esercizio fisico sono stati riscontrati degli effetti positivi sulla cognizione; tuttavia, essi non sono specifici per la memoria (Etnier et al., 2006). Nei giovani adulti, l'allenamento potenzia principalmente la memoria di lavoro e l'apprendimento spaziale (Stroth et al., 2009), funzioni che permettono un rendimento scolastico migliore rispetto a studenti sedentari (Donnelly et al., 2016). Negli adulti di mezza età e negli anziani, l'esercizio fisico contrasta il declino cognitivo legato all'età preservando

le funzioni mnestiche, soprattutto la memoria episodica; eppure l'effetto dell'esercizio sulla memoria risulta più marcato per i giovani adulti (Erickson et al., 2011). È stato dimostrato che in individui con età superiore ai 55 anni l'esercizio aerobico ha un impatto positivo sul lobo temporale, incrementando le prestazioni legate alla memoria di lavoro (Colcombe & Kramer, 2003). Uno studio condotto sulle donne, attraverso la somministrazione del Mini Mental State Examination (MMSE; Folstein et al., 1975), dimostra che l'esercizio fisico è in grado di ridurre il declino della memoria verbale (Colcombe & Kramer, 2003). Secondo uno studio longitudinale, se si svolge esercizio fisico a 36 anni si osserva un rallentamento del declino delle funzioni mnestiche nella fascia d'età compresa tra i 43 e i 53 anni (Richards et al., 2003). Nello stesso studio è stata rilevata una minore protezione dal declino nel caso in cui la pratica di esercizio fisico fosse stata interrotta a 36 anni, rispetto a intraprenderla a quell'età (Chieffi et al., 2017; Hötting & Röder, 2013; van Praag et al., 1999). Anche studi su roditori adulti riportano un miglioramento, a seguito dell'esercizio, dell'apprendimento e della memoria, soprattutto spaziale, dovuti a processi di neurogenesi adulta nell'ippocampo (van Praag et al., 1999). Questi dati suggeriscono che l'esercizio fisico è un intervento efficace per mantenere la salute cognitiva durante tutto l'arco di vita ed è particolarmente cruciale nell'invecchiamento.

### *2.1.1 Modalità e durata di allenamento*

La letteratura suggerisce che modalità e durate differenti nel programma di allenamento influenzano il funzionamento dei magazzini di memoria e tipi di apprendimento specifici (Colcombe et al., 2006; Erickson et al., 2011).

Tra le modalità più studiate vi è quella dell'esercizio aerobico, ovvero l'allenamento che richiede consumo di ossigeno da parte dell'organismo, come la corsa e il nuoto. Evidenze suggeriscono, infatti, che camminare aumenti la materia grigia e bianca nel lobo temporale influenzando positivamente la memoria spaziale ed episodica (Colcombe et al., 2006; Erickson et al., 2011). Quest'ultima

è potenziata anche a seguito di sei mesi di ciclismo (Hötting et al., 2016). Nel giro dentato dell'ippocampo il processo di neurogenesi, facilitato dall'allenamento aerobico, riduce il declino cognitivo delle funzioni mnestiche (Pereira et al., 2007). Nei ratti, lo stesso processo ha un impatto positivo sulla memoria a breve termine (Kim et al., 2007). Inoltre, a seguito di un programma di allenamento aerobico di sei mesi per adulti si ottengono risultati migliori nel test di memoria Sternberg Memory Search Task (Sternberg, 1966), in termini di velocità e accuratezza delle risposte (Colcombe et al., 2006). Utilizzando lo stesso programma di allenamento in uno studio su giovani adulti tra i 17 e i 29 anni si ottiene un aumento significativo della memoria a breve termine visuo-spaziale (Stroth et al., 2009). L'apprendimento verbale risulta essere influenzato da singole sessioni di allenamento anaerobico intenso o aerobico moderato (Cahill & Alkire, 2003).

Altri tipi di allenamento che influiscono sulla memoria sono: quello di resistenza, che ha mostrato un incremento nella memoria di lavoro, a breve termine e spaziale (Hötting et al., 2016; Liu-Ambrose et al., 2010); e quello di coordinazione, che ha un impatto positivo sulla memoria episodica (Voelcker-Rehage et al., 2011).

In conclusione l'esercizio fisico continuo e regolare, soprattutto se svolto all'aperto, risulta essere un intervento efficace per mantenere e migliorare la salute cognitiva durante tutto l'arco della vita e potenziare la memoria e l'apprendimento.

## 2.2 Attenzione e controllo esecutivo

L'esercizio fisico induce cambiamenti significativi nelle regioni cerebrali responsabili dell'attenzione e delle funzioni esecutive, come la corteccia parietale, la frontale, la prefrontale e la cingolata anteriore (Colcombe et al., 2006; Colcombe & Kramer, 2003; Hötting & Röder, 2013). Le funzioni esecutive e l'attenzione sono fondamentali per svolgere compiti ordinari o più complessi, poiché ci permettono di dirigere le risorse cognitive a disposizione su obiettivi selezionati e monitorare i processi che mettiamo in atto durante l'esecuzione di un

compito per raggiungere i risultati. Tra le funzioni esecutive maggiormente influenzate dall'esercizio fisico troviamo la pianificazione, l'inibizione di risposte inappropriate e la risoluzione di problemi (Hötting & Röder, 2013).

Studi con risonanza magnetica funzionale (functional magnetic resonance imaging, fMRI) hanno mostrato che l'allenamento aumenta l'attività nelle aree prefrontali durante compiti esecutivi, migliorando, così, l'efficienza neuronale (Colcombe et al., 2006). Cambiamenti nella materia grigia e bianca in queste aree portano a miglioramenti nelle abilità di pianificazione e inibizione di comportamenti e risposte impulsivi o risposte non compatibili con il contesto (Colcombe et al., 2006; Hötting & Röder, 2013; Kramer et al., 1999; Voelcker-Rehage et al., 2011).

L'aumento dei livelli di BDNF e di altri fattori neurotrofici indotto dall'esercizio fisico ha un impatto diretto sulle funzioni esecutive delle aree frontali, stimolando la crescita di materia grigia e bianca (Chieffi et al., 2017; Colcombe & Kramer, 2003). La modulazione dei neurotrasmettitori, come la dopamina, è essenziale per il controllo dell'attenzione e l'esecuzione di compiti complessi (Hötting & Röder, 2013).

Gli effetti dell'esercizio fisico sulle funzioni esecutive e sull'attenzione sono osservabili per tutto il corso di vita, ma particolarmente pronunciati negli anziani, che sperimentano un declino significativo di queste funzioni con l'età (Colcombe & Kramer, 2003). Benefici significativi sulle funzioni esecutive sono stati osservati anche nei bambini e nei giovani (Best, 2010), con un relativo incremento del rendimento scolastico (Donnelly et al., 2016).

### *2.2.1 Modalità e durata di allenamento*

Gli effetti dell'esercizio fisico sulle capacità di controllo attentivo ed esecutivo variano anche in base a specifiche caratteristiche dell'allenamento, ovvero modalità, l'intensità e la durata.

Una meta-analisi eseguita da Colcombe e Kramer, riporta effetti positivi dell'esercizio aerobico su una vasta gamma di funzioni cognitive, tra cui l'attenzione uditiva e visiva, il controllo motorio, l'attenzione spaziale e la velocità di elaborazione (Colcombe & Kramer, 2003). L'esercizio aerobico, inoltre, è noto per migliorare la capacità di pianificazione, l'inibizione delle risposte inappropriate e la flessibilità cognitiva. Questi risultati hanno permesso di avanzare un'ipotesi di miglioramento selettivo di alcune funzioni cognitive da parte dell'esercizio fisico, in particolare, risultano essere principalmente influenzate quelle che richiedono un alto grado di controllo cognitivo (Kramer et al., 1999). Ciò nonostante, uno studio condotto su adulti di mezza età, sottoposti allo Stroop Test  a seguito di un programma di sei mesi di ciclismo, non ha riscontrato differenze significative rispetto alle prestazioni del gruppo di controllo, se non per i miglioramenti dell'attenzione uditiva e visiva (Hötting et al., 2016). Lo Stroop Test è uno strumento psicologico ideato da Hohn Ridley Stroop nel 1935 e utilizzato per valutare l'attenzione selettiva, la capacità di inibizione di risposte automatiche e la flessibilità cognitiva (Scarpina & Tagini, 2017). In un ulteriore studio volto a valutare le stesse abilità su individui di età superiore a 57 anni, precedentemente selezionati per svolgere sei mesi di esercizio aerobico, è stato utilizzato l'Eriksen Flanker Test (Sanders & Lamers, 2002). I risultati di questo studio evidenziano un aumento nell'attività delle aree frontali legato a una migliore prestazione nell'esecuzione dei compiti richiesti (Colcombe & Kramer, 2003).

I risultati di uno studio condotto sui bambini che si esercitavano quotidianamente con 40 minuti di attività aerobica mostrano miglioramenti nell'abilità di pianificazione rispetto a programmi di 20 minuti o a nessuna partecipazione al programma (Hötting & Röder, 2013). Infine, alti livelli di aerobica si associano all'attività della corteccia prefrontale e delle regioni parietali, responsabili dell'elaborazione degli stimoli (Colcombe & Kramer, 2003).

Uno studio condotto su donne over 65 ha mostrato che programmi di esercizio fisico della durata di un anno incentrati sulla resistenza incrementano la performance cognitiva, rispetto a programmi di semplice equilibrio e tonificazione. Questi effetti sarebbero mediati dall'azione del fattore IGF-1

periferico, come confermano anche studi sugli animali (Liu-Ambrose et al., 2010). Allenamenti di tipo anaerobico hanno un effetto diretto sulla corteccia cingolata anteriore, migliorando le capacità di risoluzione dei conflitti cognitivi (Colcombe & Kramer, 2003).

L'allenamento di coordinazione, che include movimenti complessi come la coordinazione occhio-mano o braccio-gamba, ha dimostrato di migliorare le funzioni esecutive e l'attenzione in compiti di ricerca visiva, in aggiunta all'aumento intuibile del controllo motorio (Voelcker-Rehage et al., 2011).

In generale, praticare l'esercizio fisico in un ambiente esterno e in gruppo, espone il sistema nervoso a una stimolazione maggiore, sviluppando ulteriormente le funzioni cognitive e creando nuove connessioni tra le aree cerebrali (Hötting et al., 2016).

In conclusione, confrontando studi effettuati su roditori e umani di varie età si può comprendere come diverse modalità di esercizio fisico siano in grado di influenzare positivamente i processi cognitivi di un cervello sano. Praticare esercizio fisico aerobico della durata di 30 minuti circa quotidianamente è preferibile per ottenere benefici a livello cognitivo. Per essere ancora più efficace l'allenamento dovrebbe mantenere un'intensità moderata o alta, così da stimolare la neuroplasticità. I cambiamenti strutturali nel sistema nervoso, che derivano da queste sessioni di allenamento, permettono il potenziamento della memoria, dell'apprendimento, dell'attenzione e del controllo esecutivo: funzioni soggette a un declino cognitivo in età avanzata (Mandolesi et al., 2018).

## 2.3 Implicazioni pratiche

L'Organizzazione Mondiale della Sanità ha raccolto tutte queste informazioni e creato delle linee guida (Raccomandazioni) per sollecitare persone di diverse età a svolgere attività fisica. Più nel dettaglio, bambini e adolescenti dovrebbero svolgere circa 60 minuti al giorno di attività fisica di intensità moderata o alta e di tipo aerobico (*Figure 1 e 2*). Gli adulti e gli anziani dovrebbero svolgere tra i 150 e i 300 minuti a settimana di attività moderata, o tra i 75 e i 150 di attività intensa;

in alternativa, si possono combinare le due modalità (*WHO Guidelines on Physical Activity and Sedentary Behaviour*, s.d.; *Figure 3 e 4*).

Nonostante la consapevolezza dei benefici dell'attività e, in particolare, dell'esercizio fisico, i dati indicano che il 23% degli adulti e l'81% degli adolescenti di tutto il mondo non soddisfano le raccomandazioni globali dell'OMS (*Physical Activity*, s.d.). Inoltre, sopra i 60 anni l'inattività fisica aumenta sia nelle donne che negli uomini. Questi tassi di inattività sarebbero dovuti a una maggiore disponibilità di mezzi di trasporto, all'uso della tecnologia in vari ambiti della vita, all'urbanizzazione e ai valori culturali (*Physical Activity*, s.d.).

*Figura 1 - Raccomandazioni per bambini e giovani adulti*

*(*Global Recommendations on Physical Activity for Health*, 2010)*

*Figura 2 - Modalità di EF per bambini e giovani adulti*

(Global Recommendations on Physical Activity for Health, *2010)*

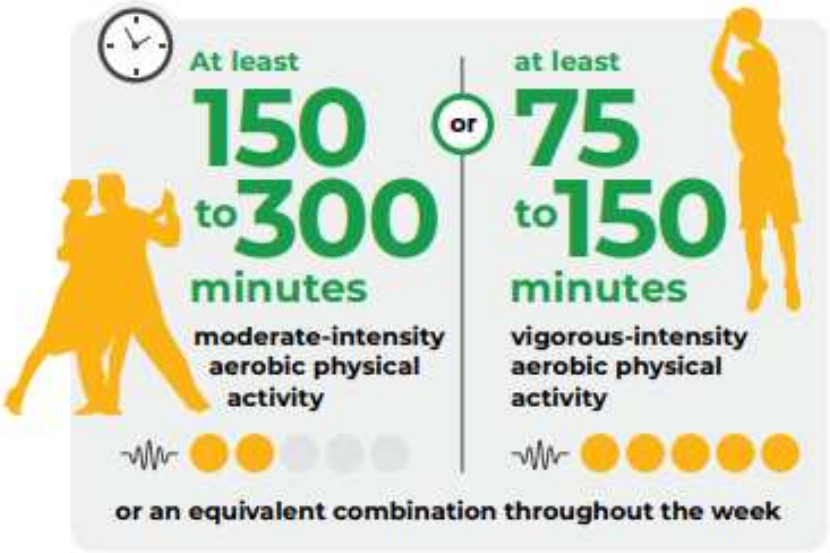


*Figura 3 - Raccomandazioni per adulti*

(Global Recommendations on Physical Activity for Health, *2010)*

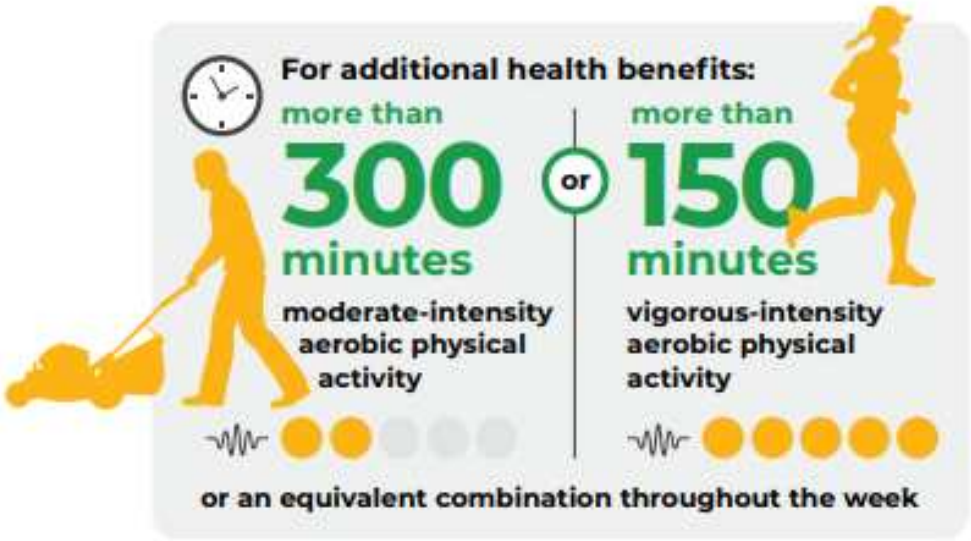


*Figura 4 - Raccomandazioni per anziani*

*(*Global Recommendations on Physical Activity for Health*, 2010)*

# CAPITOLO 3

# EFFETTI PROTETTIVI DELL'ESERCIZIO FISICO SULL'INVECCHIAMENTO PATOLOGICO: MALATTIA DI ALZHEIMER

Finora sono stati analizzati gli effetti benefici dell'esercizio fisico sulle strutture cerebrali e sulla performance cognitiva. In questo capitolo viene spiegato come l'esercizio fisico giochi un ruolo cruciale anche nel contrastare gli effetti dell'invecchiamento patologico.

Andando ad ampliare le reti neurali e potenziandone le connessioni, l'esercizio fisico aumenta, infatti, la capacità del cervello di sopperire alle lesioni. Questa capacità viene indicata in letteratura come "riserva cognitiva" (Stern et al., 2019), che è stata ampliamente studiata e documentata su soggetti animali. Inoltre, come illustrato nel secondo capitolo, l'esercizio fisico si associa a un miglioramento delle funzioni cognitive, in particolare quelle maggiormente intaccate dall'invecchiamento patologico: la memoria e il controllo attentivo.

L'incremento della riserva cognitiva e delle abilità mnestiche e attentive è, dunque, il principale strumento del nostro cervello per limitare l'impatto delle patologie neurodegenerative. Tra di esse, in questa tesi viene approfondita la Malattia di Alzheimer, principale causa di demenza nella popolazione anziana dei Paesi sviluppati e con esordio generalmente caratterizzato da deficit di memoria.

## 3.1 Riserva cerebrale e cognitiva

Il concetto di riserva cognitiva, spesso usato per indicare sia il tipo di riserva passivo che quello attivo, fa riferimento alla resilienza del cervello in caso di danni dovuti all'età o alla patologia. Attraverso risorse neuroanatomiche (riserva passiva) e alla flessibilità delle reti cognitive (riserva attiva), il cervello è in grado di adattarsi ai cambiamenti e mantenere un funzionamento più o meno efficiente.

La “riserva” corrisponde, quindi, alla differenza tra il grado di danneggiamento cerebrale osservato e la sua manifestazione clinica (Stern et al., 2019).

La riserva passiva, o cerebrale, si può interpretare come l’insieme di proprietà anatomiche e strutturali che permettono al cervello di attutire i danni. La grandezza del cervello e la densità neuronale e sinaptica fanno parte di queste proprietà (Mandolesi et al., 2017; Stern, 2002). Va da sé che quest’abilità è soggetta a differenze individuali: più la materia grigia e bianca è sviluppata in una determinata area e minore sarà la perdita effettiva registrata (Stern et al., 2019).

La riserva cognitiva, invece, è la resistenza attiva che le reti cognitive oppongono alla lesione, utilizzando complessi neurali alternativi per mantenere la funzione. Più i circuiti neurali sono connessi fra loro e più flessibilità ha il cervello per adattarsi ai cambiamenti. Un fattore che incide sulle differenze individuali nella resistenza al cambiamento è certamente l’esperienza (Stern et al., 2019).

Quest’abilità intrinseca del cervello potrebbe spiegare come l’esercizio fisico può svolgere un ruolo protettivo nei confronti di diverse patologie. Inoltre, spiegherebbe anche perché si riscontrano diversi gradi di demenza clinica in pazienti con simili lesioni o cambiamenti neurodegenerativi (Petrosini et al., 2009). Evidenze del potenziale ruolo terapeutico dell’esercizio fisico sono state ottenute in vari studi, svolti principalmente sugli animali. Roditori con Malattia di Huntington mostravano un rallentamento dello sviluppo del deficit motorio, con una minore compromissione della memoria spaziale e una maggiore flessibilità cognitiva a seguito di corsa sulla ruota. Lo stesso allenamento ha effetti neuroprotettivi sul cervello dei roditori, attraverso la regolazione degli squilibri neurochimici dovuti alla Malattia di Parkinson (Mandolesi et al., 2018). Oltre ad alleviare i sintomi di demenza, l’esercizio fisico è in grado di ridurne il rischio di insorgenza (Hötting & Röder, 2013; Middleton & Yaffe, 2009).

## 3.2 Malattia di Alzheimer

Una delle principali cause di demenza è la Malattia di Alzheimer: una patologia neurodegenerativa progressiva che compromette primariamente la memoria, in

particolare quella episodica. La malattia è caratterizzata da un eccessivo accumulo di proteine nel cervello, infatti, la differenza principale tra un cervello senza demenza e uno affetto da Malattia di Alzheimer è nella quantità di placche amiloidi e di grovigli neurofibrillari presenti (aggregati intracellulari di proteina tau iperfosforilata). Entrambe le proteine danneggiano i neuroni e sono più presenti in specifiche aree del cervello con Morbo di Alzheimer: la neocorteccia, l'ippocampo e l'amigdala (Bennett & Evans, 1992). Il declino cognitivo inizia dalla memoria e porta poi alla compromissione delle abilità linguistiche, di orientamento spaziale ed esecutive (ragionamento e risoluzione dei problemi), risultando in una perdita totale dell'indipendenza nelle attività quotidiane. La Malattia di Alzheimer può essere divisa in due categorie in base all'età di esordio: Alzheimer ad esordio precoce e Alzheimer ad esordio senile. Le cause dell'insorgenza precoce di questa patologia (prima dei 65 anni) sono molteplici. Le principali sono di tipo genetico e dovute a mutazioni nei geni APP, PSEN1 e PSEN2, che influenzano il metabolismo della proteina precursore dell'amiloide (APP), portando all'accumulo del peptide β-amiloide e alla formazione delle placche amiloidi. L'esordio senile, invece, colpisce individui oltre i 65 anni ed è spesso associata a una combinazione di fattori, tra cui quelli ambientali e quelli legati all'invecchiamento. Inizialmente presenta sintomi associati alla memoria, che includono dimenticanze occasionali, problemi a trovare le parole giuste e un leggero disorientamento spaziale. Questa tesi si concentra principalmente sulla Malattia di Alzheimer ad esordio senile (il più frequente), analizzando come l'esercizio fisico possa avere un effetto protettivo per il suo sviluppo.

La Malattia di Alzheimer si compone di tre fasi, caratterizzate da aggravamento dei sintomi e perdita di autonomia progressivi (Bennett & Evans, 1992). La fase iniziale è detta Mild (Mild Cognitive Impairment), spesso confusa con gli effetti del normale invecchiamento. In questa fase si presentano i primi sintomi, tendenzialmente lievi e legati alla capacità di ricordare informazioni recenti o seguire una conversazione complessa. Tuttavia, gli individui sono consapevoli dei loro problemi e in grado di svolgere molte attività quotidiane autonomamente. Alla fase Mild segue una fase cosiddetta Moderata, in cui i sintomi si aggravano fino alla perdita di autonomia nelle attività quotidiane, come lavarsi, vestirsi e

gestire le finanze. Inoltre, in questo stadio i soggetti tendono a perdere la capacità di riconoscere i volti di amici e familiari e a subire cambiamenti comportamentali significativi, come una maggiore irritabilità, ansia e depressione. Lo stadio finale dell'avanzamento è la fase severa, in cui i pazienti risultano incapaci di rispondere all'ambiente circostante e comunicare verbalmente. Combinati con la perdita dell'autonomia motoria, questi sintomi portano alla totale dipendenza del paziente dai caregiver.

### *3.2.1 Fattori di rischio e di protezione*

Il rischio di sviluppare la Malattia di Alzheimer tende ad aumentare in presenza di uno o più dei seguenti fattori di rischio: età, predisposizione genetica, condizioni mediche preesistenti, scarsa attività cognitiva e stili di vita non sani (Bennett & Evans, 1992; Serrano-Pozo & Growdon, 2019; Zhang et al., 2021).

L'età è il principale fattore di rischio per la Malattia di Alzheimer, con un rischio che aumenta in maniera significativa all'avanzare degli anni. Inoltre, fattori genetici, come la presenza di una o due copie del gene APOE ε4, possono portare ad un significativo aumento del rischio. Determinate condizioni mediche, specialmente se non ben controllate e presenti in soggetti di mezza età, sono state associate ad un maggior rischio di sviluppare la malattia: il Diabete Mellito (con effetti particolarmente evidenti nei portatori del gene APOE ε4), l'Ipercolesterolemia (specialmente alti livelli di LDL) e l'Ipertensione. Curiosamente, anche l'ipotensione in età avanzata potrebbe aumentare il rischio, suggerendo un rapporto complesso tra la pressione sanguigna e salute cerebrale. Lesioni cerebrali traumatiche e perdita di vista non adeguatamente trattata sembrerebbero avere effetti simili sul rischio di sviluppare la malattia.

Anche scelte legate allo stile di vita sembrano avere effetti rilevanti sul rischio di sviluppare la malattia. Un basso livello di istruzione e una scarsa attività cognitiva sono stati associati ad un maggiore rischio, mentre un alto livello di istruzione e l'impegno in attività intellettuali possono agire come fattori protettivi grazie alla

riserva cognitiva. L'adozione di una dieta sana, in particolare la dieta mediterranea, può ridurre il rischio, mentre un'alimentazione ricca di grassi saturi, il consumo eccessivo di alcol, il fumo e l'obesità sono associati a un aumento del rischio. La depressione e lo stress cronico sono stati collegati a un aumento del rischio, potenzialmente a causa dei danni celebrali causati dall'infiammazione e dallo stress ossidativo. Similmente, disturbi del sonno come l'insonnia e le apnee notturne possono aumentare il rischio di sviluppare la malattia, probabilmente a causa dell'accumulo di sostanze neurotossiche dovuto a una ridotta eliminazione dei metaboliti durante il sonno. Recenti studi suggeriscono che anche l'esposizione a inquinanti atmosferici potrebbe rappresentare un fattore di rischio, anche se ulteriori conferme sono richieste. Agendo direttamente sullo stress ossidativo e sull'infiammazione, invece, una vita sociale attiva sembrerebbe svolgere un ruolo protettivo nei confronti della Malattia di Alzheimer.

I numerosi fattori di rischio elencati sottolineano l'importanza di un approccio preventivo basato su stili di vita sani e una gestione efficace delle condizioni mediche preesistenti. In questo contesto, l'esercizio fisico gioca un ruolo determinante nel ridurre il rischio di sviluppare la Malattia di Alzheimer, legato alla sedentarietà (Serrano-Pozo & Growdon, 2019).

### *3.2.2 Effetti protettivi dell'esercizio fisico*

Praticare l'esercizio fisico costantemente produce effetti positivi nelle aree coinvolte dalla Malattia di Alzheimer, aumentando i livelli di fattori neurotrofici e riducendo la quantità di placche amiloidi. Questi meccanismi promuovono la neurogenesi e permettono la riparazione neurologica (Middleton & Yaffe, 2009). Tuttavia, è bene sottolineare che le modalità con cui l'esercizio fisico modifica il cervello affetto da Malattia di Alzheimer sono state indagate principalmente nei roditori.

Studi su roditori hanno dimostrato l'efficacia dell'esercizio fisico nel rallentare l'insorgenza della fase Mild, promuovendo la neurogenesi ippocampale e

aumentando, così, la riserva cognitiva (Chieffi et al., 2017; Huang et al., 2016). L'effetto benefico dell'esercizio fisico si estende anche alla memoria spaziale, intaccata nella seconda fase della malattia. Aumentando la riserva cognitiva associata a questa funzione l'esercizio fisico è in grado di rallentare lo sviluppo della malattia (Chieffi et al., 2017).

I meccanismi molecolari attraverso i quali l'esercizio fisico modifica lo sviluppo della Malattia di Alzheimer sono stati ampiamente studiati, e i benefici osservati sono strettamente correlati al tipo e all'intensità dell'allenamento. Praticare esercizio fisico agirebbe sul recettore TrkB aumentando i livelli del fattore BDNF nell'amigdala e nell'ippocampo e diminuendo, nelle stesse aree, i livelli di β-amiloidi solubili (Lin & Kuo, 2013; Sim, 2014). Secondo uno studio i risultati sono già visibili dopo 4 mesi di allenamento e, se svolto ad alta intensità, esso riduce specificamente il declino della memoria spaziale (Mandolesi et al., 2018; Middleton & Yaffe, 2009). Esercizi di coordinazione, invece, aumentano il volume dei gangli della base, migliorando la riserva cognitiva per attività motorie ed esecutive (Niemann et al., 2014).

Oltre alla modalità, bisogna fare attenzione a scegliere quando iniziare a svolgere esercizio fisico con costanza. Individui inattivi in mezz'età hanno un rischio maggiore del 250% di sviluppare la Malattia di Alzheimer (Adlard et al., 2005). Tuttavia, se iniziato prima formazione delle placche e della manifestazione dei sintomi, l'esercizio fisico diminuisce significativamente il numero di placche amiloidi, migliorando le prestazioni di memoria e apprendimento nei topi, testati nel Morrison Water Maze (Richter et al., 2008). Questo avviene perché un intervento anticipato inverte le alterazioni molecolari e sopra-molecolari (Mandolesi et al., 2018). L'incidenza di questa malattia si riduce del 60% attraverso l'esercizio fisico, evidenziandone il ruolo protettivo; mentre, negli individui affetti, rallenta l'insorgenza e la progressione (Adlard et al., 2005; Deeny et al., 2008).

Altri studi hanno cercato di indagare i possibili effetti dell'esercizio fisico anche sulle fasi successive dello sviluppo di questa malattia, dopo la comparsa dei sintomi. Tuttavia, i risultati ottenuti finora sui roditori mostrano che se si

intraprende un programma di allenamento dopo aver manifestato i sintomi, gli effetti positivi sembrano diminuire e alleviare solamente i comportamenti stereotipati (Richter et al., 2008). La soluzione migliore per mantenere gli effetti benefici è quella che prevede un inizio precoce, prima della formazione delle placche amiloidi e della manifestazione dei sintomi, e un approccio costante e continuativo anche successivamente (Richter et al., 2008). Solo così si aumenteranno la riserva cerebrale e cognitiva, che permetteranno al cervello lesionato di resistere e mantenere più a lungo le sue funzioni.

# CONCLUSIONE

La presente tesi ha esplorato in modo approfondito gli effetti dell'esercizio fisico sul cervello. Comprendendo meglio i cambiamenti apportati alla struttura e alle funzioni di determinate aree cerebrali in un cervello sano, è stato possibile discutere il potenziale ruolo benefico dell'esercizio su un funzionamento compromesso. L'esercizio fisico è emerso come un potente modulatore della neuroplasticità e dei meccanismi molecolari alla base dello sviluppo cerebrale. Il più importante è l'espressione del fattore neurotrofico BDNF che promuove la neurogenesi e la sinaptogenesi nell'area ippocampale, implicata in diversi tipi di memoria e apprendimento. I cambiamenti strutturali sono correlati a potenziamenti di queste funzioni, che risultano maggiormente danneggiate dal Morbo di Alzheimer. Svolgere l'esercizio fisico in modalità aerobica intensa e per periodi prolungati permette di agire sulla memoria e sulle funzioni cognitive, rallentando il declino cognitivo dovuto all'età. Nel caso di un cervello affetto da patologia, invece, molte sono le evidenze del ruolo protettivo dell'esercizio fisico. Il suo contributo a sviluppare una riserva cognitiva efficace è ideale per posticipare l'insorgenza della demenza o diminuirne il rischio. Inoltre, l'esercizio fisico può essere utile ad alleviare i sintomi della Malattia di Alzheimer, ma solo nel caso in cui venga intrapreso un programma di allenamento prima della manifestazione dei sintomi e mantenuto anche in seguito. Questo evidenzia l'importanza di tenere conto delle variabili che influiscono sull'effetto modulatore dell'esercizio fisico, in modo da realizzare, precocemente, interventi mirati a preservare la salute cerebrale.

## BIBLIOGRAFIA

Adlard, P. A., Perreau, V. M., Pop, V., & Cotman, C. W. (2005). Voluntary exercise decreases amyloid load in a transgenic model of Alzheimer's disease. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, *25*(17), 4217–4221. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0496-05.2005

Bennett, D. A., & Evans, D. A. (1992). Alzheimer's disease. *Disease-a-Month: DM*, *38*(1), 1–64. https://doi.org/10.1016/0011-5029(92)90010-m

Best, J. R. (2010). Effects of Physical Activity on Children's Executive Function: Contributions of Experimental Research on Aerobic Exercise. *Developmental Review: DR*, *30*(4), 331–551. https://doi.org/10.1016/j.dr.2010.08.001

Brezun, J. M., & Daszuta, A. (2000). Serotonin may stimulate granule cell proliferation in the adult hippocampus, as observed in rats grafted with foetal raphe neurons. *The European Journal of Neuroscience*, *12*(1), 391–396. https://doi.org/10.1046/j.1460-9568.2000.00932.x

Cahill, L., & Alkire, M. T. (2003). Epinephrine enhancement of human memory consolidation: Interaction with arousal at encoding. *Neurobiology of Learning and Memory*, *79*(2), 194–198. https://doi.org/10.1016/s1074-7427(02)00036-9

Chieffi, S., Messina, G., Villano, I., Messina, A., Valenzano, A., Moscatelli, F., Salerno, M., Sullo, A., Avola, R., Monda, V., Cibelli, G., & Monda, M. (2017). Neuroprotective Effects of Physical Activity: Evidence from

Human and Animal Studies. *Frontiers in Neurology*, *8*, 188. https://doi.org/10.3389/fneur.2017.00188

Colcombe, S. J., Erickson, K. I., Scalf, P. E., Kim, J. S., Prakash, R., McAuley, E., Elavsky, S., Marquez, D. X., Hu, L., & Kramer, A. F. (2006). Aerobic exercise training increases brain volume in aging humans. *The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences*, *61*(11), 1166–1170. https://doi.org/10.1093/gerona/61.11.1166

Colcombe, S., & Kramer, A. F. (2003). Fitness effects on the cognitive function of older adults: A meta-analytic study. *Psychological Science*, *14*(2), 125–130. https://doi.org/10.1111/1467-9280.t01-1-01430

Deeny, S. P., Poeppel, D., Zimmerman, J. B., Roth, S. M., Brandauer, J., Witkowski, S., Hearn, J. W., Ludlow, A. T., Contreras-Vidal, J. L., Brandt, J., & Hatfield, B. D. (2008). Exercise, APOE, and working memory: MEG and behavioral evidence for benefit of exercise in e4 carriers. *Biological psychology*, *78*(2), 179–187. https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2008.02.007

Dishman, R. K., Renner, K. J., Youngstedt, S. D., Reigle, T. G., Bunnell, B. N., Burke, K. A., Yoo, H. S., Mougey, E. H., & Meyerhoff, J. L. (1997). Activity wheel running reduces escape latency and alters brain monoamine levels after footshock. *Brain Research Bulletin*, *42*(5), 399–406. https://doi.org/10.1016/s0361-9230(96)00329-2

Donnelly, J. E., Hillman, C. H., Castelli, D., Etnier, J. L., Lee, S., Tomporowski, P., Lambourne, K., & Szabo-Reed, A. N. (2016). Physical Activity, Fitness, Cognitive Function, and Academic Achievement in Children: A

Systematic Review. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, *48*(6), 1197–1222. https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000000901

Erickson, K. I., Voss, M. W., Prakash, R. S., Basak, C., Szabo, A., Chaddock, L., Kim, J. S., Heo, S., Alves, H., White, S. M., Wojcicki, T. R., Mailey, E., Vieira, V. J., Martin, S. A., Pence, B. D., Woods, J. A., McAuley, E., & Kramer, A. F. (2011). Exercise training increases size of hippocampus and improves memory. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *108*(7), 3017–3022. https://doi.org/10.1073/pnas.1015950108

Etnier, J. L., Nowell, P. M., Landers, D. M., & Sibley, B. A. (2006). A meta-regression to examine the relationship between aerobic fitness and cognitive performance. *Brain Research Reviews*, *52*(1), 119–130. https://doi.org/10.1016/j.brainresrev.2006.01.002

Folstein, M. F., Folstein, S. E., & McHugh, P. R. (1975). «Mini-mental state». A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research*, *12*(3), 189–198. https://doi.org/10.1016/0022-3956(75)90026-6

Gelfo, F., Mandolesi, L., Serra, L., Sorrentino, G., & Caltagirone, C. (2018). The Neuroprotective Effects of Experience on Cognitive Functions: Evidence from Animal Studies on the Neurobiological Bases of Brain Reserve. *Neuroscience*, *370*, 218–235. https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2017.07.065

Germine, L. T., Duchaine, B., & Nakayama, K. (2011). Where cognitive development and aging meet: Face learning ability peaks after age 30.

*Cognition*, *118*(2), 201–210. https://doi.org/10.1016/j.cognition.2010.11.002

*Global Recommendations on Physical Activity for Health*. (2010). World Health Organization. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK305057/

Hötting, K., & Röder, B. (2013). Beneficial effects of physical exercise on neuroplasticity and cognition. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *37*(9 Pt B), 2243–2257. https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2013.04.005

Hötting, K., Schickert, N., Kaiser, J., Röder, B., & Schmidt-Kassow, M. (2016). The Effects of Acute Physical Exercise on Memory, Peripheral BDNF, and Cortisol in Young Adults. *Neural Plasticity*, *2016*, 6860573. https://doi.org/10.1155/2016/6860573

Huang, P., Fang, R., Li, B.-Y., & Chen, S.-D. (2016). Exercise-Related Changes of Networks in Aging and Mild Cognitive Impairment Brain. *Frontiers in Aging Neuroscience*, *8*, 47. https://doi.org/10.3389/fnagi.2016.00047

Kim, H., Lee, S.-H., Kim, S.-S., Yoo, J.-H., & Kim, C.-J. (2007). The influence of maternal treadmill running during pregnancy on short-term memory and hippocampal cell survival in rat pups. *International Journal of Developmental Neuroscience: The Official Journal of the International Society for Developmental Neuroscience*, *25*(4), 243–249. https://doi.org/10.1016/j.ijdevneu.2007.03.003

Kramer, A. F., Hahn, S., Cohen, N. J., Banich, M. T., McAuley, E., Harrison, C. R., Chason, J., Vakil, E., Bardell, L., Boileau, R. A., & Colcombe, A. (1999). Ageing, fitness and neurocognitive function. *Nature*, *400*(6743), 418–419. https://doi.org/10.1038/22682

Lin, T.-W., & Kuo, Y.-M. (2013). Exercise benefits brain function: The monoamine connection. *Brain Sciences*, *3*(1), 39–53. https://doi.org/10.3390/brainsci3010039

Lista, I., & Sorrentino, G. (2010). Biological mechanisms of physical activity in preventing cognitive decline. *Cellular and Molecular Neurobiology*, *30*(4), 493–503. https://doi.org/10.1007/s10571-009-9488-x

Liu-Ambrose, T., Nagamatsu, L. S., Graf, P., Beattie, B. L., Ashe, M. C., & Handy, T. C. (2010). Resistance training and executive functions: A 12-month randomized controlled trial. *Archives of Internal Medicine*, *170*(2), 170–178. https://doi.org/10.1001/archinternmed.2009.494

Mandolesi, L., Gelfo, F., Serra, L., Montuori, S., Polverino, A., Curcio, G., & Sorrentino, G. (2017). Environmental Factors Promoting Neural Plasticity: Insights from Animal and Human Studies. *Neural Plasticity*, *2017*, 7219461. https://doi.org/10.1155/2017/7219461

Mandolesi, L., Polverino, A., Montuori, S., Foti, F., Ferraioli, G., Sorrentino, P., & Sorrentino, G. (2018). Effects of Physical Exercise on Cognitive Functioning and Wellbeing: Biological and Psychological Benefits. *Frontiers in Psychology*, *9*, 509. https://doi.org/10.3389/fpsyg.2018.00509

Middleton, L. E., & Yaffe, K. (2009). Promising strategies for the prevention of dementia. *Archives of Neurology*, *66*(10), 1210–1215. https://doi.org/10.1001/archneurol.2009.201

Niemann, C., Godde, B., Staudinger, U. M., & Voelcker-Rehage, C. (2014). Exercise-induced changes in basal ganglia volume and cognition in older

adults. *Neuroscience*, *281*, 147–163. https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2014.09.033

Pereira, A. C., Huddleston, D. E., Brickman, A. M., Sosunov, A. A., Hen, R., McKhann, G. M., Sloan, R., Gage, F. H., Brown, T. R., & Small, S. A. (2007). An in vivo correlate of exercise-induced neurogenesis in the adult dentate gyrus. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *104*(13), 5638–5643. https://doi.org/10.1073/pnas.0611721104

Petrosini, L., De Bartolo, P., Foti, F., Gelfo, F., Cutuli, D., Leggio, M. G., & Mandolesi, L. (2009). On whether the environmental enrichment may provide cognitive and brain reserves. *Brain Research Reviews*, *61*(2), 221–239. https://doi.org/10.1016/j.brainresrev.2009.07.002

*Physical activity*. (s.d.). Recuperato 27 luglio 2024, da https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/physical-activity

Richards, M., Hardy, R., & Wadsworth, M. E. J. (2003). Does active leisure protect cognition? Evidence from a national birth cohort. *Social Science & Medicine*, *56*(4), 785–792. https://doi.org/10.1016/S0277-9536(02)00075-8

Richter, H., Ambrée, O., Lewejohann, L., Herring, A., Keyvani, K., Paulus, W., Palme, R., Touma, C., Schäbitz, W.-R., & Sachser, N. (2008). Wheel-running in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease: Protection or symptom? *Behavioural Brain Research*, *190*(1), 74–84. https://doi.org/10.1016/j.bbr.2008.02.005

Roberts, M. D., Gilpin, L., Parker, K. E., Childs, T. E., Will, M. J., & Booth, F. W. (2012). Dopamine D1 receptor modulation in nucleus accumbens lowers voluntary wheel running in rats bred to run high distances. *Physiology & Behavior*, *105*(3), 661–668. https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2011.09.024

Rönnlund, M., Nyberg, L., Bäckman, L., & Nilsson, L.-G. (2005). Stability, growth, and decline in adult life span development of declarative memory: Cross-sectional and longitudinal data from a population-based study. *Psychology and Aging*, *20*(1), 3–18. https://doi.org/10.1037/0882-7974.20.1.3

Sanders, A. F., & Lamers, J. M. (2002). The Eriksen flanker effect revisited. *Acta Psychologica*, *109*(1), 41–56. https://doi.org/10.1016/S0001-6918(01)00048-8

Scarpina, F., & Tagini, S. (2017). The Stroop Color and Word Test. *Frontiers in Psychology*, *8*, 557. https://doi.org/10.3389/fpsyg.2017.00557

Serrano-Pozo, A., & Growdon, J. H. (2019). Is Alzheimer's Disease Risk Modifiable? *Journal of Alzheimer's Disease: JAD*, *67*(3), 795–819. https://doi.org/10.3233/JAD181028

Sim, Y.-J. (2014). Treadmill exercise alleviates impairment of spatial learning ability through enhancing cell proliferation in the streptozotocin-induced Alzheimer's disease rats. *Journal of Exercise Rehabilitation*, *10*(2), 81–88. https://doi.org/10.12965/jer.140102

Stern, Y. (2002). What is cognitive reserve? Theory and research application of the reserve concept. *Journal of the International Neuropsychological Society: JINS*, *8*(3), 448–460.

Stern, Y., Barnes, C. A., Grady, C., Jones, R. N., & Raz, N. (2019). Brain reserve, cognitive reserve, compensation, and maintenance: Operationalization, validity, and mechanisms of cognitive resilience. *Neurobiology of Aging*, *83*, 124–129. https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2019.03.022

Sternberg, S. (1966). High-speed scanning in human memory. *Science (New York, N.Y.)*, *153*(3736), 652–654. https://doi.org/10.1126/science.153.3736.652

Stroth, S., Hille, K., Spitzer, M., & Reinhardt, R. (2009). Aerobic endurance exercise benefits memory and affect in young adults. *Neuropsychological Rehabilitation*, *19*(2), 223–243. https://doi.org/10.1080/09602010802091183

van Praag, H., Christie, B. R., Sejnowski, T. J., & Gage, F. H. (1999). Running enhances neurogenesis, learning, and long-term potentiation in mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *96*(23), 13427–13431. https://doi.org/10.1073/pnas.96.23.13427

Vaynman, S., Ying, Z., & Gomez-Pinilla, F. (2004). Hippocampal BDNF mediates the efficacy of exercise on synaptic plasticity and cognition. *European Journal of Neuroscience*, *20*(10), 2580–2590. https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2004.03720.x

Voelcker-Rehage, C., Godde, B., & Staudinger, U. M. (2011). Cardiovascular and coordination training differentially improve cognitive performance and

neural processing in older adults. *Frontiers in Human Neuroscience*, *5*, 26. https://doi.org/10.3389/fnhum.2011.00026

*WHO guidelines on physical activity and sedentary behaviour*. (s.d.). Recuperato 27 luglio 2024, da https://www.who.int/publications/i/item/9789240015128

Zhang, X.-X., Tian, Y., Wang, Z.-T., Ma, Y.-H., Tan, L., & Yu, J.-T. (2021). The Epidemiology of Alzheimer's Disease Modifiable Risk Factors and Prevention. *The Journal of Prevention of Alzheimer's Disease*, *8*(3), 313–321. https://doi.org/10.14283/jpad.2021.15