

Diagnosi clinica semeiotico-biofisica precoce della malattia di Alzheimer con test d'attivazione microcircolatoria cerebrale.

Sergio Stagnaro

Introduzione.

Molti anni or sono, abbiamo dimostrato per la prima volta clinicamente che nel sano in età media la microcircolazione cerebrale frontale, parietale, temporale ed occipitale è fisiologicamente attivata, secondo il tipo I, associato – definizione coniata in seguito – durante numerosi *test* dinamici, quali il calcolo, il pensare eventi spiacevoli, il discorso simulato in pubblico, ecc. (1-6) (V. Tumore Cerebrale in <http://digilander.iol.it/semeioticabiofisica>).

Dal punto di vista microcircolatorio, nel sano, durante le prove da sforzo sia la *vasomotility* che la *vasomotion* regionali cerebrali mostrano AL + PL di 7-8 sec.(= durata delle fluttuazioni dei riflessi ureterali sup. e inf., causati dalla pressione digitale “medio-intensa” applicata sopra il cuoio capelluto: V. avanti), intensità delle oscillazioni ureterali 1,5 cm. (*highest spikes*), dispositivi endoarteriolari di blocco (DEB, valutati come oscillazioni del riflesso ureterale medio nelle stesse condizioni di stimolazione dei *trigger-points* cerebrali, sopra illustrate), a riposo normo-funzionanti, ma in prevalente fase di apertura durante i *test*: durata (D del riflesso ureterale medio > 20 sec. (NN = 20 sec.) e chiusura < 6 sec.(NN = 6 sec.). L'intensità del riflesso ureterale “in toto” (= interstizio cerebrale) è ≤ 1 cm., valore normale.

Al contrario, in individui con familiarità positiva per la malattia di Alzheimer e specialmente nel sottogruppo affetto da iniziali turbe cognitive e/o della memoria a breve termine, durante gli *stress test* sopra ricordati, compare un'attivazione microcircolatoria più intensa nelle regioni sopra elencate (intensità delle fluttuazioni 1,5 cm.), con AL + PL di 8-9 sec. esclusivamente nella *vasomotility* (riflesso ureterale sup. = arteriole e piccole arterie cerebrali) e 6-7 sec. nella *vasomotion* (riflesso ureterale inf. = capillari e venule post-capillari), ad indicare l'attivazione microcircolatoria “dissociata”, tipo secondo, in presenza di DEB non “attivati” oppure in prevalente fase di chiusura (scomparsa del riflesso ureterale medio > 6 sec. (NN = 6 sec.).

Infatti, nell'ultima condizione i valori parametrici dei numerosi riflessi cerebrali, espressione dell'ossigenazione istangica locale, non migliorano o migliorano in modo non statisticamente significativo durante la valutazione dinamica, nonostante l'attivazione microcircolatoria, dimostrata anche dalla semeiotica strumentale (PET e MNR). Il riflesso ureterale “in toto” (= interstizio) appare patologicamente intenso già di base (> 1 cm.), espressione di una anomala situazione microvascolare congenitamente acquisita.

L'attivazione del locale microcircolo è finalizzata ad incrementare la *flow-motion* e quindi l'apporto di sangue ai neuroni ancora ben funzionanti. Tuttavia, secondo quanto appena riferito, sulla base di nostre indagini originali, altrove pubblicate (6), l'attivazione dissociata, di tipo II, non raggiunge lo scopo di migliorare la *flow-motion* e, quindi, il metabolismo dei neuroni ancora intatti, rappresentando – a nostro parere – il motivo principale del lento e progressivo peggioramento del sistema microvasale cerebrale locale e, di conseguenza, neuronale, come ampiamente descritto altrove (1-6).

In conclusione, fatto di grande interesse, la **Semeiotica Biofisica** consente di evidenziare ancora una volta la disfunzione dei DEB del microcircolo cerebrale a riposo, che appare più accentuata dai *test* dinamici, a partire dallo stadio veramente iniziale della malattia di Alzheimer, configurandosi così come l'espressione clinica principale dell'errore genetico.

Il test del picco acuto della secrezione insulinica nella diagnosi clinica semeiotico-biofisica della malattia di Alzheimer.

La diagnosi della malattia di Alzheimer, specialmente negli stadi iniziali, è notoriamente molto difficile. La *Microangiologia Clinica*, mediante il *test* del picco acuto di secrezione insulinica (2), consente di porre la corretta diagnosi precoce quando ancora è del tutto assente la fenomenologia clinica (6).

Per comprendere l'importanza del *test*, senza voler approfondire la discussione sulla fisiopatologia dei segni semeiotico-biofisici che non rientra negli scopi del presente articolo, bisogna considerare il ruolo svolto dall'insulina sia sul metabolismo glicidico sia sulla memoria, che viene meno nell'invecchiamento e nella malattia di Alzheimer (7).

A parte il fatto che non vi è un generale accordo su questo aspetto dell'attività insulinica, i sostenitori della teoria insulinica dissentono tra loro sul meccanismo d'azione dell'ormone (8).

Un fatto, però, è certo: nella corteccia cerebrale e nell'ippocampo vi è un notevole addensamento di recettori insulinici, attraverso cui l'ormone può esercitare i suoi effetti sulla memoria, come hanno dimostrato esperimenti sui ratti condotti a partire dal 1980 (8).

In realtà, a tutt'oggi gli autori sono d'accordo sul fatto che i neuroni in generale utilizzano il glucosio senza la necessità della presenza d'insulina (9).

Infatti, negli stadi iniziali della malattia di Alzheimer esiste una difettosa utilizzazione del glucosio da parte delle cellule cerebrali, come dimostra il livello, solo lievemente ridotto, della glicemia nel sangue venoso cerebrale (9). Dal momento che il consumo di O₂ rimane inalterato si è pensato che il neurone utilizzi altre sostanze diverse dal glucosio, come se il neurone consumasse i suoi metaboliti interni con conseguente danno cellulare e, infine, morte cellulare. La malattia, quindi, sarebbe l'esito di questo processo (9).

Detto altrimenti, alla base dell'Alzheimer vi sarebbe una difettosa risposta all'insulina (che è anche un fattore di crescita) da parte dei neuroni, che spiegherebbe l'aumento della glicemia nel sangue cerebrale, a causa della riduzione numerica dei recettori e/o della loro attività.

Partendo da questa ipotesi di lavoro abbiamo utilizzato il *test* del picco acuto della secrezione insulinica nella diagnosi clinica precoce della demenza senile e non, ottenendo risultati veramente sorprendenti.

Metodo.

Nella pratica vengono valutati "di base" i seguenti riflessi, provocati dalla pressione digitale di differente intensità, indicata tra parentesi, sui *trigger-points* oculari o cerebrali:

- 1) riflesso oculo-gastrico aspecifico e –ciecale (pressione medio-intensa sul globo oculare con palpebre, ovviamente, chiuse) (Fig.1);
- 2) riflesso cerebro-gastrico aspecifico di tipo I (pressione medio-intensa);
- 3) riflesso cerebro-ureterale superiore, medio e inferiore (pressione leve-media) (Fig.2);
- 4) riflesso carotideo-gastrico aspecifico e –ciecale (idem);
- 5) riflesso carotideo-ureterale superiore, medio e inferiore (idem);
- 6) preconditionamento cerebrale (dopo un intervallo di 5 sec. si ripete la valutazione dei riflessi e si confrontano i valori parametrici così ottenuti con quelli di base)

Dopo aver valutato a riposo i valori parametrici dei vari riflessi, immediatamente dopo il *test* (= pizzicotto cutaneo a livello del VI dermatomero toracico, cute all'incrocio tra la linea emiclaveare e il margine costale di ds. o sn., prolungato per 15 sec: incremento dell'insulinemia), si ripete la valutazione dei segni semeiotico-biofisici sopra ricordati: nel sano e nei pazienti affetti da demenza senile su base vascolare o mista, è sempre presente un miglioramento dei numerosi parametri, naturalmente di differente intensità. Per esempio, nella demenza senile "iniziale",

asintomatica, il tl del riflesso cerebrale-gastrico aspecifico sale da 5-6 sec. (NN = 6 sec.) a 6-7 sec. (NN \geq 8 sec.) (Fig 1).

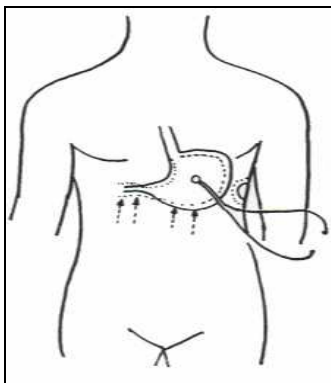


Fig.1

La figura indica la corretta posizione del tamburo del fonendoscopio e le linee parallele su cui applicare la percussione digitale per delimitare un breve tratto della parte inferiore della grande curvatura gastrica. Riflesso gastrico aspecifico: nello stomaco il corpo ed il fondo sono dilatati, mentre il giunto antro-pilorico è contratto.

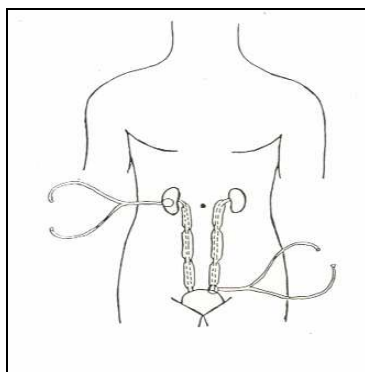


Fig. 2

La figura indica la corretta posizione del tamburo del fonendoscopio per eseguire la percussione ascoltata degli ureteri e i tre riflessi ureterali. La spiegazione è nel testo.

Al contrario, nella malattia di Alzheimer a partire dallo stadio iniziale senza fenomenologia clinica, della durata di anni o decenni, il picco acuto della secrezione insulinica *non* migliora affatto il valore parametrici dei segni sopra ricordati, valutati di base, che restano immutati.

In pratica, nel modo più semplice si valuta il riflesso cerebro-gastrico aspecifico tipo I di base e subito dopo il *test* nel paziente supino e psicofisicamente rilassato. La pressione digitale è applicata sopra la proiezione della corteccia cerebrale parietale e/o temporale e/o frontale e/o occipitale: i valori parametrici *non* mutano dopo il *test*: tl 5-6 sec., per esempio, sia di base che dopo la prova dinamica.

In particolare, la *vasomotility* e la *vasomotion*, studiate come oscillazioni dei riflessi ureterali sup. e rispettivamente inf. (Fig. 2), magari già patologiche di base, risultano invariate: AL + PL = 5-6 sec. prima e dopo il *test*. Non abbiamo mai osservato questo comportamento della microcircolazione cerebrale in *nessuna* malattia dell'encefalo, rivelandosi, pertanto, un segno "tipico" dell'Alzheimer.

In realtà, la prevalenza di questa patologia non è maggiore tra i diabetici nei confronti della popolazione non diabetica. A nostro parere, la ridotta attività dei recettori insulinici neuronali nella malattia di Alzheimer (l'insulina è anche un fattore di crescita, come scritto sopra) non deve essere considerata primaria, ma secondaria agli iniziali fenomeni di apoptosi neuronale, recentemente dimostrati nella malattia di Alzheimer (10) con conseguente alterazione, funzionale e strutturale, a livello recettoriale e post-recettoriale.

Nel sano, tutti i valori parametrici dei segni semeiotico-biofisici illustrati (e non) migliorano, mentre restano immutati (forme iniziali e/o soggetti a rischio) oppure peggiorano quando la patologia – indipendentemente dalla sua natura – è già in atto, ancorchè in stadio iniziale.

In conclusione, l'impiego del *test* della secrezione del picco acuto insulinemico nella diagnosi semeiotico-biofisica, anche precoce, della malattia di Alzheimer (6) si è rivelato attendibile e utile: soltanto in questa malattia cerebrale non si osserva alcuna favorevole modificazione microcircolatoria cerebrale, altrimenti sempre presente, sebbene d'intensità variabile, in fisiologia e patologia.

Infine, ricordiamo la presenza distrettuale dell'alterazione dei dispositivi di blocco endoarteriolarì (DEB), sopra brevemente illustrata dal punto di vista semeiotico-biofisico, che può precedere di anni o decenni l'insorgenza di questa **come di tutte le altre più importanti malattie umane**, rivelandosi uno strumento assai utile nella diagnostica e nella medicina preventiva: durata del riflesso cerebro-ureterale medio a riposo ≤ 20 sec. (NN = 20 sec.) e durata della scomparsa ≥ 7 sec. (NN = 6 sec.) ad indicare la compromissione della Riserva Funzionale Microcircolatoria locale di differente gravità, conseguenza dell'alterata vasomozione cerebrale, indotta prevalentemente dall'alterazione dei DEB.

Soltanto all'inizio di dicembre 2001, ho preso conoscenza dell'interessante lavoro di Alexei R. e Natalia Koudinov, leggendo il loro articolo "BRAIN CHOLESTEROL PATHOLOGY IS THE CAUSE OF ALZHEIMER'S DISEASE", messo in rete nel sito Clinical Medicine & Health Research; Novembre, 2001. Gli autori affermano, sulla base delle loro ricerche che l'inibizione della produzione di colesterolo nel cervello può inibire la sintesi di amiloide β ($A\beta$) che causa la malattia di Alzheimer. Nel lavoro Koudinov e coll. mostrano, discutendo i loro risultati, come l'alterazione della regolazione biologica dell'omeostasi del colesterolo svolge un ruolo di primo piano nella compromissione della plasticità sinaptica, della degenerazione neuronale e rappresenta pertanto la causa primaria di parecchi segni della malattia di Alzheimer non limitata soltanto all'amiloide cerebrale.

Inoltre, i mutamenti della MA nella neurochimica dell'amiloide beta, tau, del citoscheletro neuronale e le reazioni da stress ossidativo probabilmente rappresentano fisiologici meccanismi transitori finalizzati a compensare la compromessa dinamica del colesterolo cerebrale e/o della associata neurotrasmissione e della deficitaria plasticità sinaptica.

Sono grato a questi autori per le informazioni fornite anche tramite privata corrispondenza, poiché la loro teoria chiarifica la fisiopatologia del metodo semeiotico-biofisico illustrato sopra.

Bibliografia.

- 1) Stagnaro S., Valutazione percusso-ascoltatoria della microcircolazione cerebrale globale e regionale. Atti, XII Congr. Naz. Soc. It. di Microangiologia e Microcircolazione. 13-15 Ottobre, Salerno, e Acta Med.Medit. 145, 163 1986
2. Stagnaro-Neri M., Stagnaro S., *Semeiotica Biofisica: la manovra di Ferrero- Marigo nella diagnosi clinica della iperinsulinemia-insulinoreistenza.* Acta Med. Medit. 13, 125, 1997
3. Stagnaro S., Stagnaro-Neri M., *Valutazione percusso-ascoltatoria degli attacchi ischemici transitori e della insufficienza cerebrovascolare cronica in pazienti trattati con mesoglicano.* Atti, IX Congr. Naz. It. Patologia Vascolare. Copanello, 6-9 Gennaio 1987. A cura di R. Del Guercio, G. Leonardo e G. Zanini. Pg. 765, Monduzzi Ed. Bologna, 1987
4. Stagnaro S., Stagnaro-Neri M., *Il Test dell'Apnea nella Valutazione della Microcircolazione cerebrale in Cefalalgici.* Atti, Congr. Naz. Soc. Ita. Microangiologia e Microcircolazione. A cura di C. Allegra. Pg. 457, Roma 10-13 Settembre 1987. Monduzzi Ed. Bologna, 1987
5. Stagnaro S., *Auscultatory percussion of the cerebral tumour: Diagnostic importance of the evoked potentials,* Biol. Med., 7, 171-175, 1985
6. Stagnaro S. Stagnaro-Neri M. *Introduzione alla Semeiotica Biofisica* -in stampa-
7. Craft S. *Memory improvement following induced hyperinsulinemia in Alzheimer's disease.* Neurobiology of Aging. 17, 123, 1996.
8. Wickelgren I. *Tracking insulin, the Mind.* Science. 280, 517, 24 April 1998.
9. Hoyer S. *Models of Alzheimer's disease: cellular and molecular aspects.* Journal of Neurotrasmission.(Suppl.) 49, 11, 1997.
10. Baringai M. *Is Apoptosis Key in Alzheimer's Disease?* Science. 281, 1301, 28 August 1998

