

Fisiopatologia generale del SN:

Abbiamo finito di studiare insieme le sindromi principali ma adesso dobbiamo capire come si possono manifestare queste sindromi e quindi non solo in termini di sede di lesione ma possibilmente anche e soprattutto di meccanismo di patologia. E allora iniziamo dai meccanismi generali di patologia.

Quali sono i meccanismi conosciuti di patologia generale del SN intendendo di estenderlo anche ovviamente al muscolo scheletrico?

-disordini della connettivit  circuitale. Questi disordini sono il meccanismo prevalente nella patologia del SN cio  non in tutti ma in una gran parte dei casi la disfunzione   legata ad una alterata connettivit  circuitale. E questo   intuitivo perch  il funzionamento   fondato sulla rete, sui circuiti e se c'  alterazione questi circuiti hai una disfunzione. Tale disfunzione non la dobbiamo considerare necessariamente come la conseguenza di una perdita di eccitazione perch  pu  benissimo essere la perdita di inibizione. Quale sar  l'esito di un'alterata connettivit  circuitale dipende tutto da qual   il ruolo dei neuroni che sono stati eliminati dal circuito nell'ambito della rete. Un neurone inibitorio nella rete pu  anche determinare se distrutto una ulteriore inibizione perch  tutto dipende da qual   il neurone e che funzione ha il neurone a valle e cos  via.   chiaro che se un neurone   inibitorio per un neurone inibitorio la perdita della prima inibizione determiner  un'eccitazione del secondo inibitore e produrr  un'inibizione. Quindi tutto dipende non   che il segnale o il segno deve essere per forza una perdita di eccitazione pu  essere una perdita di eccitazione o una perdita di inibizione in un gioco incredibile di questa rete perch  come vi ho detto la prima volta che ci siamo incontrati noi essere umani abbiamo nel nostro cervello ben 500 mila miliardi di sinapsi. Adesso quali sono gli esempi di malattie o anche non malattie ma altri meccanismi di patologia che riconoscono in prima istanza un'alterata connettivit  circuitale? Il prof chiede: "qual   l'esempio pi  ovvio? Rispondono: "Parkinson, demenza senile, SLA" e il prof risponde che sono disordini della connettivit  circuitale ma non sono i pi  ovvi. L'esempio pi  ovvio   una lesione meccanica, un trauma. Se tu hai un incidente stradale puoi avere una lesione che porta a una discontinuit  meccanica del midollo spinale e interrompi la connettivit  tra il cervello e gli arti, gli sfinteri e tutto quello che richiede una comunicazione che passa attraverso il midollo spinale. Questo   l'esempio pi  ovvio poi ce ne sono diversi altri. Quando parliamo di questi meccanismi dobbiamo sempre considerare il primo meccanismo perch  poi   chiaro che a valle della discontinuit  meccanica indotta dal trauma poi ci sar  una degenerazione walleriana e di conseguenza il primo passo successivo   che c'  un blocco della neurotrasmissione a valle e quindi poi si innescano altri meccanismi. Il prof. riprendere un ragazzo che ha detto lo Stroke e dice: Per lo stroke bisogna fare una distinzione perch  c'  una prima fase quella che viene chiamata penombra ischemica cio  una riduzione del flusso che non determina necrosi ischemica ma determina perdita di funzione cio  durante l'induzione dell'ischemia non c'  perdita di connettivit  circuitale perch  non c'  necrosi mentre invece c'  perdita di funzione. Il meccanismo nella penombra ischemica   un altro meccanismo che tu puoi considerare una perdita della eccitabilit  perch  la prima cosa che l'ischemia determina   un crollo nell'apporto di ossigeno, un crollo nella produzione di ATP, una perdita della capacit  di operare tutti quei trasporti ionici che sono alla base dell'eccitabilit . Comunque quello che avete detto voi sulle malattie neurodegenerative   giusto ma non   l'esempio pi  ovvio.

-disordini dell'eccitabilit  neuronale e muscolare: tu puoi avere una patologia legata non a un'alterazione della connettivit  dei circuiti ma piuttosto a un'alterazione della eccitabilit  cio  noi abbiamo un controllo

delle nostre funzioni regolato ovviamente dalla regolazione dei potenziali elettrici e quindi dell'eccitabilità, possiamo avere una disfunzione di questo e di conseguenza un eccesso di funzione o un difetto di funzione. La più ovvia delle patologie che riconosce un disturbo dell'eccitabilità è l'epilessia cioè proprio un disordine dell'eccitabilità neuronale. Così come la miotonia è un disordine dell'eccitabilità muscolare. Questi sono per eccesso ma noi li possiamo anche avere per difetto cioè tu puoi avere una paralisi da non eccitabilità muscolare e verosimilmente ci sono anche, queste sono cose più difficili da dimostrare, condizioni in cui tu hai una non eccitabilità neuronale come per esempio l'amnesia globale transitoria, una certa fase nell'induzione dell'emigrania quando tu hai dei deficit neurologici che in genere sono visivi e si hanno delle strisce luminose che compaiono in una parte del campo visivo. E c'è un fase in cui c'è una ipofunzione per ipoeccitabilità quindi non solo per eccesso ma anche per difetto.

-Disordini della conduzione: un potenziale d'azione è lo strumento che il SN utilizza ma anche le fibre muscolari utilizzano per mandare a distanza un segnale. Il potenziale d'azione viene condotto a una velocità variabile a seconda che il rivestimento mielinico ci sia o non ci sia, a seconda del calibro proprio dell'assone e a seconda del numero di avvolgimenti di mielina quindi del diametro complessivo assone più rivestimento mielinico. Ci sono poi degli assoni che non sono mielinizzati, noi ne abbiamo pochi di questi assoni ma comunque ce ne sono. Il sistema si adatta alla presenza della mielina quindi gli assoni mielinizzati perdono la capacità di conduzione se vengono demielinizzati e quindi è come se si fosse interrotta la comunicazione. Non c'è differenza tra la perdita della connettività circuitale intesa in senso fisico cioè manca un anello di congiunzione e la continuità funzionale cioè manca la conduzione del potenziale d'azione per cui il segnale non può più arrivare. L'esempio più ovvio è la sclerosi multipla.

-Disordini della neurotrasmissione: La neurotrasmissione avviene in questo modo: Il potenziale d'azione arriva al bottone sinaptico e causando una depolarizzazione della membrana presinaptica attiva i canali del Ca a voltaggio dipendenti. L'entrata del Ca provoca l'attivazione di un sistema di proteine che porta alla fusione delle vescicole presinaptiche con la membrana e la conseguente fuoriuscita nel vallo sinaptico del neurotrasmettitore. Quest'ultimo si lega sui recettori postsinaptici che possono essere ionotropi oppure metabotropi. Possiamo avere disordini della neurotrasmissione o per un blocco presinaptico per cui il potenziale d'azione che arriva alla presinapsi non determina un'entrata di calcio sufficiente a produrre una liberazione sufficiente di neurotrasmettitore per determinare una depolarizzazione sufficiente della membrana postsinaptica o una iperpolarizzazione sufficiente a seconda dei casi. Oppure possiamo avere un blocco postsinaptico perché ci sono pochi recettori postsinaptici per il neurotrasmettitore oppure sono occupati da un anticorpo in ogni caso il neurotrasmettitore viene liberato in maniera sufficiente con un meccanismo non alterato però una volta liberato il neurotrasmettitore non riesce a raggiungere un numero sufficiente di recettori per iniziare quel ciclo che appunto serve alla modifica del potenziale postsinaptico conseguente. La più ovvia delle patologie è la Miastenia Gravis.

-Disordini dell'accoppiamento eccitazione-contrazione muscolare: Gli output del cervello sono per il 95% motori anche quando noi produciamo arte è attraverso il movimento che la produciamo senza movimento è come se noi fossimo morti. Per cui immaginate quanto è importante che ci sia un perfetto funzionamento del collegamento tra cervello e fibre muscolari scheletriche. Sapete che cos'è l'accoppiamento eccitazione-contrazione? È un fenomeno che si realizza al livello della triade cioè il punto di incontro fra i tubuli T delle fibre muscolari e le cisterne del reticolo sarcoplasmatico e dei mitocondri. Questa triade è indispensabile per questo accoppiamento e allora ci sono dei canali Ca a voltaggio dipendenti nei tubuli T (si chiamano recettori diidropiridinici) che si aprono quando arriva il potenziale d'azione nel tubulo T che è in continuità con il sarcolemma. Questi canali aprendosi fanno entrare il calcio che si lega ai recettori presenti sul reticolo sarcoplasmatico (recettori rianodinici). Questi recettori sono canali per il Ca attivati dal Ca stesso

che aprendosi determinano il passaggio del Ca dal reticolo sarcoplasmatico al mioplasma. Quando la concentrazione nel mioplasma di ioni calcio sale da  $10^{-7}$  a  $10^{-6}$  molare si attiva il meccanismo della contrazione calcio indotta attraverso la miosina che scorre con l'actina ma questo è un discorso lungo e immagino che questo voi lo sappiate. Quindi noi possiamo avere alterazioni di questo accoppiamento, alterazioni che sono legate per esempio alla persistente apertura di questi canali delle cisterne del reticolo per cui si aprono e non si chiudono più. Che cosa succede se i sarcomeri sono continuamente esposti a una concentrazione di  $10^{-6}$  molare di calcio? Rimangono sempre contratti. E qual è la conseguenza di una contrattura persistente? Gli studenti rispondono il tetano e il professore risponde: "sì sul piano sindromico è il tetano ma il meccanismo del tetano non è quello. Nel tetano il meccanismo è al livello del midollo spinale, è tutto un altro meccanismo. E allora qual è la conseguenza di questa contrattura persistente che riconosce questo meccanismo cioè un'alterazione di questo fine meccanismo che si chiama eccitazione-contrazione anche se il risultato finale è del tutto sovrapponibile a quello del tetano sul piano clinico ma non sul piano del meccanismo fisiopatologico? È l'ipertermia maligna cioè tu hai contratture persistenti con la produzione di un'enorme quantità di calore da contrazione muscolare perchè la contrazione muscolare dissipa una grande quantità di calore per cui la temperatura sale ad un livello inverosimile 41, 42 gradi e la persona muore. Però oggi per fortuna si può curare con un farmaco che blocca questa contrattura persistente. Quindi noi possiamo avere alterazioni di questo tipo ma abbiamo anche un'altra alterazione di segno opposto: c'è una malattia genetica che si chiama paralisi periodica ipokaliemica (ipokaliemica perchè si accompagna a una riduzione della concentrazione di potassio nel plasma) che è dovuta a una mutazione del gene per il canale del Ca voltaggio dipendente dei tubuli T per cui in determinate circostanze non riesce a partire il segnale Calcio per l'apertura dei canali del calcio del reticolo sarcoplasmatico e di conseguenza non parte la contrazione e allora tu hai paralisi.

-disordini dell'integrità del sarcolemma: Questo per la patologia muscolare veramente devo rivederlo e integrarlo perchè ormai di meccanismi ne identifico molti ma insomma rimane questo che è il più importante perchè quasi tutte le distrofie muscolari che conosciamo sono legate ad una patologia dell'integrità del sarcolemma e questo come si spiega? Si spiega sulla base del fatto che una fibra muscolare, quando è in stato di rilassamento, è sottile e di piccolo spessore ad esempio 50 micron di diametro, ma quando si contrae la fibra si accorcia ed il volume non cambia per cui l'accorciamento viene accompagnato da un aumento del diametro e questo determina un aumento della pressione laterale. Come fa a resistere a questa pressione laterale? Resiste attraverso una serie di proteine di ancoraggio che servono per scaricare quest'onda di pressione laterale sull'ambiente pericellulare della fibra che è essenzialmente collagenica cioè fatto di proteine fibrose resistenti. E quindi ci sono delle proteine che servono ad ancorare il citoscheletro con questo ambiente fibroso pericellulare in modo che la membrana plasmatica, che è un bilayer lipidico molto poco resistente alla pressione meccanica, non si rompa. Il bilayer lipidico lo dobbiamo considerare come una goccia di grasso nel nostro brodo, che ci vuole a bucarla? niente, non ha resistenza meccanica, quella è la membrana plasmatica se non consideriamo queste proteine di ancoraggio. Quindi le distrofie muscolari sono il risultato della rottura della membrana plasmatica delle fibre muscolari dovuta alla mancanza di una o di un'altra o di più di una di queste proteine di ancoraggio del citoscheletro con l'ambiente pericellulare oppure per mancanza di una proteina dell'ambiente pericellulare per esempio la laminina è una proteina dell'ambiente pericellulare che serve per collegare il citoscheletro con le fibre collageniche che stanno fuori del sarcolemma.

Esempi:

Nella malattia di Alzheimer il meccanismo della demenza è la perdita dei neuroni, nella corteccia cerebrale ci sono sempre meno neuroni funzionanti di conseguenza i circuiti necessari per le funzioni cognitive

vengono persi. Questo è il risultato finale di questa patologia che comincia con l'iniziale accumulo di materiale indigeribile cioè le fibrille di amiloide al livello delle sinapsi tra un neurone corticale e un altro neurone corticale e poi questo comporta proprio la degenerazione di tutta la terminazione presinaptica e qua già la connettività circuitale è interrotta perchè questo neurone non riceve più il segnale da quest'altro neurone (così come lo spiega il prof sembra che la degenerazione presinaptica e la perdita della connettività circuitale porta a una mancanza della trasmissione del segnale prima che il neurone muore ma non è così perchè nell'altra sbob. dice chiaramente che la proteinosi porta a degenerazione e quindi morte del neurone con conseguente perdita della connettività circuitale e solo dopo quindi un disordine di trasmissione). Questo poi andrà incontro a degenerazione, si fa questa che si chiama placca senile che è caratteristica anatomopatologicamente ma è ovvio che noi ci chiederemo che cosa inizia questo processo che poi si concretizza in una perdita della connettività circuitale e allora quello che vi posso dire oggi è che tutto è iniziato da un'alterazione del metabolismo della cosiddetta proteina precursore dell'amiloide che si chiama APP per cui si formano dei tagli che poi sono dei pezzi di proteina che diventano indigeribili e fibrillano. E questa che oggi noi chiamiamo proteinosi è alla base non solo per la beta-amiloide ma anche di molte delle malattie neurodegenerative. Quindi tu puoi avere una perdita della connettività circuitale attraverso tutto una serie di diversi meccanismi dalla lesione meccanica dei fasci alla necrosi ischemica, alla proteinosi con accumulo di proteine indigeribili che fibrillano all'interno dei neuroni o al livello delle sinapsi (Nota bene che quindi in tutti questi meccanismi c'è morte quindi perdita connettività circuitale e quindi nelle malattie neurodegenerative la morte precede il disordine della neurotrasmissione).

Voi sapete che il potenziale d'azione è un evento tutto o nulla ma vi hanno insegnato che è il risultato finale della somma algebrica di tanti potenziali sinaptici che invece non sono affatto tutto o nulla ma sono graduati? Per cui tu hai continuamente una variazione del potenziale nell'albero dendritico e nel corpo cellulare e poi se hai come risultato finale un superamento, una depolarizzazione superiore al valore soglia e allora parte il potenziale d'azione altrimenti due neuroni potrebbero teoricamente dialogare tra di loro per una vita senza mai trasmettere ad altri il risultato del loro dialogo qualora mai arrivassero a superare la soglia.

Abbiamo parlato di epilessia come patologia che riconosce un'alterazione in eccesso di eccitabilità e come si può spiegare questo eccesso di eccitabilità? Tu lo puoi spiegare sia in termini di ridotta iperpolarizzazione cioè ridotta attività di neuroni inibitori che eccessiva attività di neuroni eccitatori. Nell'epilettico in ogni caso che cosa succede? Succede che la differenza di potenziale fra il potenziale di riposo della membrana in un certo momento e il limite soglia si riduce e si riduce tanto che basta un minimo input eccitatorio per superare la soglia e far partire il potenziale d'azione. Così si spiega una crisi epilettica e tu la puoi avere o per un eccesso di neurotrasmissione eccitatoria o per un difetto di quella inibitoria. Ed infatti la maggior parte dei farmaci che noi usiamo nella terapia dell'epilessia sono dei farmaci gabaergici cioè dei farmaci che potenziano la trasmissione gabaergica quindi l'iperpolarizzazione, l'inibizione. E certe altre volte invece l'ipereccitabilità risiede in una alterata funzione dei canali per il sodio per cui tu puoi avere ipereccitabilità da una disfunzione dei canali per il sodio e quindi la permeabilità per il sodio aumenta e voi sapete che l'eccitazione, la depolarizzazione è sempre mediata dalla penetrazione di ioni sodio in tutte le condizioni. Allora molti altri farmaci antiepilettici sono efficaci riducendo l'attività dei canali per il sodio.

Che cosa succede quando nella sclerosi multipla una persona ha per esempio un deficit visivo o una paralisi? Succede che gli assoni che mediano quella funzione avevano, per via della loro mielinizzazione di tipo centrale (centrale perchè la sclerosi multipla è esclusivamente una patologia del SNC), comporatimentalizzato (Il prof dice "clusterizzato" ma dice che non c'è bisogno di ricorrere a un neologismo perchè noi in italiano diciamo "comporatimentalizzato") tutti i canali per il sodio e per il potassio al livello

dei nodi di Ranvier(pronuncia Ranviè) che sono quei punti dell'assone scoperti da mielina. Mentre invece lì dove l'assone è mielinizzato, quello che si chiama internodo, non ci sono più canali per il Na e il K. Ma anche le pompe ATPasiche necessarie per la ripolarizzazione sono tutte compartimentalizzate al livello dei nodi di Ranvier. Qual è la conseguenza? La conseguenza è che bastano due internodi demielinizzati per bloccare la conduzione perchè la distanza diventa troppo lunga per la propagazione della depolarizzazione. Come può una persona con sclerosi multipla recuperare la funzione se aveva avuto demielinizzazione? Attraverso la rimielinizzazione perchè nel SNC se la rigenerazione è assonale è impossibile, la rimielinizzazione è possibile anche se non è proprio perfetta come durante lo sviluppo embrio-fetale o postnatale però è possibile e allora tu puoi recuperare.

La placca neuromuscolare ci serve per rivedere le cose a proposito delle patologie da alterata neurotrasmissione. Questo perchè noi sappiamo che quasi tutta la neurobiologia e la neurofisiologia è cresciuta scientificamente studiando il sistema neuromuscolare perchè ovviamente è un modello molto facilmente utilizzabile rispetto al cervello e poi è un modello puro perchè non c'è altro che assoni motori, giunzioni neuromuscolari e fibre muscolari, non è che c'è la complessità che c'è nel cervello e quindi tutto è stato qui anche il disordine della neurotrasmissione. E allora questa è la terminazione presinaptica e questo è l'apparato vescicolare che appunto attraverso le proteine di cui si parlava prima può andare a fusione con la membrana presinaptica e liberare il neurotrasmettitore che nel caso specifico è l'acetilcolina. L'acetilcolina una volta liberata nel vallo intersinaptico ha due possibilità d'incontro. Uno è l'acetilcolinesterasi e l'altro sono i recettori. Non ho capito com'è che la natura, almeno fino a questo momento, ha previsto che incontra prima l'acetilcolinesterasi e poi i recettori per cui di fatto c'è uno spreco enorme di acetilcolina nel senso che moltissima dell'acetilcolina liberata non raggiungerà mai i recettori perchè trova l'acetilcolinesterasi, però avviene così. Questo non per dire che l'acetilcolinesterasi non è importante, ma anzi è importantissima perchè se tu hai un deficit di acetilcolinesterasi sinaptica hai un'altra forma di Miastenia che non è la miastenia gravis autoimmune ma è una miastenia congenita in cui tu hai un fenomeno, che è stato studiato sempre nelle giunzione neuromuscolare, che è la desensibilizzazione dei recettori. Cioè la eccessiva persistenza dell'acetilcolina non distrutta dall'acetilcolinesterasi desensibilizza i recettori per cui a un certo punto vanno tutti quanti in una conformazione non attiva ed è come se non ci fossero. I recettori invece sono dei recettori nicotinici, questi della giunzione neuromuscolare, e sono recettori nicotinici di primo ordine e cioè come dicevamo prima sono dei recettori canale. Questi recettori sono tutti compartimentalizzati al livello della membrana postsinaptica e per aumentare la recettività ovviamente la natura ha scelto le plicature, le invaginazioni in modo tale che si aumenta la superficie senza aumentare lo spazio occupato. Che cosa succede nel caso della miastenia gravis? Noi possiamo avere i recettori nicotinici vengono occupati da autoanticorpi che possono legarsi contro una delle sue subunità. Ci sono tanti siti antigenici per autoanticorpi nella miastenia gravis ed il risultato finale è il disordine nella neurotrasmissione cioè che non c'è sufficiente acetilcolina che riesce ad interagire con un sufficiente numero di recettori e dal momento che i recettori hanno una loro dinamica molecolare per cui tu hai che un recettore attivo è pronto a ricevere acetilcolina, questo recettore legato con l'acetilcolina va in contro ad una modificazione conformazionale perchè altrimenti non si aprirebbe il canale e nel momento in cui cambia la conformazione perde l'affinità per l'acetilcolina e quindi la lascia libera ma poi deve ritornare nella sua configurazione precedente perchè altrimenti rimane non affine all'acetilcolina e non attivo. Quindi c'è bisogno che per un movimento ci siano molti recettori attivi ma non tutti vengono attivati contemporaneamente in modo da sostenere un esercizio ed infatti come si diagnostica la miastenia gravis? Si diagnostica attraverso la perdita di funzione lungo un esercizio. Tu dici al malato di aprire e chiudere la mano più volte e vedremo che man mano che il malato lo fa diventerà sempre più faticoso fin quando non ci dice che non ce la fa più. Questo perchè man mano l'esercizio ha

messo sempre più recettori in uno stato di inattività e sempre di meno reclutabili per la contrazione. Ma c'è anche un altro meccanismo cioè il legame degli anticorpi con i recettori determina un aumento del catabolismo dei recettori stessi per cui vengono internalizzati e digeriti insieme con l'anticorpo. Con il passare dei mesi e degli anni, la membrana postsinaptica si spopola di recettori tanto è vero che non ha più bisogno di essere così plicata ma tende a stendersi perchè non ha più tanti recettori e a quel punto si è passati nella cosiddetta miopatia miastenica cioè a quel punto non c'è più un sistema per migliorare l'efficacia del lavoro muscolare di questi malati mentre invece se tu riesci a prevenire questo spopolamento recettoriale, li riesci a curare e a ripristinare la loro tolleranza all'esercizio.

Questa è la storia dell'ipertermia maligna e delle altre disfunzioni dell'accoppiamento eccitazione-contrazione. Vedete questi sono i tubuli T dove si propaga il potenziale d'azione muscolare e nella membrana dei tubuli T ci sono questi canali voltaggio-dipendenti per il Calcio e poi invece queste sono le cisterne del reticolo sarcoplasmatico stipate di ioni calcio che hanno questi recettori canale per il Ca calcio dipendenti la cui apertura porta all'inondazione del mioplasma e la conseguenza è la contrazione. L'ipertermia maligna è una malattia geneticamente determinata che non è tanto rara però non si manifesta se non in particolari condizioni. Anestetici volati come l'alotano insieme con la caffeina, la succinilcolina ma anche certe volte stress psico-fisici molto violenti possono scatenare questa crisi che si chiama ipertermia maligna. Cioè nella funzione regolare senza farmaci ecc.. puoi anche passare tutta la vita senza una crisi e questo è il motivo per andare a fare la diagnosi molecolare prima di un eventuale intervento chirurgico in cui possano utilizzare questi anestetici perchè nella tua famiglia non è mai capitato e quindi non lo sai di avere la mutazione però corri il rischio. Una volta si moriva di ipertermia maligna ma adesso possiamo interferire con questo meccanismo di contrattura persistente e di conseguenza puoi curare anche se è già esplosa la crisi di ipertermia maligna. Il prof mostra la diapositiva e dice: "E poi questo è il classico disegno del ruolo del citoscheletro con i filamenti di actina, questa è la distrofina che fa questo collegamento, queste sono i distroglicani e i sarcoglicani e poi la laminina e poi la lamina basale con tutte le fibrille di collagene. La distrofia muscolare di Duchenne e quella di Becker sono legate a una perdita o riduzione marcata di distrofina ma ci sono altre distrofie muscolari legate a una mutazione di un gene per distroglicano ma soprattutto per sarcoglicani oppure anche per laminina. Questo è il bilayer lipidico che di per se non è capace di offrire alcuna resistenza ma voi lo sapete che anche voi giovani e sani potete andare in contro a rottura del sarcolemma? La iperCPKemia è un indice di patologia muscolare e raggiunge livelli di migliaia di unità per litro dei distrofici ed è dovuto alla rottura del sarcolemma durante l'esercizio ma uguali livelli di iperCPKemia vengono raggiunti dai campioni olimpici di maratona nei giorni successivi ad una maratona. Cioè il sistema non è un sistema del tutto protetto dal lavoro muscolare esagerato e allora che cosa differenza un distrofico da un maratoneta? Un distrofico è un poveretto che rompe le sue fibre muscolari per un movimento antigravitario come ad esempio sollevare un braccio, respirare mentre in un maratoneta le fibre muscolari si rompono dopo che aver fatto 50km. Ma anche tra un epilettico e uno di voi che non è epilettico, qual è la differenza? La differenza è solo quantitativa. Io potrei indurre una crisi epilettica in ciascuno di voi con un farmaco depolarizzante perchè aumenterei l'eccitabilità del vostro cervello fino a farvi avere una crisi epilettica. La cosa interessante è che la dose di Cardiazol necessaria per far avere una crisi epilettica varia per ciascuno di noi cioè ognuno di noi ha una eccitabilità di base diversa. Mi raccomando non dite mai che si abbassa la soglia perchè quello è un gravissimo errore in neurofisiologia perchè la soglia è immodificabile mentre si abbassa la differenza del potenziale attuale con la soglia quindi si riduce la differenza non la soglia perchè la soglia dell'eccitabilità è fissa, non si modifica.

Fisiopatologia dei disordini della cognitiv :

Su questa me la cavo rapidamente perch  della Fisiopatologia dei disordini della cognitiv  noi possiamo parlare in termini neuroscientifici un p  poco perch  i termini dei disordini della cognitiv  sono essenzialmente psicologici. La neuropsicologia che ha per oggetto la cognitiv  e i suoi disordini utilizza il linguaggio della psicologia. Perch  utilizza il linguaggio della psicologia e non un linguaggio neuroscientifico? Perch  le basi neuroscientifiche non sono sufficientemente conosciute per poter dire in termini neuroscientifici come stanno le cose. Della neurologia conserva il costante riferimento ad una sede di lesione o di disfunzione perch    molto generico perch  per esempio se voi mi chiedete "allora noi non sappiamo esattamente che cosa succede nel cervello di un malato di Alzheimer perch  qual   la sede di lesione?" la mia risposta   "la corteccia cerebrale. Di questo sono sicuro perch  la corteccia cerebrale   enorme" E oggi si procede nella comprensione delle sedi coinvolte nelle varie funzioni cognitive essenzialmente attraverso la risonanza magnetica funzionale perch  oggi noi possiamo vedere in ciascuno di noi attraverso la RM che cosa succede cio  quali sono i territori neuronali o per lo meno cerebrali che vengono attivati durante una funzione. Per esempio lo potrei fare mentre vi faccio lezione o mentre vedo una bella ragazza cio  potrei vedere quali sono le attivit  del mio cervello nel corso di un'azione o di una percezione e quindi poi poter dire che mentre parlo si attivano delle aree cerebrali e mentre guardo una bella ragazza se ne attivano altre. Quindi questo   uno studio che si sta facendo e a che cosa porter  in termini di comprensione?   difficile da dire perch  dire che si attiva la mia amigdala mentre guardo una bella ragazza mi fa piacere ma con questo devo solo sperare che non vada mai in atrofia la mia amigdala (risate generali) ma in termini neuroscientifici non ho fatto dei grandi passi in avanti perch  probabilmente domani potr  essere utile di andare a guardare pi  in dettaglio che cosa succede nell'amigdala e scoprire dei meccanismi che possono delucidare questa attivazione. In ogni caso questo   il livello per questo vi ho detto non   che abbia molto da dirvi sulla fisiopatologia dei disordini della cognitiv . Per  vale la pena di dire qualche cosa di interesse perch  poi i disordini della cognitiv  in clinica sono sicuramente di una grandissima importanza perch  sono in un certo senso i pi  devastanti. Io dico sempre ai miei collaboratori, che insistono e si accaniscono a curare anche le persone devastate da demenza ad esempio viene un p  di febbre e danno subito l'antibiotico ecc ecc, che se io divento demente mi raccomando di non darmi l'antibiotico se mi prendo la polmonite perch  io preferisco morire. Questa   la mia posizione rispettabile quanto una posizione diversa perch  per dire che sono patologie molto devastanti. Che cosa potrei fare io se diventassi afasico? Antonioni ha vissuto per molti anni amatissimo dalla sua donna ma era afasico di Broca, anch'io vivrei ancora innamorato con afasia di Broca ma con afasia di Wernicke no perch  non capirei pi  niente della comunicazione. Quindi sono devastanti i disordini della cognitiv  e di conseguenza hanno una grandissima importanza in clinica cio  non vorrei che il fatto che vi dico che in termini fisiopatologici ho poco da dirvi venisse interpretato da voi come sono poco importanti. E l'incidenza e la prevalenza di questi disturbi   anche importante perch  la popolazione del mondo tende ad invecchiare e l'esplosione delle malattie neurodegenerative   pazzesca, proprio ha un andamento iperbolico con il passare degli anni quindi sono importantissime epidemiologicamente e sono devastanti sul piano individuale non solo per l'individuo malato ma anche per i familiari.

Nella neuropsicologia e nell'ambito dei disordini della cognitiv  sono molti importanti le relazioni tra la neocortex e il sistema limbico che fa parte di una parte meno moderna, meno recente della corteccia cerebrale cio  l  dove noi diciamo che c'  il cervello emotivo. Questo   molto importante che ce lo diciamo perch  altrimenti uno pu  pensare che emotivit  e razionalit  siano completamente scollegate tra di loro o che ci sia una prevalenza nell'essere umano di una componente rispetto all'altra. Secondo me sono un insieme meraviglioso in cui ci sono delle differenze individuali. Per esempio volete fare un gioco? Se un treno arriva e perde il controllo dei freni e davanti a s  ha uno scambio, deve andare verso destra per

seguire la sua destinazione però lo scambio lo potrebbe portare verso sinistra se venisse attivato. La sua destinazione è verso destra e sul binario di destra ci sono tre operai che lavorano per cui questi tre operai verrebbero travolti dal treno che ha perso il controllo dei freni e quindi morirebbero. Sull'altro binario invece c'è un solo operaio che sta lavorando che però sta su un binario che non aspetta il treno. Mettiamo che noi possiamo attivare lo scambio e quindi deviare dalla sua destinazione e quindi dalla morte dei tre operai questo treno verso un operaio che non dovrebbe essere invece investito dal treno. Quanti di voi azionerebbero lo scambio? Gli studenti alzano la mano e il prof conta e dice che prevalgono gli studenti che non azionerebbero lo scambio e che cosa determina questa differenza nella risposta? I primi ragionano sul fatto meglio uno che tre e cioè sono razionali e gli altri ragionano di più emotivamente cioè non vogliono uccidere quel poveretto che non centra nulla. Quello che sta a sinistra viene ucciso proprio da me che attivo lo scambio mentre gli altri è destino non centro io. Invece i razionali che non decidono tanto emotivamente quanto razionalmente riducono il danno al 25%, uno invece di tre ma mi assumo la responsabilità. Fate il caso invece dello stesso treno che davanti non ha uno scambio ha perso il controllo e davanti ci sono tre operai che stanno lavorando. Questo treno deve passare sotto un ponte e sopra il ponte c'è un signore. Facendo cadere giù il signore dal ponte il treno si fermerebbe. Alzi la mano chi getterebbe giù il signore dal ponte (risate generali). In questo caso nessuno alza la mano e il prof dice che in questo caso anche i più razionali sono diventati più emotivi ma l'azione è la stessa dell'esempio precedente (uno invece di tre), ma in questo esempio dovremmo buttare giù un ignaro signore per salvarne tre e allora non lo facciamo. Ecco vedete come funziona e allora il sistema limbico controlla la motivazione che è veramente l'elemento fondamentale cioè secondo me tu non puoi diventare uno bravo a fare qualche cosa se non sei veramente, fortemente motivato a fare quella cosa perchè non sarai veramente così attento, concentrato ecc ecc. E quindi non avrai neanche un buon apprendimento. Io so di essere considerato in genere dagli studenti un bravo professore ma io lo so che per farvi diventare studenti eccellenti in neurologia vi devo motivare cioè lo so anche attraverso un gioco viene a motivazione che io devo essere relativamente bravo a recitarvi la neurologia perchè se io vengo qua a leggervi le diapositive non vi motivo. Vi devo dare qualcosa del mio vissuto per motivarvi veramente quindi è un aspetto fondamentale della nostra vita la motivazione. Il cervello arcaico cioè questo cervello emotivo e la neocortex dove così pensiamo alle molecole, ai geni, alla fisica c'è una connessione che serve a permetterci di essere a seconda delle circostanze più emotiv-istintivi, più razionali e a cercare anche di mediare, questo è il grande vantaggio dell'uomo di riuscire a orientarsi di più con la razionalità, di più con l'emotività a seconda delle circostanze. Sicuramente è vera anche l'ultima informazione perchè il cervello limbico fornendo la dimensione affettiva personalizza la nostra esperienza, personalizza la nostra azione cioè ognuno di noi poi via via diventa unico attraverso questa combinazione che non è soltanto di engrammi appresi (il prof non spiega cos'è un engramma comunque la definizione dovrebbe essere questa: "rappresentazione neurale di una memoria" o se vuoi "traccia mnesica") ma è anche di emotività sviluppata, di affettività sviluppata. E questo è il sistema limbico. Noi la parte che conosciamo più in dettaglio è la parte che interviene nei processi di memorizzazione ma per esempio noi sappiamo che il circuito di Papez che è questo racchiuso in questo cerchio rosso è quello che serve in ciascun emisfero cerebrale per memorizzare cioè proprio per il processo di memorizzazione ma la memoria è un'altra cosa. La memoria è la memoria del nostro tempo vissuto e noi di questo in termini neuroscientifici non sappiamo niente, sappiamo che noi possiamo perderla se abbiamo una patologia della corteccia cerebrale abbiamo una perdita di tutto il patrimonio precedentemente acquisito e abbiamo una perdita della capacità di memorizzare nella fasi precoci dell'Alzheimer perchè nelle fasi precoci è soprattutto la corteccia ippocampale ad andare in contro a degenerazione ma non è che ne sappiamo molto di come si personalizza la memoria e si modifica la memoria. Se tu chiedi a delle persone che hanno assistito ad uno spettacolo che cosa ha rappresentato quello spettacolo, ogni persona te lo racconta in una maniera diversa perchè lo ricordano in una maniera diversa. Noi non memorizziamo la

stessa scena in una maniera identica perchè man mano che passiamo dalla percezione sensoriale per esempio visiva o se lo spettacolo è musicale uditiva, alla memoria di quell'evento noi facciamo una serie di operazioni che modificano quell'insieme di stimolazioni che abbiamo percepito per cui quando lo andiamo a rievocare, lo rievochiamo in una maniera diversa. Le principali componenti della cognitività di cui ci occupiamo in clinica sono queste che poi sono anche le componenti più compromesse nei malati: l'attenzione; la memoria; la capacità di conoscere e di riconoscere cioè le gnosie; il linguaggio cioè le fasie; le attività gestuali cioè le prassie; Quel complesso difficile che possiamo chiamare intelligenza. Difficile perchè noi non riusciamo bene a definire l'intelligenza. Dipende dai contesti cioè ci sono delle persone che hanno una straordinaria intelligenza matematica ma poi sul piano sociale sono dei deficienti; il giudizio cioè il modo di valutare l'ambiente e anche se stessi in rapporto al bagaglio culturale, alla propria intelligenza ecc... è lì dove in qualche modo si personalizza, tu giudichi una persona in una maniera completamente diversa da me avendo esattamente gli stessi dati a disposizione. Il giudizio cambia perchè le persone hanno sviluppato una personalità giudicante diversa non c'è un'altra spiegazione, non è matematica è proprio personalizzazione di una funzione.

Attenzione: Noi abbiamo diversi tipi di attenzione. Noi possiamo avere un'attenzione divisa cioè attenzione a più eventi e questo però quando gli eventi non richiedono una grande concentrazione perchè altrimenti se ad esempio mentre io parlo e voi parlate al telefono verosimilmente sentirete che dico ma non vi rimarrà molto di quello che dico. Ma se parlate al telefono, riuscite anche a guidare. Se c'è bisogno di concentrarsi molto c'è bisogno di una funzione selettiva e queste funzioni sono diverse e si possono anche analizzare in modo distinto.

Intelligenza: lo provo a dirvelo così: è quella qualità che si traduce nella capacità di ragionare, è intuitivo. Risolvere i problemi anche questo è intuitivo, abbastanza pragmatico però. Prevedere le conseguenze dell'azione e organizzarla in rapporto alla previsione e questa è una capacità di farsi bene i calcoli. Se io posso dire che sono molto soddisfatto di questa definizione direi di no, credo che sono stati definiti alcuni aspetti dell'intelligenza. Noi non siamo veramente in grado che cos'è l'intelligenza però questo non ci limita molto in clinica perchè in clinica non è che dobbiamo dire se uno è un genio o meno, se uno è più intelligente di un altro ma siamo sicuri che se c'è qualcuno che è o insufficiente mentale o demente in clinica ce ne accorgiamo. E quindi in clinica la differenza si può cogliere anche se non abbiamo una definizione veramente soddisfacente di intelligenza.

Giudizio: Il giudizio io vi ho scritto, assimilabile all'intelligenza, se ne differenzia perchè impegna più globalmente la personalità del soggetto giudicante sottoponendo l'attività intellettuale all'influenza delle passioni. Sapete per esempio che i malati di autismo possono essere molto intelligenti cioè avere delle capacità straordinarie astratte ma quello non capisce assolutamente niente di quello che tu stai pensando, di quello che tu stai per fare cioè è totalmente privo di capacità di giudicare in base ai comportamenti altrui perchè non capisce quindi c'è una personalizzazione, l'intelligenza serve ma non è sufficiente per giudicare in maniera appropriata.

Memoria: Anche la memoria noi la distinguiamo perchè è chiaro che se io ti dico: "memorizza questi cinque nomi: Trapani, Taranto, Roma, Trieste e Torino" esploro la tua memoria ma certamente non è che esplora tutte le forme di memoria, esploro la capacità di memorizzare. Questo lo facciamo in clinica per misurare la capacità di memorizzazione si chiama memoria a breve termine che permette di ricordarti le cose per breve tempo. Quindi è un deposito temporaneo da una parte perchè ci metti tutta la spazzatura di tutta la giornata, noi abbiamo esperienze che sono fondamentalmente spazzatura cioè cose che non serve di ricordare però tu man mano che fai queste esperienze te le ricordi ma poi per fortuna (il prof si interrompe

e non finisce la frase)... Lo sapete che è più difficile dimenticare che ricordare? Noi sappiamo molto di meno dell'oblio che della memoria. La memoria a lungo termine invece è la capacità di ritenere in modo stabile gli aspetti salienti degli stimoli percepiti cioè quando io entro nel policlinico che è grande e non trovo posto, mi metto a girare per trovare uno spazio e ogni giorno lo metto in un posto diverso. Certamente per me è importante la sera quando vado via dalla clinica dove ho messo la macchina perchè il policlinico è grande e quello me lo ricordo ancora ma tutto il resto come ad esempio tutte le altre macchine che stavano parcheggiate io sicuramente le ho viste ma non le ricordo. Cioè io ritengo gli aspetti salienti per me ogni giorno dove ho messo la macchina quel giorno. Questa memoria può diventare una memoria stabile però diventa una memoria stabile naturalmente se viene rinforzata perciò bisogna studiare dopo avere sentito una lezione e solo così poi diventa una memoria stabile. E noi distinguiamo due tipi di memoria in questa memoria a lungo termine. Una che è la memoria dichiarativa (esplicita) che viene descritta in termini linguistici. La nostra storia per esempio, la collocazione nel tempo della nostra vita, dei vari episodi, dei vari momenti, situazioni (memoria episodica). E quella che riguarda ovviamente il nostro linguaggio che può essere prevalentemente parlato per uno che fa il professore come me, che può essere prevalentemente musicale per uno che fa il musicista per 12 ore al giorno (memoria semantica). Per poi esiste anche una memoria non dichiarativa (implicita) che è quella a lungo termine nelle nostre azioni. Se noi abbiamo imparato a mettere un chiodo, è una memoria implicita cioè una memoria procedurale. Se tu impari ad andare bene sugli sci, è una memoria implicita non dichiarativa perchè tu hai imparato non te lo scordi. Quindi esiste la memoria implicita e la memoria esplicita. Dietro la memorizzazione cioè l'apprendimento noi sappiamo e riteniamo che ci siano da una parte delle aree con i collegamenti giusti perchè vi rendete conto che il sito dove si memorizza deve essere bene collegato con le aree percettive attraverso i nostri sensi perchè io devo poter memorizzare qualunque sia la natura dello stimolo oppure con più aree percettive cioè voi mi vedete e nello stesso tempo mi sentite e quindi c'è una convergenza di stimolazioni che vengono. Ma poi l'area della memorizzazione è collegata con il cervello emotivo, vi faccio un esempio: è stato visto che nessuna persona della mia generazione ha dimenticato che cosa stava facendo quando ha avuto la notizia che è stato assassinato John Kennedy che era un presidente degli Stati Uniti in cui il mondo ripose le sue speranze per il futuro. Nessuno di noi nel mondo ha dimenticato che cosa stava facendo in quel momento a causa dell'emozione. Quindi il collegamento fra il cervello emotivo e l'area dell'apprendimento deve essere un altro collegamento fondamentale, è un crocicchio cioè un incrocio non poteva che star là, lì dove convergono tutte queste influenze e molte altre ancora naturalmente perchè poi una cosa è l'emozione legata all'evento improvviso che non è voluta e una cosa è invece un'emozione derivante dalla propria motivazione, quindi è frontale l'influenza. E il meccanismo di tipo sinaptico che noi riconosciamo essere fondamentale è il potenziamento postsinaptico che è questo rinforzo che tu puoi osservare dopo una stimolazione in una sinapsi glutammatergica come quella che vi viene presentata qui in cui tu hai che la liberazione del glutammato non solo determina come effetto l'apertura dei canali per la depolarizzazione postsinaptica ma attiva e interagisce anche con tanti altri canali che non hanno come effetto di modificare il potenziale della membrana ma hanno come effetto quello di attivare degli enzimi per esempio il calcio che attiva delle fosfochinasi che sono delle proteinkinasi per cui vengono attivate delle proteine che senza la fosforilazione non erano attivate oppure vengono attivati dei geni attraverso il passaggio di queste proteine nel nucleo per modificare la trascrizione dei geni ecc...E quindi tutto questo effetto che viene iniziato da un evento sinaptico di eccitazione ma poi diventa completamente indipendente, dura molto più a lungo perchè ovviamente rispetto all'evento ionico se tu hai attivazione di enzimi, gli effetti di questa attivazione enzimatica durerà molto più a lungo di quell'evento ionico che è stato invece brevissimo e anche molto amplificato tanto amplificato quanto secondi messaggeri che sono stati formati o liberati vedi ad esempio AMP ciclico la cui attività adesso

diventa del tutto indipendente da quell'evento. Questo è il potenziamento postsinaptico e sicuramente ha un ruolo nel nostro apprendimento.