

COPERTINA

alzhe

LA GRANDE SFIDA

È l'emergenza medica e sociale più temuta: con oltre 40 milioni di malati al mondo (destinati a triplicare nel 2050), la demenza senile sta mettendo a dura prova sistemi sanitari, neurologi, colossi farmaceutici. Se è vero che oggi non ci sono cure efficaci, in futuro si punterà su diagnosi sempre più precoci, vaccini, ricerca sui geni e nuove molecole. Tutto per intervenire prima che la malattia aggredisca il cervello.

di Chiara Palmerini - foto di Ada Masella per «Panorama»

Alzheimer



Avete un familiare colpito da Alzheimer?
Raccontatelo sulla pagina Facebook di *Panorama*.

TRE STORIE DI ANZIANI CHE STANNO AFFRONTANDO LE PRIME AVVISAGLIE DI DIFFICOLTÀ COGNITIVE.



Osvaldo Bellandi a pagina 53



Emma Pizzimenti a pagina 55



Emilio Turini a pagina 57

«Ha iniziato dimenticando»

dove stavano le cose, sbagliando la stanza in cui doveva andare. Poi un giorno si è persa, non riusciva più a tornare a casa. Sono cominciati i controlli ed è arrivata la diagnosi». Giusi Cerlito, di Palermo, racconta come il morbo di Alzheimer ha colpito quattro anni fa, nella sua famiglia, la madre Angela, 85 anni. Oggi Angela si perde anche in casa sua, dove vive con il marito, 88 anni, e una badante fissa. «Ci sono volte che piange sempre, oppure grida, è intrattabile, mi chiede “chi sei?” quando la chiamo al telefono. Altri giorni è tranquilla, mi riconosce. Una giornata non è mai identica all'altra. Mio padre dice che non ce la fa più, che la sua testa è andata via insieme a quella di mia madre».

Sono storie diverse ma che si somigliano tutte, quelle di chi è colpito dalla malattia che porta via l'intelletto: non solo i ricordi del passato, ma la persona che si è nel presente, e poi la memoria delle azioni più semplici della vita quotidiana, mangiare, lavarsi, vestirsi. Come Angela, nella sola Palermo, e se si considerano tutte le forme di demenza, sono in 12 mila. 1 milione in Italia. 11 milioni in Europa. 44 milioni nel mondo.

Negli ultimi anni è diventato sempre più chiaro quali sono le reali dimensioni del problema. Con la popolazione che invecchia, si prevede che gli anziani con demenza, di cui l'Alzheimer costituisce due terzi dei casi, finiranno quasi per raddoppiare nel 2030 (quasi 90 milioni) e triplicare nel 2050 (135 milioni). Considerando che già oggi i costi per l'assistenza di questi malati sono paragonabili all'economia di una nazione come la Turchia, c'è da chiedersi come faranno i servizi sanitari a reggere l'urto di un simile tsunami. Per questo è iniziata la chiamata alle armi. La settimana mondiale del cervello in corso in questi giorni (fino al 16 marzo) è dedicata al declino della memoria e alle malattie che distruggono ricordi e identità. A Londra, lo scorso dicembre, si è tenuto il primo summit dei paesi del G8 sulla demenza, dopo gli appelli pressanti dell'Oms perché i governi organizzino piani nazionali: finanziando la ricerca e inventando forme di assistenza sostenibili economicamente.

In tutto questo, una nota positiva viene dalle ultime ricerche epidemiologiche: se è vero che il numero totale delle persone con Alzheimer continuerà a salire, perché gli anziani saranno sempre di più, il tasso di malati (l'incidenza) pare essersi stabilizzato. «È un segnale che guardiamo con interesse, ma a livello globale il

I numeri



MILIONI DI PERSONE

nel mondo colpite dal morbo di Alzheimer o da qualche forma di demenza senile.

OGNI 4 SECONDI

da qualche parte, nel mondo, viene diagnosticato un nuovo caso di Alzheimer.

I 10 sintomi premonitori

1. Perdita di memoria che compromette la capacità lavorativa.
2. Difficoltà gravi nelle attività quotidiane: per esempio preparare un pasto e scordare di averlo fatto.
3. Problemi di linguaggio. Dimenticare parole semplici o sostituirle con parole improprie.
4. Disorientamento nel tempo e nello spazio.
5. Diminuzione della capacità di giudizio, come indossare un accappatoio per fare la spesa.
6. Difficoltà nel pensiero astratto, non riconoscere i numeri.
7. Mettere oggetti in luoghi singolari (un ferro da stiro in frigo).
8. Forti cambiamenti di umore senza ragione apparente.
9. Cambiamenti di personalità: da tranquilli a irascibili, da fiduciosi a diffidenti.
10. Mancanza di iniziativa, depressione.



**OSVALDO BELLANDI,
71 anni**

*Anche l'amicizia
è un modo
per curarsi*

Non ricordo esattamente la prima volta in cui mi accorsi che qualcosa non andava. Cercavo di non dare peso a quegli episodi che, invece, si ripetevano: al bar, alle adunanze religiose, al supermercato. Sempre la stessa domanda mi ronzava nella testa e, anche quando trovavo una risposta, cambiavano i volti davanti a me. E quell'interrogativo si ripresentava. Un viso amico senza più nome, un enigma imprevisto: «Com'è che si chiama?». A volte lo chiedevo a mia moglie o alla «bimba», la prima dei miei tre figli. Loro mi hanno spinto ad andare da un medico perché è sembrato strano che non ricordassi più i nomi di persone conosciute da poco, e invece tutti quelli del passato. Ma, per fissare la visita, ho aspettato, forse per timore, ma agli altri consiglio di non fare come me e muoversi subito. Con la diagnosi, due anni fa, è arrivata la paura: ho incontrato amici con l'Alzheimer, temevo una discesa senza ritorno. La fortuna è stata che il neurologo mi ha fatto inserire nel corso del Cnr di Pisa: una esperienza utile per provare a bloccare l'indebolimento del cervello prima che potesse esplodere la malattia. Qui ho svolto molti esercizi, fisici e scritti, è un ambiente sereno, e questo mi dà sollievo: anche l'amicizia è un modo per curare. Dei compagni del corso, pure più anziani di me, ho tutti i numeri impressi, se non nella mente, nella memoria del telefono.

Come i paesi si stanno organizzando



Cina

Fra tre decenni, gli ultra 60enni saranno 400 milioni. A causa della politica del figlio unico, ogni giovane cinese avrà sulle spalle sei persone: due genitori e quattro nonni. Fino a 10 anni fa i malati andavano a finire nei reparti di psichiatria, ora si stanno costruendo case di cura e si istruiscono i cittadini sulla demenza.



Corea del Sud

Tra gli over 65, il 9% è affetto da demenza. Sono stati creati centinaia di centri diagnostici, sono triplicate le case di cura e quintuplicati i centri. Nel 2009 si è speso 1 miliardo di dollari per i pazienti: i servizi sono stati finanziati con un aumento del 6% nelle assicurazioni sanitarie dei cittadini.



Giappone

Uno dei paesi con la popolazione più anziana al mondo sta sperimentando piccoli «villaggi» di malati con assistenza 24 ore su 24. È stata lanciata una campagna di educazione sulla malattia, con seminari frequentati da oltre 2 milioni di persone.



Stati Uniti

L'amministrazione Obama ha lanciato nel 2012 il piano nazionale sull'Alzheimer: 100 milioni di dollari oltre a quanto normalmente stanziato per combattere la malattia. Tra gli obiettivi, trovare una cura entro il 2025.

COPERTINA

problema resta» commenta Marco Trabucchi, esperto di demenze e presidente dell'Associazione italiana di psicogeriatrica. Tutti i colossi farmaceutici hanno in cantiere sperimentazioni di farmaci per rallentare o fermare il decorso del morbo, ma finora non hanno dato gli esiti sperati. «E questo ha contribuito alla caduta di interesse nei confronti della malattia» aggiunge Trabucchi.

Si conosce il morbo da quando, nel 1906, il medico Alois Alzheimer trovò nel cervello di alcuni pazienti affetti da demenza strani agglomerati, identificati poi come le famose placche di proteina beta amiloide, il segno distintivo della malattia: si accumulano nel tessuto cerebrale e portano alla morte di milioni di neuroni.

Ed è proprio contro le placche che si concentra gran parte della ricerca. Una delle strade più battute è l'immunoterapia: in pratica, un vaccino contro la beta amiloide. Anni fa, alcuni anticorpi avevano dato risultati interessanti: in topi geneticamente modificati, le placche sparivano dal cervello. Ma quando si è tentato nell'uomo, non è andata bene. La sperimentazione fu sospesa perché c'erano gravi effetti collaterali e apparentemente nessun beneficio. Anche se poi, dall'autopsia di alcuni dei pazienti, si è visto che gli anticorpi avevano in effetti liberato il cervello dalle placche. «Questo risultato» spiega Gianluigi Forloni, responsabile del dipartimento di neuroscienze dell'Istituto Mario Negri a Milano, «ha fatto sì che l'idea del vaccino non venisse abbandonata, anche se ora si cercano metodi più sicuri da un punto di vista tossicologico». Gli scienziati si sono convinti che il motivo dell'insuccesso sia che si interveniva troppo tardi, quando la malattia aveva ormai fatto danni. «Ora sappiamo che le placche si sviluppano anche dieci anni prima dei sintomi. La scommessa è partire prima con la cura» dice Forloni.

Non è semplice: senza sintomi, come identifico le persone che stanno sviluppando la malattia? E le placche sono segno sicuro di Alzheimer? Sono la causa del decadimento o un effetto di qualche altro meccanismo patologico? «Non lo sappiamo. È una malattia complessa, multifattoriale, forse oggi consideriamo uguali malati che invece hanno patologie diverse» continua Forloni. «Gli sforzi ora si concentrano nel capire, ai primi segnali di declino cognitivo, se si tratta o no di Alzheimer» dice Fabrizio Tagliavini, direttore del dipartimento di malattie neurodegenerative all'Istituto Besta di Milano, che sta conducendo un ampio studio sulla malattia, dalla diagnosi precoce all'assistenza per i malati. Una diagnosi davvero precoce potrebbe cambiare le cose e rendere più efficaci le terapie. Da alcuni anni sono state sintetizzate sostanze che,

Gran Bretagna

Fino a 10 anni fa i servizi non funzionavano. Con investimenti per circa 80 milioni di euro l'anno è stata capovolta la situazione. Ora è ai primi posti per l'impegno economico e l'organizzazione dei servizi.



Germania

Non ha ancora un piano nazionale ma è all'avanguardia per una rete di centri di ricerca sulla malattia, con 70 gruppi di studio, finanziati al 90 per cento dal ministero della Ricerca e diretta da uno scienziato italiano, Pierluigi Nicotera.



Francia

Uno dei primi paesi a lanciare, nel 2008, un piano nazionale, con 1,6 miliardi di euro in 5 anni. Sono state costituite cliniche per la memoria e le Maisons pour l'autonomie et l'intégration des malades, una rete di centri per indirizzare i malati e le famiglie.



Italia

Manca un piano nazionale. Oltre alla rete formale dell'assistenza per i malati sono nati, dal 2005 in varie città, gli Alzheimer Caffè: spazi di incontro (un centinaio) per gli anziani con i primi segni di decadimento cognitivo e per i loro familiari, una forma di sostegno utile e a basso costo. Gli ultimi realizzati sono a Torino, Verona, Napoli e Palermo.





EMMA PIZZIMENTI, 82 anni

*Vedo tanti film,
anche se poi
non li ricordo*

Mi chiamo Pizzimenti Emma, sono sposata e ho due figli grandi, un maschio e una femmina. Non mi sento ammalata ma, mentre cammino, mi sento stordita, mi distraigo, a volte cado. Accade da due anni, forse, ma penso da più tempo perché anche prima ero stonata, no... non stonata, un po' rimbambita. Prima ho fatto la casalinga e ho lavorato in un bar come cassiera fino ai 60 anni.

Sono del 1932. Ora forse ho 80 anni, non lo ricordo bene. Dall'età della pensione sto a casa e mi piace vedere i film. Mi piacciono i film, tutti quelli che vedo. Non ho altri hobby, non mi piace nemmeno cucinare. Mio marito fa le cose di casa. È lui che aiuta me, non

scendo più da sola perché cado e mio marito non mi fa uscire da sola. A casa guardo la tv, a volte inaffio le piante. Frequento il centro diurno di Capodimonte dell'Asl Napoli 1 Centro per riposare il cervello e penso che, quando non ci andrò più, diventerò più vecchia. Non ho molte amiche. Al centro diurno parlo con le operatrici, che io chiamo crocerossine, sono molto gentili. Mi portano a fare ginnastica, alzo le mani, muovo i piedi, e poi mi portano a fare i lavoretti, sempre diversi. Suonano le canzoni napoletane, che conosco, ma ora non mi ricordo quali. Ma le conosco... Mi fanno anche scrivere la data dell'anno, la giornata. Tornata a casa, vedo la televisione. Quindi mangio e vedo la televisione. Mio marito mi dice: «Ma stai sempre davanti alla tv?». Non ricordo di che cosa parlava il film che ho visto ieri. Non ricordo come si chiama, questo è il mio problema. Ma ero contenta, quando vedevo il film.

Un decalogo per la mente

Sono dieci strategie, consigliate dai neurologi, per allontanare il rischio di Alzheimer.

- 1 **Passeggiare** almeno 30 minuti al giorno, con un buon ritmo.
- 2 **Mantenersi attivi** ed evitare l'isolamento, organizzando la propria giornata anche per coltivare le **relazioni sociali**.
- 3 **Dedicarsi a un hobby**, meglio se coinvolge gli altri: ballare, suonare uno strumento, cucinare, imparare una lingua.
- 4 **Esercitare l'attenzione**, concentrandosi sempre su ciò che si sta facendo, evitando di svolgere più compiti contemporaneamente.
- 5 **Esercitare la memoria** in vari modi tra cui: prestare attenzione alla strada che si percorre e, una volta a casa, provare a ridisegnare la mappa della zona osservata.
- 6 **Leggere** una storia e, alla fine rispondere a quattro domande: Di chi si parla? Cosa accade? Dove si svolge? Quando? Questo attiva le funzioni del linguaggio, la capacità di comprensione, il ragionamento, l'immaginazione.
- 7 **Usare il lessico** giocando con **sinonimi e contrari** o comporre quante più parole possibile con un gruppo di lettere.
- 8 **Svolgere esercizi di enigmistica**: parole crociate, carte, scacchi o dama. Così i processi cognitivi restano flessibili e si mantiene la capacità di problem solving.
- 9 **Ascoltare o cantare le canzoni** della propria giovinezza. Questa attività esercita diversi tipi di memoria, inclusa quella autobiografica che ha un forte contenuto emozionale, ed è anche un esercizio di attività motoria temporizzata.
- 10 **Evitare la routine e cambiare** spesso programmi.

COPERTINA

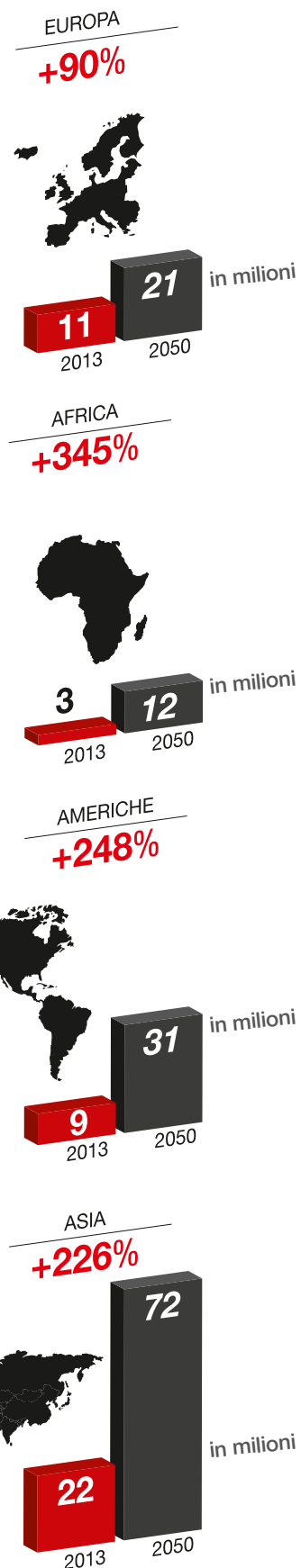
marcate con un tracciante radioattivo, identificano le placche di beta amiloide nel cervello di pazienti senza sintomi sottoposti a una Pet; una di queste (Amyvid) è stata ora approvata negli Stati Uniti per l'uso clinico. Un'altra strada è identificare «biomarcatori», molecole-spia della malattia in corso. Un passo avanti lo hanno fatto in questi giorni alla Georgetown University Medical Center a Washington, con una scoperta pubblicata su *Nature Medicine*: gli scienziati hanno messo a punto un test per individuare nel sangue un set di 10 composti lipidici che fanno che, se presenti, segnalano la forte probabilità di sviluppare una forma di demenza o l'Alzheimer nei due-tre anni successivi, con un'accuratezza pari al 90 per cento. «È il primo studio per la ricerca di biomarcatori nel sangue. È importante, anche se la casistica è ancora piccola e anche se resta da dimostrare che il test sia specifico per l'Alzheimer» osserva Tagliavini. Oggi, la ricerca di biomarcatori di Alzheimer viene fatta nel liquido cerebrospinale, esame che richiede una puntura lombare, e il test non è utilizzato di routine anche perché non dà risultati certi.

Tra le ultime sostanze identificate come possibili segnali della malattia, infine, ci sono gli oligomeri della beta amiloide: piccoli aggregati che sembrano molto più tossici della stessa proteina amiloide. Sono in corso importanti studi clinici per vedere se i pazienti a rischio (senza sintomi ma con tracce di placche nel cervello, o appartenenti a famiglie colpite da una forma ereditaria del morbo), beneficiano dei trattamenti già provati senza successo sui pazienti con malattia avanzata.

Si cominciano a capire meglio anche le basi genetiche della malattia. Nel 5 per cento dei casi si tratta di forme legate a mutazioni identificate: ricorrono all'interno di una famiglia e in genere colpiscono persone giovani, sui 50 anni. Negli altri casi, sono stati scoperti geni che aumentano il rischio. Per esempio, chi ha una specifica forma del gene che codifica per la proteina ApoE ha una probabilità tre volte più alta di avere l'Alzheimer in vecchiaia. Gli scienziati stanno identificando altri fattori genetici che contano meno, ma fanno salire il pericolo. Su migliaia di soggetti, per esempio, sono state identificate mutazioni su geni legati all'infiammazione, al trasporto cellulare e al sistema immunitario. «Ci sono geni che aumentano il rischio e altri che hanno effetto protettivo. Pesano anche i fattori ambientali. Se si arrivasse a conoscerli meglio si potrebbe fare un profilo di rischio personalizzato» osserva Tagliavini.

Oggi la diagnosi viene fatta ai primi sintomi, con test neu-

Le previsioni di crescita della demenza senile nei vari continenti





EMILIO TURINI, 87 anni

*Accetto la vita.
E ballo il liscio
con mia moglie*

Vado a fare la spesa con la lista dei prodotti, altrimenti ne porto a casa 5 invece di 10. Controllo sul giornale la data per non dimenticare che giorno è. Scrivo i numeri di telefono, se non ne ricordo pochi. Per carattere sono combattivo, ma non mi arrabbio mai: la vita va presa come viene, a me poteva andare anche peggio. Tre anni fa cominciai a perdere un po' la memoria. Secondo la mia percezione, il cervello stava scartando informazioni irrilevanti, minori, innocue. Mi accorsi piano piano che qualcosa mancava. Dal 2012 la situazione è cambiata, pur se non mi sono mai sentito afflitto dall'Alzheimer. Ancora oggi guido, faccio le faccende di casa, mi prendo cura delle mie due figliole, di 50 e 44 anni, e di mia moglie. E riesco a risolvere piccole emergenze domestiche perché ho fatto tanti di quei lavori che per raccontarli ci vorrebbe troppo tempo; ho persino costruito le mura della casa dove risiedo con la mia famiglia, a Laiano di Cascina, in provincia di Pisa.

Sapete quanti anni ho? 87 anni, e non mi danno noia. Ora è il momento di tirare i remi in barca, senza prendermela troppo. Non c'è soluzione alla vecchiaia. Mi alzo alle 6.30 del mattino, quando vado a ballare il liscio con la mia bella consorte rientro anche all'una della notte, altrimenti alle 11 vado a letto. Di ginnastica a casa ne faccio già tanta, per questo ho detto no ai programmi suggeriti dai medici. Sono convinto di star bene così.

Qui si allenano i neuroni

Il Cnr di Pisa ha condotto un progetto, unico al mondo, per rallentare l'Alzheimer.

«Mai mandare in pensione il cervello». Il motto di Rita Levi Montalcini diventa quasi una cura dell'Alzheimer, a giudicare dai risultati dello studio clinico sperimentale per la prevenzione degli effetti della malattia realizzato al Cnr di Pisa e coordinato dal neurobiologo Lamberto Maffei, che a lungo ha lavorato con la Montalcini e ora è presidente dell'Accademia dei Lincei. Maffei anticipa a Pano-

rama i primi riscontri e sottolinea: «Il progetto è unico al mondo perché combina esercizi fisici e cognitivi, in un contesto che favorisce le relazioni sociali». Iniziato nel marzo 2012, il programma «Train the Brain» coinvolge 80 anziani selezionati tra mille, dai 65 ai 90 anni: uomini e donne, già afflitti da una compromissione cognitiva o con una forma di demenza lieve. Suddivisi in gruppi di 10, sono stati chiamati a frequentare il centro del Cnr per tre ore, tre volte alla settimana a giorni alterni, 7 mesi di seguito. Alle 9 del mattino, aerobica; alle 10 esercizi cognitivi; poi un'ora di

musicoterapia. Al lavoro 20 operatori, fisioterapisti e medici. I risultati sono definitivi, al momento, per 48 anziani: nell'analisi delle funzioni cognitive c'è stato un miglioramento nel 70-75 per cento dei casi, con una riduzione dell'entità del danno da 16 a 12 punti, in media, nella scala di valutazione Adas-Cog; e per oltre 20 anziani con un recupero anche dell'80 per cento. «Nell'analisi delle funzioni cerebrali, gli esami di imaging, ripetuti a distanza di 7 mesi, mostrano inoltre un rallentamento della perdita di materia grigia dovuta all'invecchiamento e un aumento dell'afflusso di sangue al cervello, in particolare nell'ippocampo e nella corteccia cingolata» dice Maffei. «Ma va

enfaticizzato anche un altro dato: queste persone sembrano essere più contente. Incoraggiante è che, terminato il programma, vorrebbero ritornare al centro». Costo del progetto, che ha vinto il Premio Eureka 2013 per l'innovazione: 4 milioni di euro, ottenuti grazie a un bando internazionale promosso dalla Cassa di risparmio di Pisa. «Si capisce» afferma Maffei «quanto è importante prevenire o allungare lo stadio iniziale della malattia perché il morbo di Alzheimer è, per ora, incurabile. Il prossimo passo del progetto è però incerto: i fondi sono quasi finiti, ad agosto le attività al Cnr si fermeranno». (Maria Pirro)

Il costo globale delle cure per la demenza senile supera i **600 MILIONI DI DOLLARI** l'anno per l'Organizzazione mondiale della sanità. Se questa malattia fosse un'impresa, sarebbe la più ricca al mondo, con utili annui superiori a quelli di alcune multinazionali Usa, come Wal-Mart o Exxon Mobil.



CURE PER LA DEMENZA
604 MILIONI DI DOLLARI



WAL-MART
414 MILIONI DI DOLLARI



EXXON MOBIL
311 MILIONI DI DOLLARI

ropsicologici. La trafila comprende di solito anche la Tac. Una risonanza magnetica può confermare se ci sono segni di atrofia o degenerazione del tessuto nervoso caratteristici della malattia, anche se nelle fasi iniziali spesso non si trovano. Poi ci sono i farmaci. Vengono prescritti inibitori della colinesterasi o la memantina, ma per la famiglia e il malato cambia poco: il peggioramento avviene un po' più lentamente, ma la discesa è inarrestabile.

La priorità attuale è pensare all'assistenza e alla gestione dei malati. «Per questo, pur con tutta la retorica, iniziative come il G8 non sono una cattiva idea. C'è bisogno di progettare su scala globale» sostiene Tagliavini. Alcuni paesi lo stanno facendo con piani nazionali. In Italia siamo indietro. «Da noi, il malato passa attraverso le Uva, unità di valutazione Alzheimer: sono 500, la metà funziona bene» dice Trabucchi. Ma è necessario adeguarsi ai tempi. Il Besta ha coordinato uno studio pilota in tre distretti della Asl di Milano. «Sono stati stabiliti i criteri con cui il medico di famiglia può fare una valutazione del malato; ai medici è stato fatto un corso pratico sui test neuropsicologici di solito fatti dal neurologo; è stata creata una cartella clinica elettronica condivisa da tutti i medici che hanno a che fare con il paziente. Il metodo è stato esteso a tutta Milano, e si prevede di allargarlo in cinque altre regioni» dice Tagliavini.

È tempo di attrezzarsi prima che le cose diventino insostenibili. Finora si può parlare solo di prevenzione. Pare che qualcosa si possa fare, almeno per allontanare la malattia. Lo stile di vita (l'esercizio fisico e la dieta mediterranea) e l'impegno mentale riducono il rischio. I bilingui, per esempio, sembrano colpiti dalla malattia in media 4 o 5 anni più tardi degli altri. E imparare una lingua pare un utile esercizio anche per chi inizia tardi. Avere relazioni sociali e stimoli culturali è un fattore protettivo. Perfino fare le parole crociate. Di recente sono stati pubblicati i risultati dello studio più ampio mai effettuato in materia, su 2.800 persone, età media 74 anni. Chi impegnava la mente con quiz e cruciverba, a distanza di dieci anni era più lucido e con un cervello più «giovane» dei suoi coetanei. ■

© RIPRODUZIONE RISERVATA



LA SETTIMANA DEL CERVELLO
Sette giorni di appuntamenti, dal 10 al 16 marzo, per parlare, in tutta Italia, di cervello e di declino della memoria a causa delle malattie neurodegenerative. Ci saranno, organizzati dalla Società italiana di neurologia, incontri e convegni in tutto il territorio nazionale (www.neuro.it).