

Luigi di Nuzzo • Roberto Gradini

FISIOPATOLOGIA DEL SISTEMA NERVOSO CENTRALE

PICCIN

Opera coperta dal diritto d'autore – tutti i diritti sono riservati.
Questo testo contiene materiale, testi ed immagini, coperto da copyright e non può essere copiato, riprodotto, distribuito, trasferito, noleggiato, licenziato o trasmesso in pubblico, venduto, prestato a terzi, in tutto o in parte, o utilizzato in alcun altro modo o altrimenti diffuso, se non previa espressa autorizzazione dell'editore. Qualsiasi distribuzione o fruizione non autorizzata del presente testo, così come l'alterazione delle informazioni elettroniche, costituisce una violazione dei diritti dell'editore e dell'autore e sarà sanzionata civilmente e penalmente secondo quanto previsto dalla L. 633/1941 e ss.mm.

Immagine di copertina: ©iStock.com/BeholdingEye

ISBN 978-88-299-2812-5

Stampato in Italia

© 2017 by Piccin Nuova Libreria S.p.A., Padova
www.piccin.it

*A tutti gli insegnanti
che non dimenticano di essere studenti*

*E tu che se' costì, anima viva,
pàrtiti da cotesti che son morti*

Dante, Inf. III, vv. 88-89

Queste poche righe gli autori premettono al testo onde ne siano più chiare le intenzioni, per dare contezza della scelta degli argomenti trattati, degli approfondimenti e delle inevitabili omissioni. Il nostro piccolo manuale nasce dalla revisione e dall'ampliamento del materiale didattico redatto, durante l'anno accademico testé trascorso, allo scopo di supportare gli studenti del corso di Medicina e Chirurgia nella preparazione dell'esame di Patologia Generale, il cui programma, ormai da diversi anni, è stato arricchito di una notevole mole di argomenti di interesse neuropsichiatrico.

La principale difficoltà lamentata dai ragazzi che si avvicinano allo studio della materia risiede nell'impossibilità di reperire un testo che si occupi estesamente della fisiopatologia del sistema nervoso centrale: la maggior parte dei volumi attualmente disponibili in commercio non tratta, se non marginalmente, tali argomenti, rischiando di delinearne un quadro affatto parziale e di risultare, pertanto, insufficiente a permettere la piena comprensione dei meccanismi che sottendono le patologie neurologiche e psichiatriche.

Certamente, alcuni lettori si chiederanno se davvero sia necessaria un'attenzione così puntuale verso la fisiopatologia di entità nosologiche la cui descrizione è affidata ai corsi specifici degli anni successivi. In realtà, il programma degli esami di Neurologia e Psichiatria si concentra sugli aspetti clinici, tralasciando, spesso, di trattare gli elementi molecolari e i processi patogenetici che li determinano; inoltre, il prorompente progresso delle neuroscienze ha disegnato scenari interpretativi talmente lontani dalle concezioni classiche di tali materie che diventa, per chi non si occupa direttamente di questi argomenti di ricerca, estremamente difficile tenerne il passo. Nella necessità di un testo che racchiuda le più recenti evidenze e le conseguenti speculazioni scientifiche circa i processi patologici generali che colpiscono il sistema nervoso centrale, e per fornire un supporto anche ai medici e agli specialisti che desiderassero approfondire la fisiopatologia molecolare dei circuiti e delle cellule nervose, si iscrive la genesi di questo manoscritto.

Durante la sua stesura, sovente ci siamo imbattuti nell'opportunità di dover condurre digressioni, più o meno estese, aventi per oggetto alcuni elementi di fisiologia dei neuroni non trattati in altri testi italiani: l'esempio più rilevante è rappresentato dalla descrizione, cui è dedicato un intero capitolo, delle correnti ioniche che determinano le proprietà integrative dei neuroni e l'andamento della loro attività. Al tempo stesso, abbiamo risolto di non fornire informazioni dettagliate, ad eccezione di ciò che risultasse funzionale alla trattazione generale, circa alcuni elementi di biologia cellulare e di neurofisiologia estesamente descritti, certamente meglio di quanto

noi avremmo saputo fare, nei più comuni manuali universitari. Si considerino, a tal proposito, i recettori dei neurotrasmettitori e le relative vie di segnalazione, in merito ai quali le conoscenze devono, a tutti gli effetti, esser considerate prerequisiti all'approccio del nostro volume. Anche nella scelta delle patologie trattate, abbiamo cercato di selezionarne le più frequenti e le più rilevanti alla comprensione dei meccanismi generali che sostengono il danno a carico del sistema nervoso, evitando di dilungarci in dettagli clinici che sarebbero risultati fuori luogo.

Le pagine che seguono sono il frutto di uno studio condotto con la più disinteressata umiltà e al solo scopo di dividerne, nella maniera più chiara ed esaustiva possibile, il contenuto. È in noi ferma, granitica, la convinzione che lo studio, ancor prima della produzione scientifica, debba impegnare il tempo e le risorse di tutte le Accademie.

LUIGI DI NUZZO
ROBERTO GRADINI

PARTE PRIMA Le patologie di circuito

CAPITOLO 1. FISIOLOGIA DEI CIRCUITI NEURONALI 3

Luigi di Nuzzo

1.1. Proprietà elettriche delle cellule nervose	4
Canali ionici operanti sotto-soglia	5
Canali ionici responsabili del potenziale d'azione	14
1.2. Funzioni integrative dei neuroni: plasticità intrinseca e modalità di scarica	19
Modalità di scarica	20
1.3. Organizzazione strutturale e funzionale dei circuiti	22
Network talamo-corticale (o circuito di relay talamo-corticale)	23
Bibliografia	29

CAPITOLO 2. EPILESSIA 31

Luigi di Nuzzo

2.1. Crisi epilettiche	31
2.2. Fisiopatologia degli accessi epilettici	35
Crisi parziali	36
Crisi generalizzate	40
2.3. Eziologia e classificazione delle epilessie	43
Periodo neonatale (<28 giorni di età)	45
Infanzia e fanciullezza (>1 mese e <12 anni)	46
Adolescenza ed età adulta	48
Epilessie che non riconoscono una precisa età di insorgenza	49
2.4. Principî di gestione clinica e di farmacoterapia dell'epilessia	50
Bibliografia	54

CAPITOLO 3. EMICRANIA 57

Luigi di Nuzzo

3.1. Definizione e classificazione delle cefalee primarie	57
3.2. Fisiopatologia dell'emicrania	59
Patogenesi dell'aura emicranica	61
Dall'aura al dolore	64
Emicrania senza aura	67
3.3. Approccio al paziente con cefalea e principî di terapia	68
Bibliografia	70

CAPITOLO 4. DEPRESSIONE 71

Luigi di Nuzzo

4.1. Introduzione alla depressione: criteri diagnostici ed epidemiologia	72
4.2. Eziologia	72

Genetica	74
Epigenetica e fattori ambientali	79
4.3. Fisiopatologia	80
Nucleus accumbens (NAcc) e sistema mesolimbico	80
Corteccia prefrontale (PFC)	87
Ippocampo.	89
Amigdala e sistema dell'amigdala estesa	93
Assi endocrini	99
Sistemi di neuromodulazione	100
4.4. Elementi di farmacoterapia	102
Bibliografia	104

CAPITOLO 5. SCHIZOFRENIA. 107

Luigi di Nuzzo

5.1. Elementi clinici, epidemiologia e fattori di rischio	107
Fattori di rischio	108
5.2. Eziologia.	109
Ruolo del complemento nella patogenesi della schizofrenia	115
5.3. Meccanismi fisiopatologici.	116
Neurosviluppo e oscillazioni.	119
Regolazione delle oscillazioni da parte degli endocannabinoidi	120
Un'interpretazione inferenziale delle funzioni cognitive superiori	121
5.4. Principi di terapia farmacologica.	125
Bibliografia	126

PARTE SECONDA

Le patologie neurodegenerative

CAPITOLO 6. NEURODEGENERAZIONE E NEUROINFIAMMAZIONE. 129

Luigi di Nuzzo

6.1. Vie di morte e di protezione delle cellule nervose.	130
Apoptosi.	130
Autofagia	134
mTOR, invecchiamento e neurodegenerazione	138
Via di Wnt/ β -catenina	139
Morte cellulare non programmata.	141
6.2. Meccanismi molecolari della neurodegenerazione	143
Aggregati proteici	143
«Stress granules»	148
Stress ossidativo e disfunzione mitocondriale	149
Turbe del metabolismo	154
Accumulo di metalli	158
6.3. Neuroinfiammazione.	159
Microglia	159
Astrociti	161
6.4. Neurodegenerazione e malattie psichiatriche.	162
Bibliografia	163

CAPITOLO 7. MALATTIA DI ALZHEIMER	165
<i>Luigi di Nuzzo, Roberto Gradini</i>	
7.1. Cenni di clinica ed epidemiologia	166
7.2. Genetica dell'Alzheimer: forme familiari e fattori predisponenti	168
Forme familiari di AD	168
Genetica dell'AD sporadica	170
7.3. Sintesi, metabolismo e funzioni fisiologiche del peptide A β	171
Processamento dell'APP e sintesi dell'A β	171
Aggregazione dell'A β	175
Destino metabolico dell'A β	176
Effetti fisiologici dell'A β	179
7.4. Fisiopatologia	182
Tossicit� di A β e della proteina τ : la fase «biochimica» della patologia	183
Fase «sistemica» (o «cellulare»): ruolo della vascolatura e della glia.	187
Coinvolgimento neuronale nella fase «sistemica»: oltre la neurodegenerazione	190
7.5. Elementi di farmacoterapia	194
Bibliografia	196
CAPITOLO 8. MALATTIE DA PRIONI	199
<i>Luigi di Nuzzo</i>	
8.1. Classificazione e cenni di clinica delle TSE	200
CJD sporadica e variante	200
GSS, IFF e kuru	201
8.2. Neurobiologia dei prioni	202
Ruolo biologico degli aggregati proteici	205
8.3. Fisiopatologia del danno da prioni	208
Specie prioniche	209
Formazione e propagazione delle specie prioniche	210
Tossicit� dei prioni e ruolo del sistema immunitario nelle TSE.	211
Bibliografia	214
CAPITOLO 9. MALATTIA DI PARKINSON	215
<i>Luigi di Nuzzo</i>	
9.1. Anatomia e fisiologia del circuito dei gangli della base.	219
9.2. Epidemiologia, clinica e forme familiari di PD	226
Forme familiari di PD	227
Elementi clinici	230
9.3. Fisiopatologia	231
Aggregazione e tossicit� dell' α -Syn	232
Vulnerabilit� dei neuroni DAergici.	233
Vulnerabilit� del sistema nervoso enterico e del bulbo olfattivo	235
9.4. Elementi di terapia	238
Bibliografia	239
CAPITOLO 10. SCLEROSI LATERALE AMIOTROFICA	241
<i>Luigi di Nuzzo</i>	
10.1. Definizione, epidemiologia e fattori di rischio ambientali	241
10.2. Genetica delle forme sporadiche e familiari di SLA	243
Forme familiari	243
Forme sporadiche.	246

10.3. Fisiopatologia.	248
Alterazioni della proteostasi	248
Tossicità dell'RNA	250
Vulnerabilità delle specifiche popolazioni neuronali	251
Bibliografia	253
CAPITOLO 11. SCLEROSI MULTIPLA	255
<i>Luigi di Nuzzo</i>	
11.1. Inquadramento clinico ed epidemiologico	256
Fattori genetici predisponenti.	258
11.2. Immunopatologia.	260
Cellule T autoreattive.	261
Cellule B autoreattive.	262
Cellule a funzione regolatoria	262
Ruolo dell'immunità innata	263
11.3. Sistema della sfingosina-1-fosfato.	264
Biosintesi, metabolismo e recettori della S1P	264
Effetti sul sistema immunitario	265
Neurobiologia della S1P	266
11.4. Neurodegenerazione nella MS	267
Ruolo dell'acido fumarico	269
11.5. Principi di terapia.	270
Bibliografia	271
INDICE ANALITICO	273