

Riunione Regionale congiunta SIN SNO – Liguria, Piemonte e Val d’Aosta
Ivrea, Università Infermieristica, 6-7 dicembre 2019

La Neurologia dei Millenials

Maria Teresa Giordana

Dipartimento di Neuroscienze

1 - Che cosa è la Neurologia

2 - Neurologia vs Psichiatria

3 - I nostri ultimi 40 anni

Arterie meningee e dura madre

Rami parietale (posteriore) e frontale (anteriore) dell'a. meningea media

A. meningea media

A. meningea anteriore (dall'a. etmoidea anteriore)

Granulazioni aracnoidi

Apertura della vena cerebrale superiore

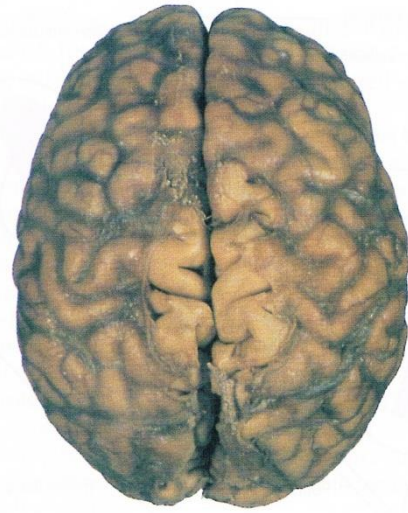
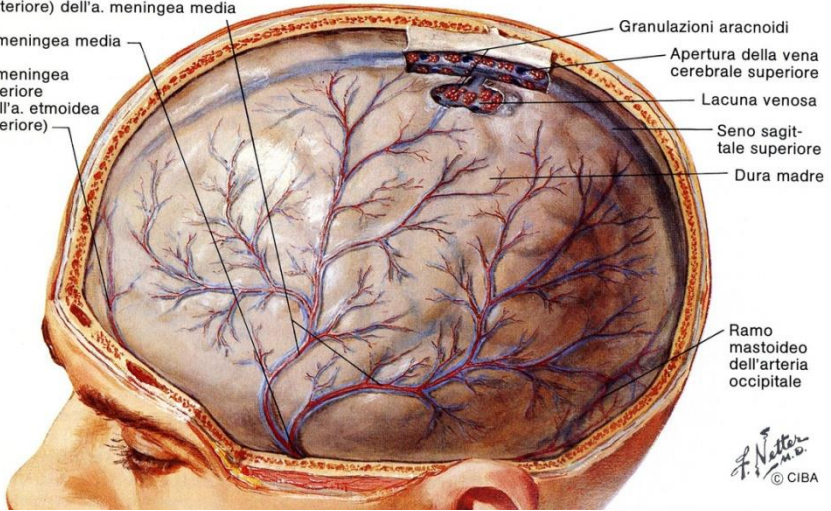
Lacuna venosa

Seno sagittale superiore

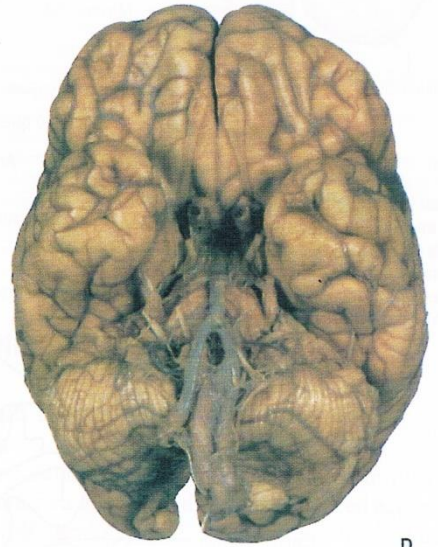
Dura madre

Ramo mastoideo dell'arteria occipitale

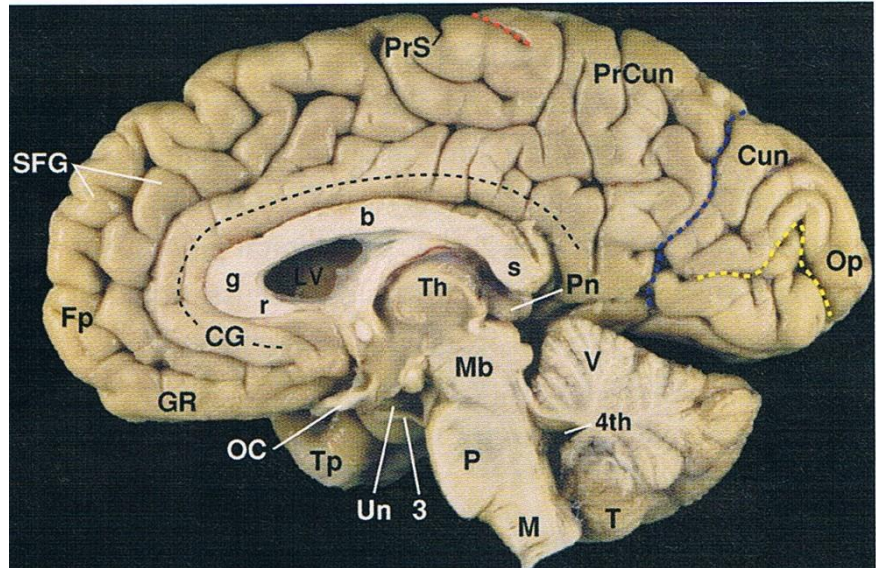
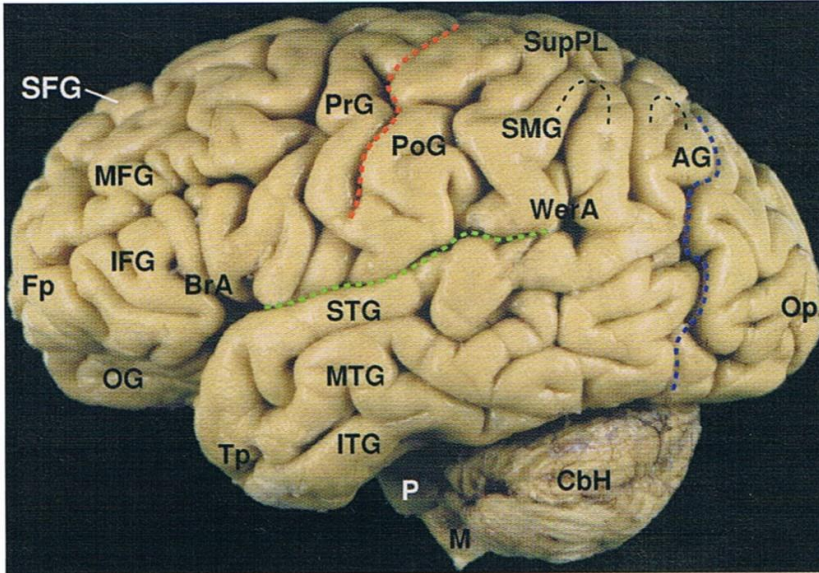
F. Netter M.D.
© CIBA



c



d



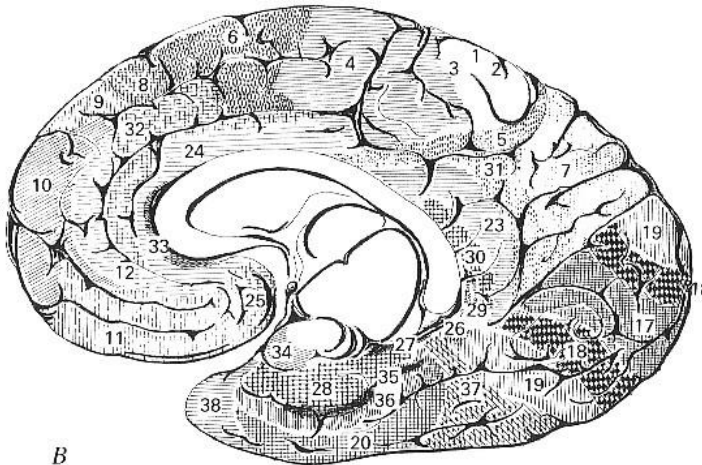
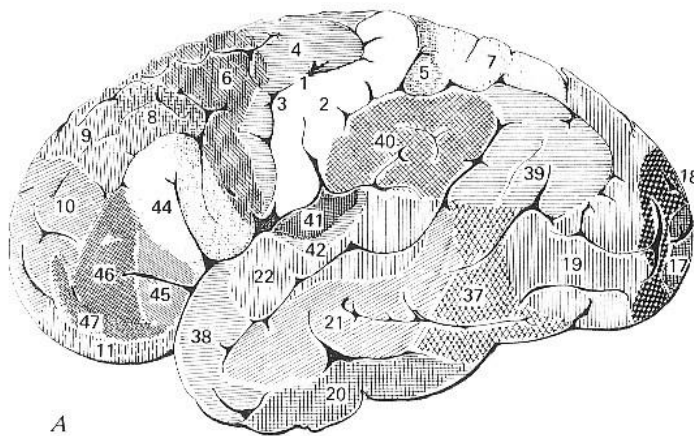
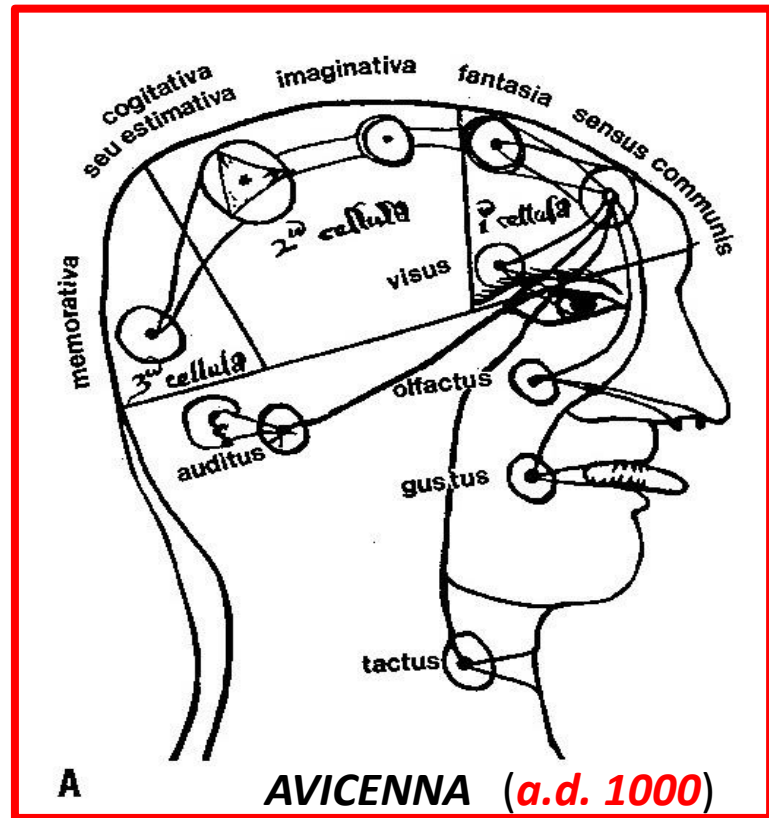
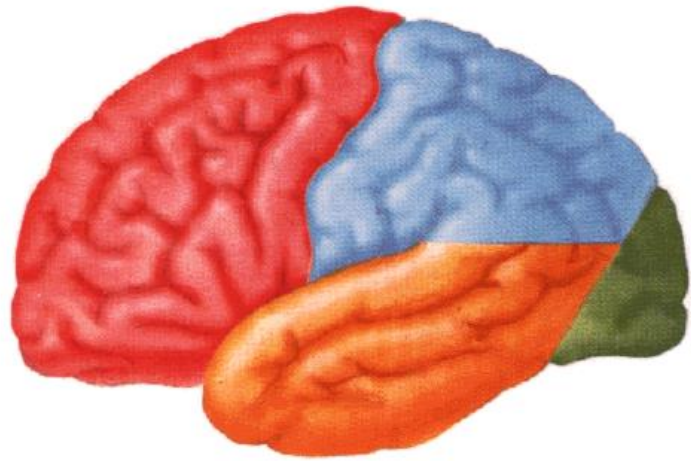
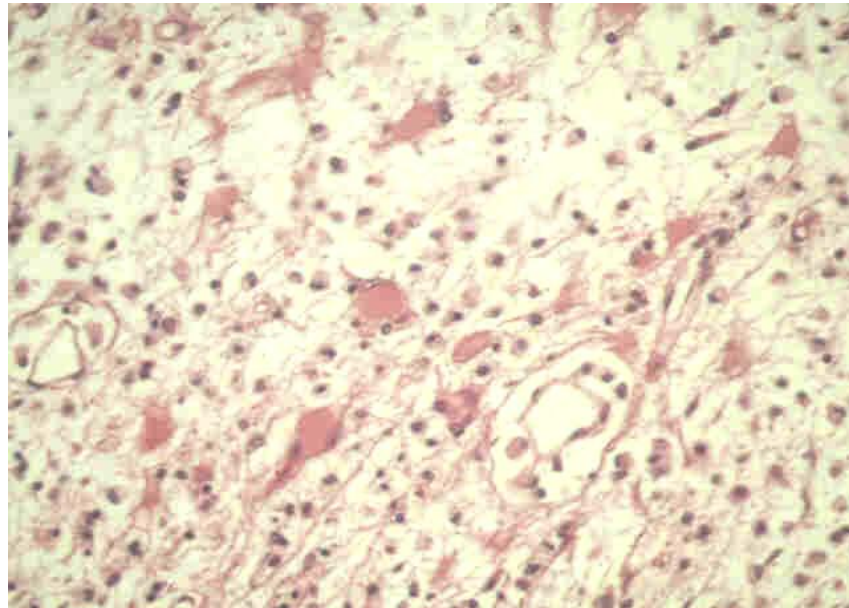
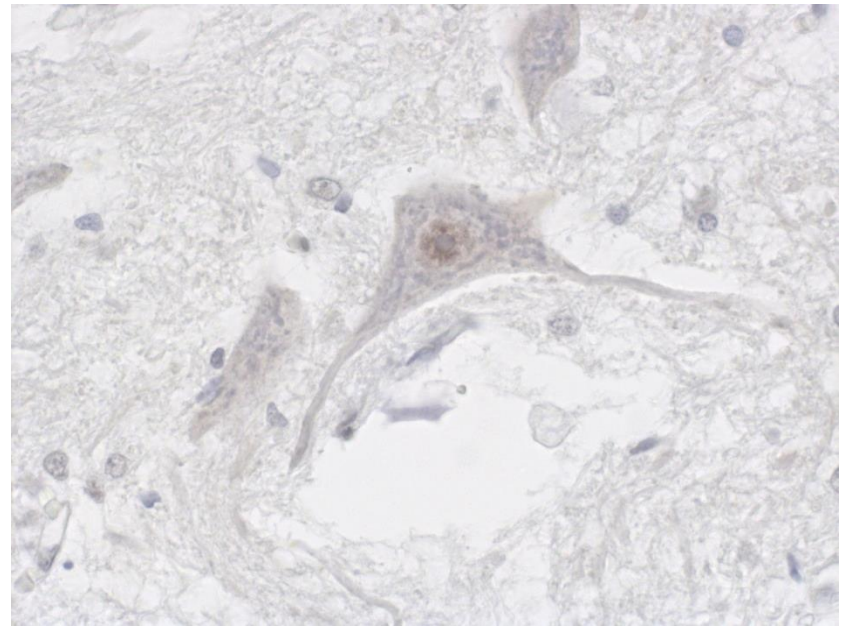
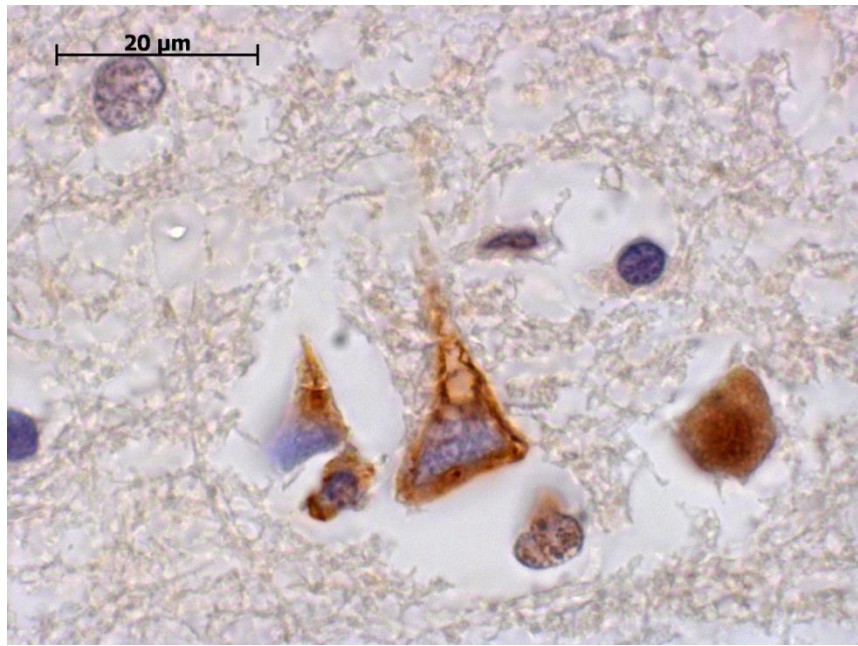
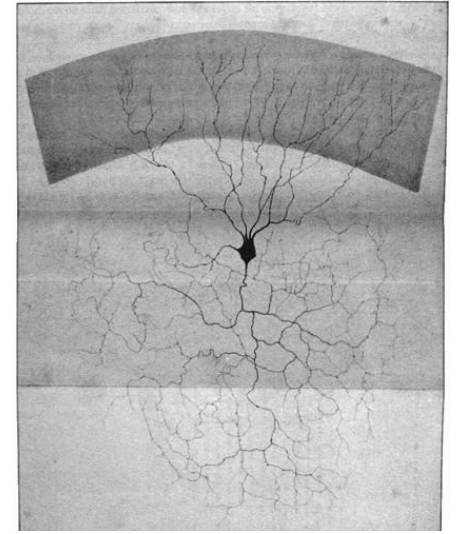
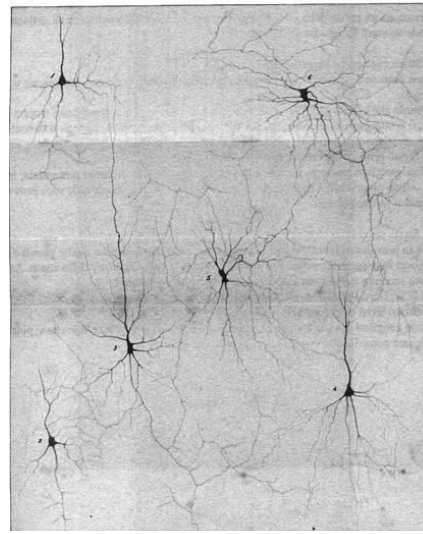
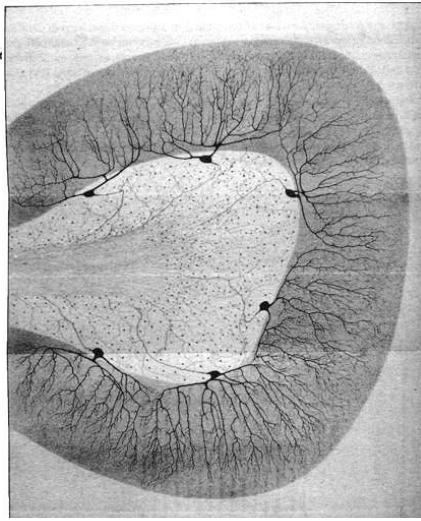


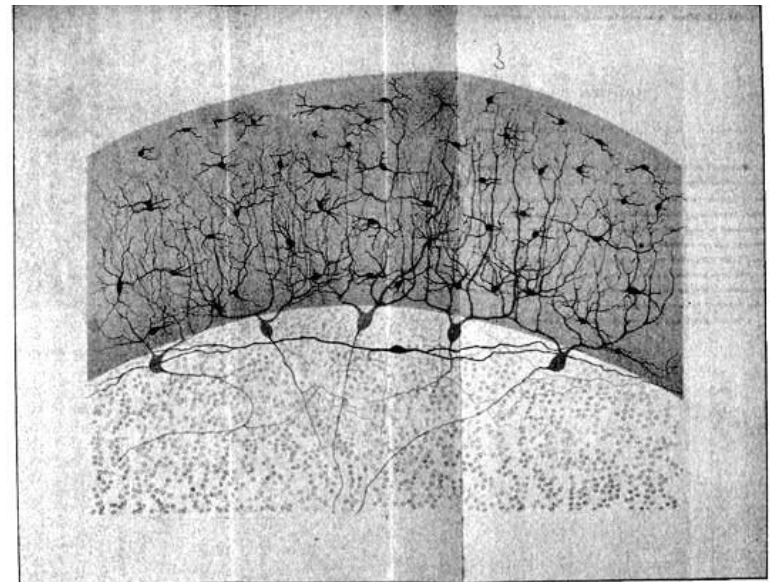
Fig. 2-32. Mappa delle aree corticali secondo Brodmann.





CAMILLO GOLGI

Sulla fina anatomia degli organi centrali del sistema nervoso



ENO

Strumenti di neuroimmagine

- **TC = Tomografia computerizzata**
- **RMN = Risonanza magnetica nucleare**
- **DTI = Trattografia**

- **f-RMN = Risonanza magnetica funzionale**
- **PET = Tomografia ad emissione di positroni**
- **SPECT = Tomografia ad emissione di fotone singolo**
- **Analisi multivariata delle connettività funzionali tra aree cerebrali**

Altri strumenti di indagine funzionale

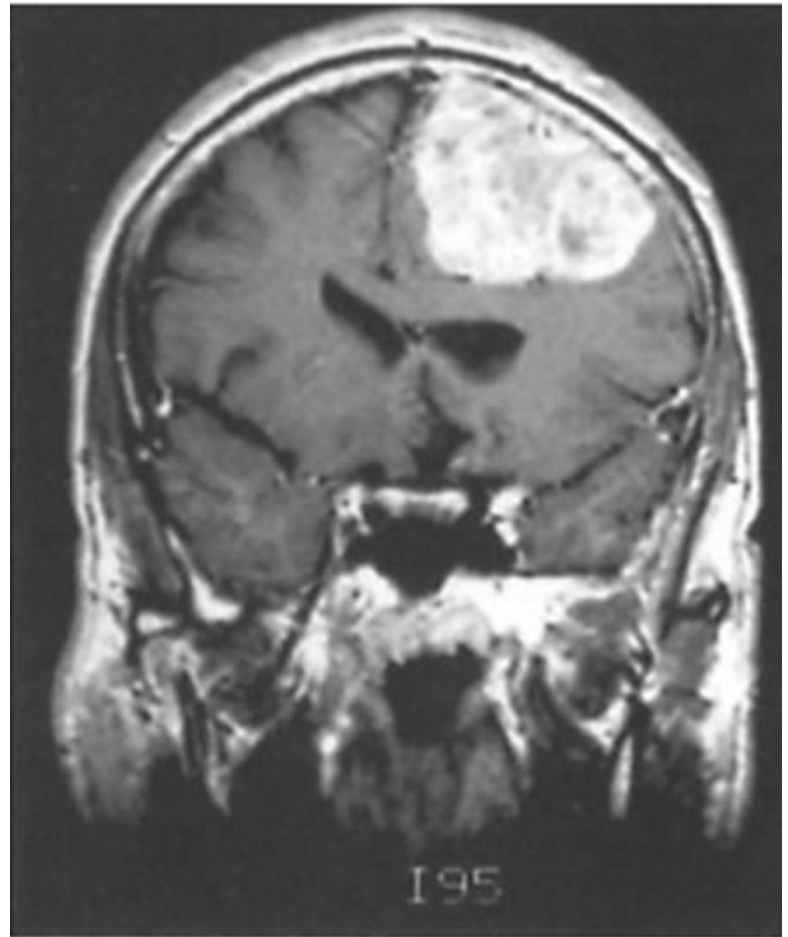
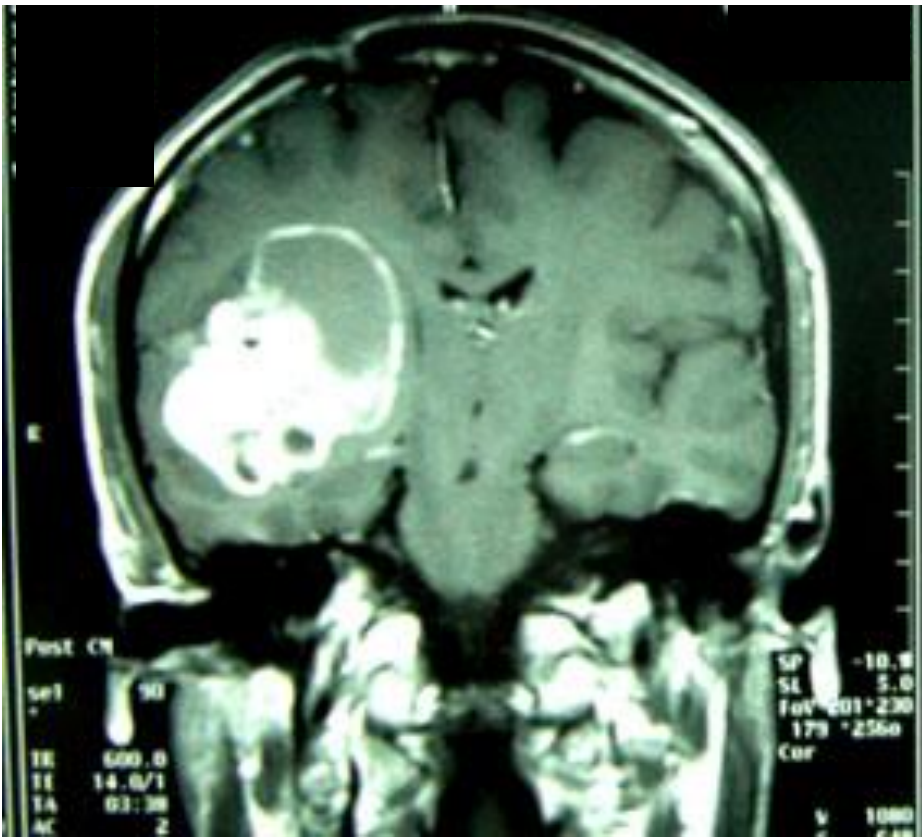
- EEG = elettroencefalografia
- Analisi dei potenziali evento-correlati
- Magneto - encefalografia

 **INTELLIGENZA ARTIFICIALE**

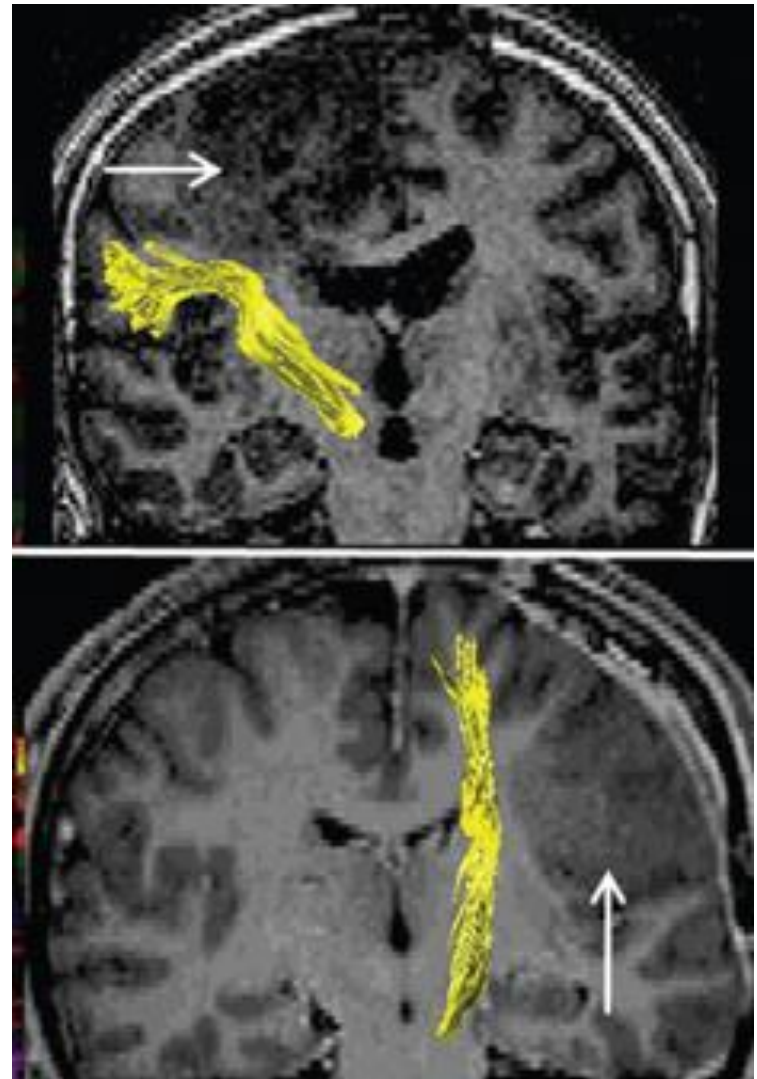
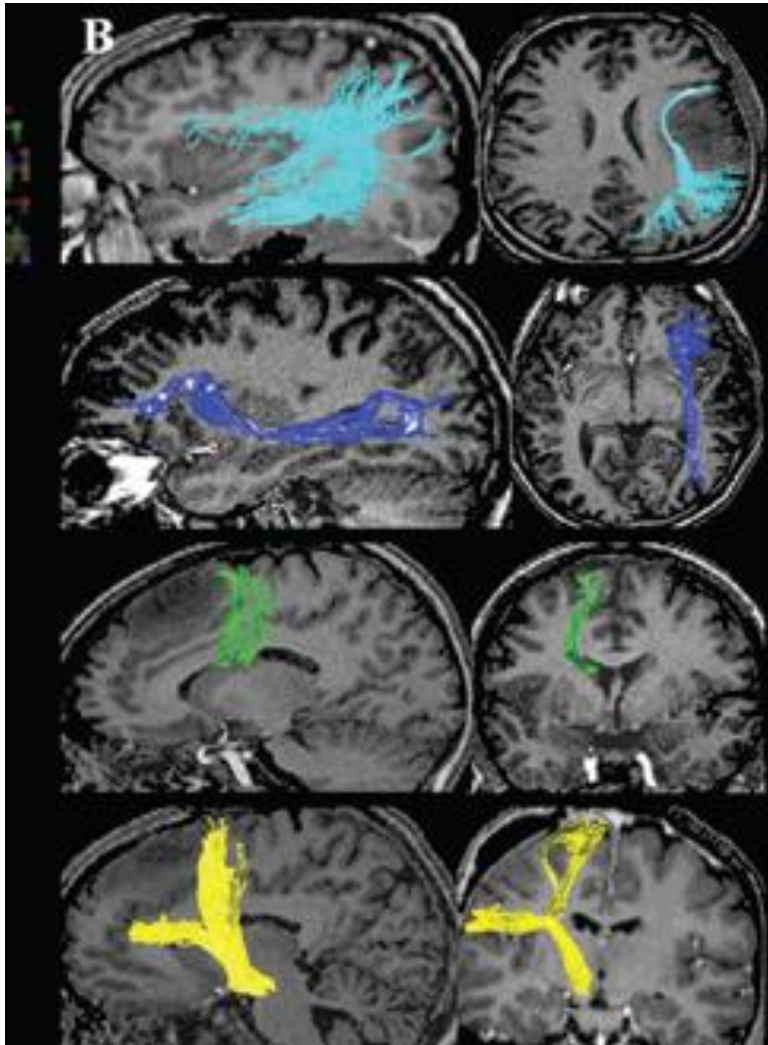
...quindi, è possibile «vedere»...

- La **localizzazione** cerebrale di malattie, lesioni, e di funzioni mentali
- L'**attivazione** di neuroni, aree cerebrali in corso di attività mentali; anche di «misurarle»

... vediamo il cervello mentre pensa, e dove e quando nasce il pensiero



... nella routine clinica ...

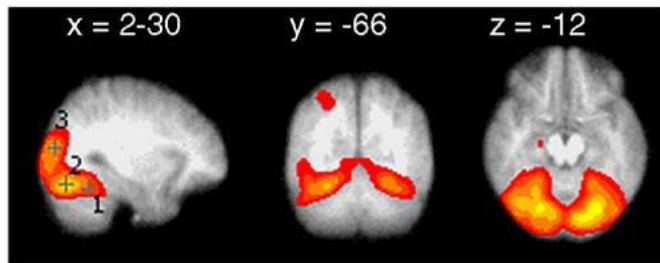


TRATTOGRAFIA

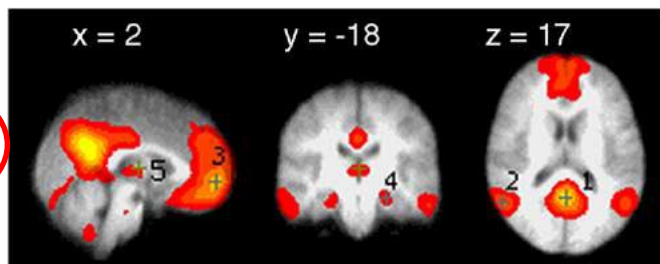
vie nervose coinvolte nel **LINGUAGGIO**

(Leclercq 2010)

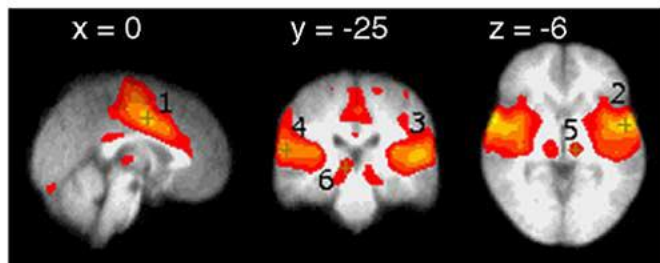
RSN1



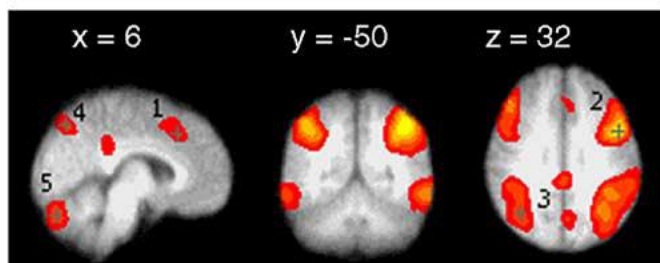
RSN2



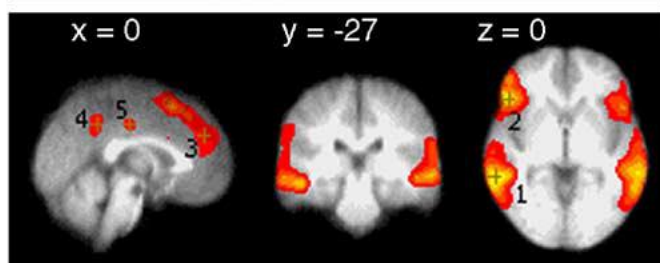
RSN3



RSN4



RSN5



Connettività funzionale

= sincronia di attività neuronale tra regioni.

La contemporaneità di fluttuazione del segnale in aree diverse presuppone una connessione *funzionale*

In *resting state* (= stato di riposo psico-sensoriale) si registrano 5 networks (reti)

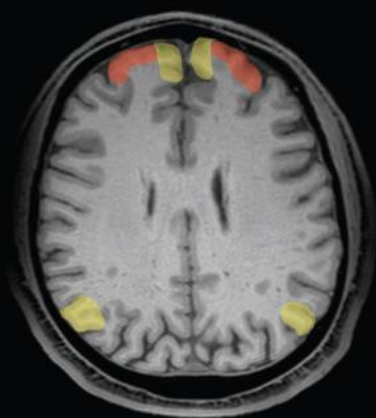
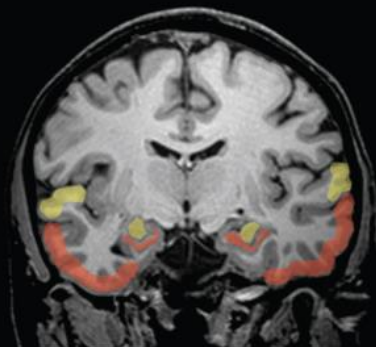
1 – visione

2- *default mode network* (coscienza interna ?)

3 – controllo delle azioni

4 - percezione del «dove»

5- percezione del «che cosa»



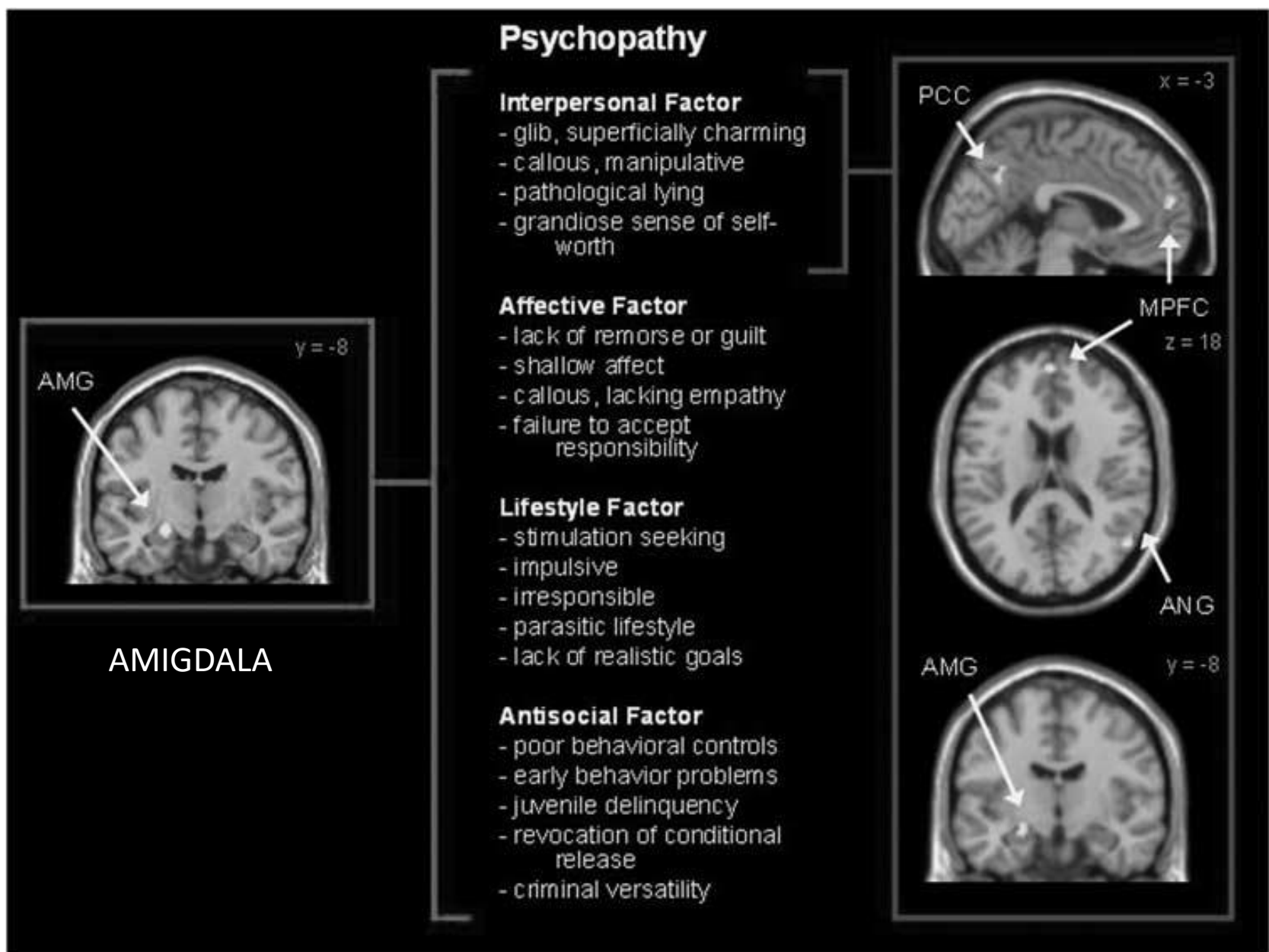
Cervello morale

(Raine 2006)

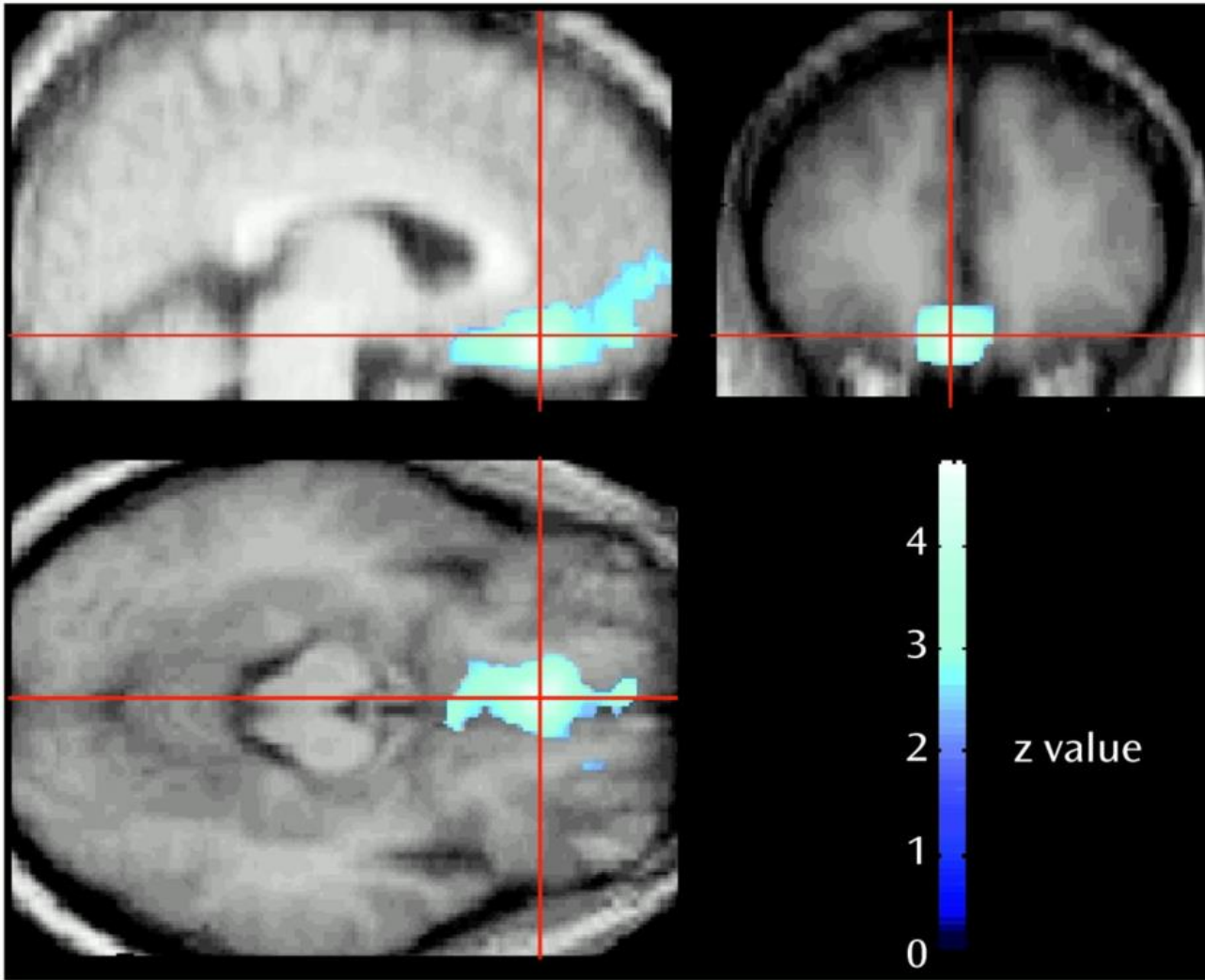
VERDE : regioni attivate nelle «decisioni morali»

ROSSO: regioni ipoattive solo negli individui antisociali

GIALLO: regioni attive sia nelle «decisioni morali» che nei comportamenti antisociali

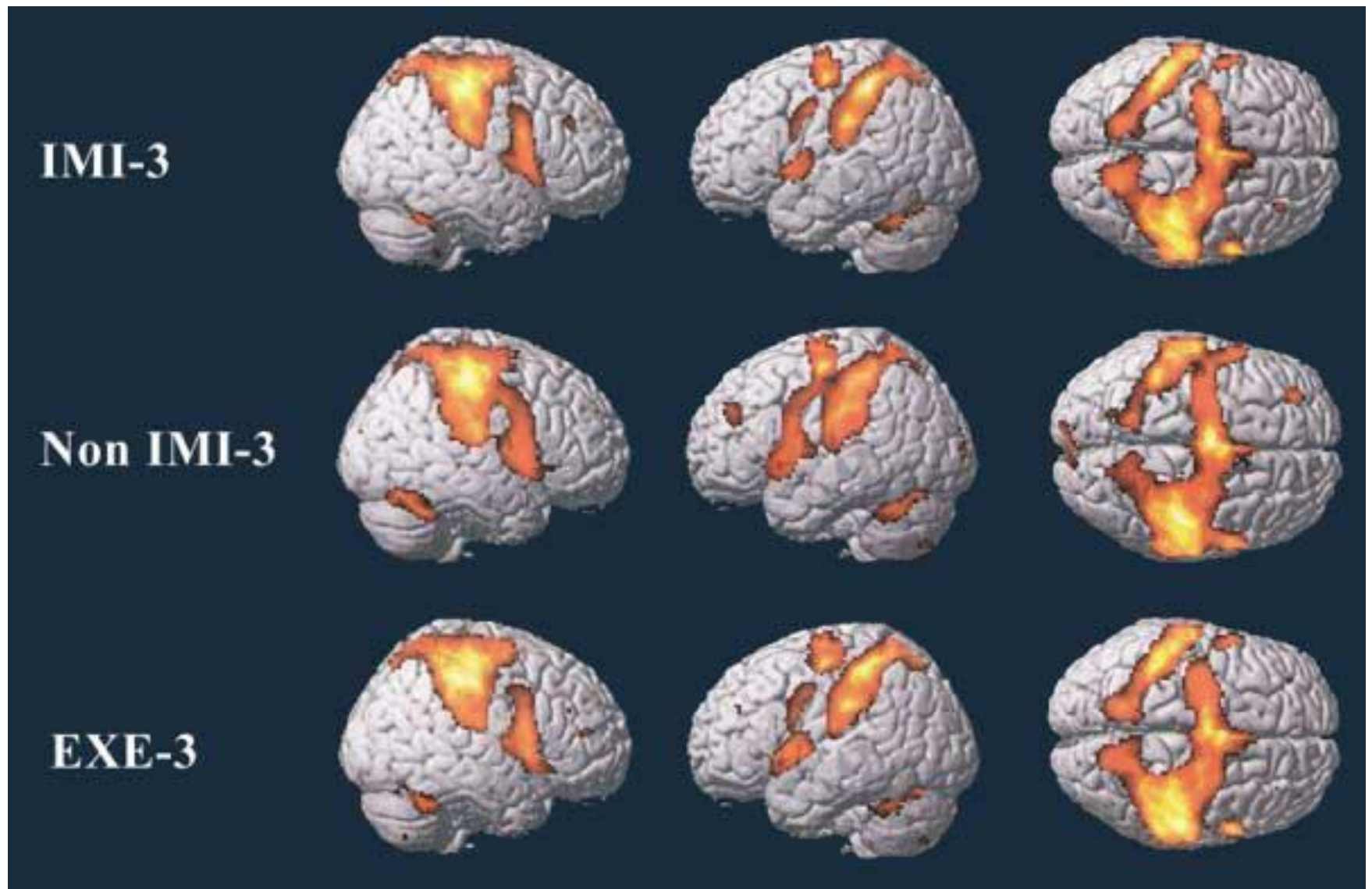


Cervello morale : associazione tra ridotta attivazione dell'AMIGDALA e caratteri degli PSICOPATICI (Glenn et al 2009)



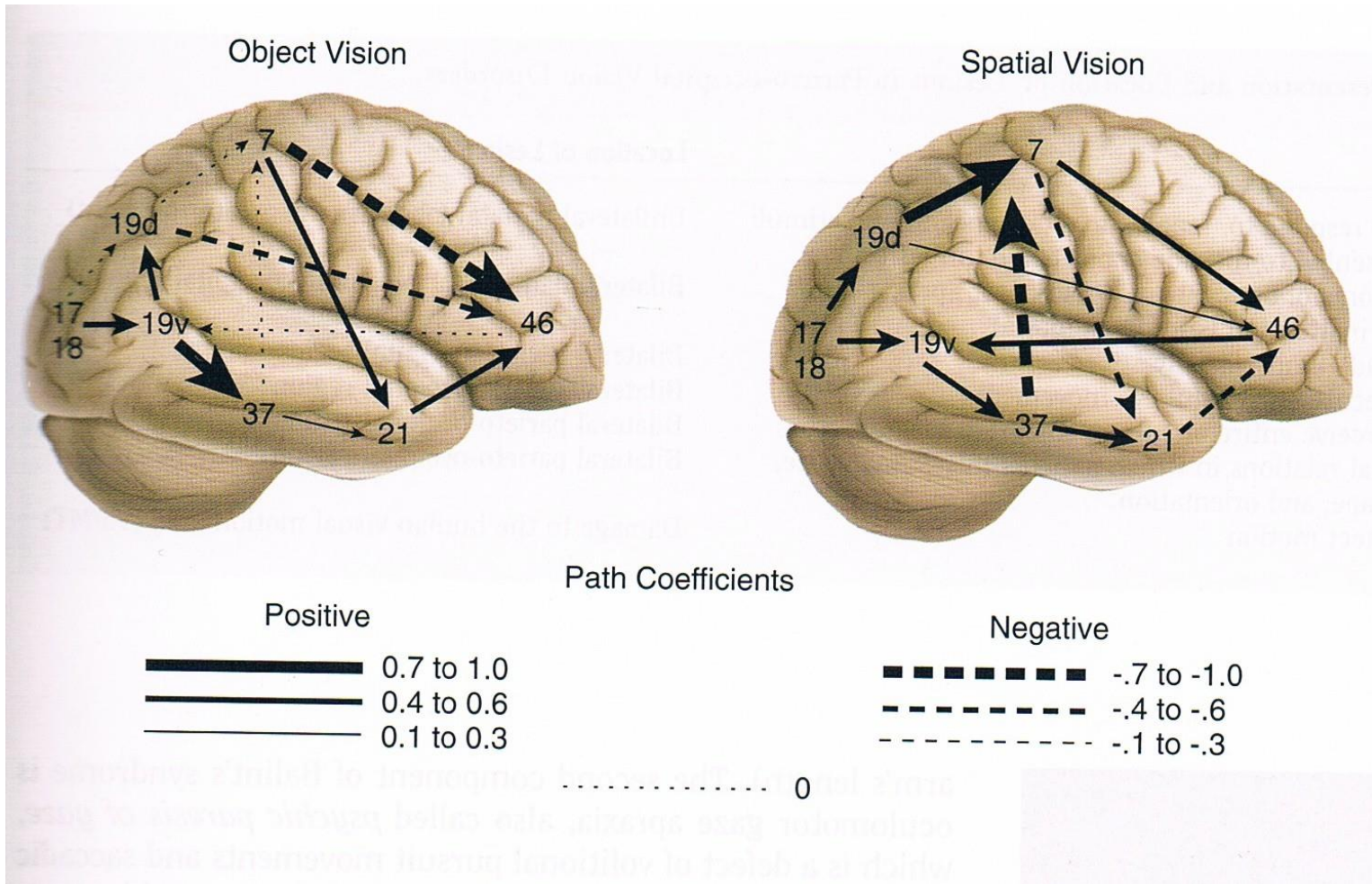
Cervello morale

Area di riduzione del metabolismo in risposta ad una scena immaginata di **aggressività**, in confronto ad una scena neutra (Pietrini et al 2000)



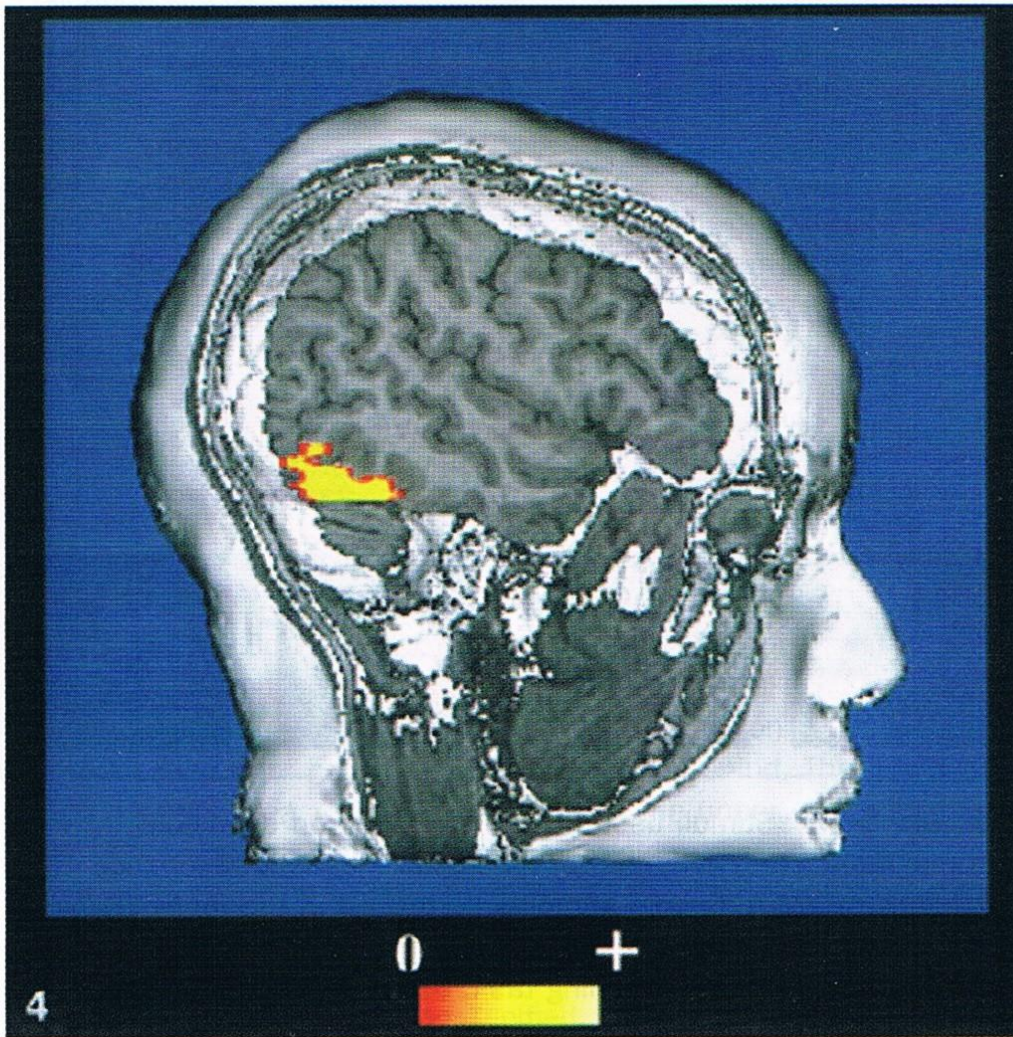
Neuroni-specchio e imitazione

(Buccino 2004)



Identificazione di uno stimolo visivo
WHAT ?

La sua localizzazione nello spazio
WHERE ?

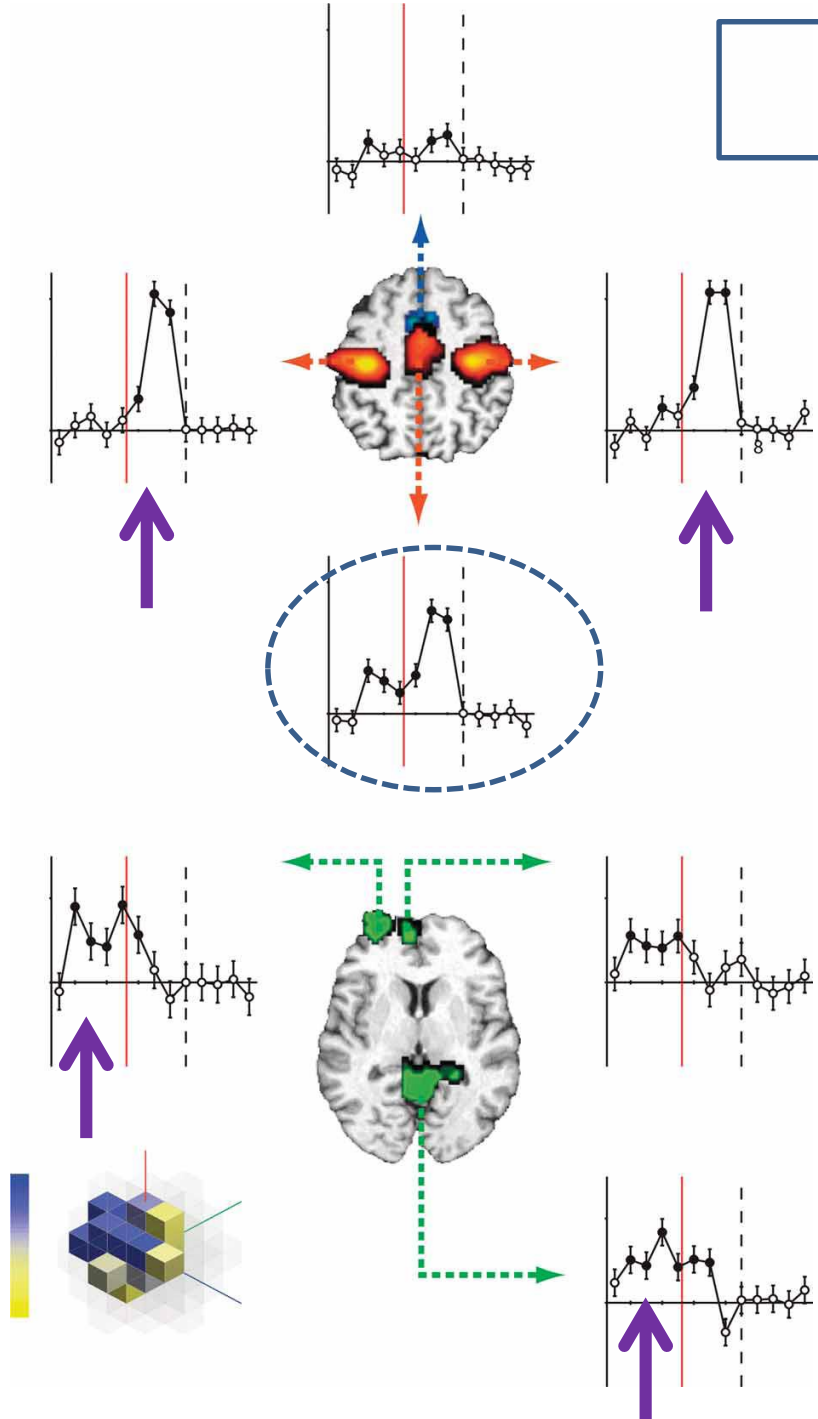


fMRI

Riconoscimento di
facce

STUDI di FUNZIONE

(Libet et al 1983, 2004)
(Soon et al 2008 Nature)



La CONSAPEVOLEZZA dell'intenzione di agire ed il successivo MOVIMENTO sono preceduti da un «**potenziale di prontezza motoria**». Questo precede di 350 millisecondi un'azione spontanea e di 800 millisecondi un'azione pianificata.

**una rete neuronale incomincia a
preparare una decisione , prima che
questa diventi consapevole**

quindi,

**.....le decisioni «libere» sono
determinate da un'attività
cerebrale precedente**

....sembra che

- ...il processo volitivo prenda avvio inconsciamente...
-le INTENZIONI siano causalmente inefficaci...
- ... la PARTENZA di un'azione «volontaria» preceda l'intenzione...
....che fine ha fatto il **libero arbitrio** ?

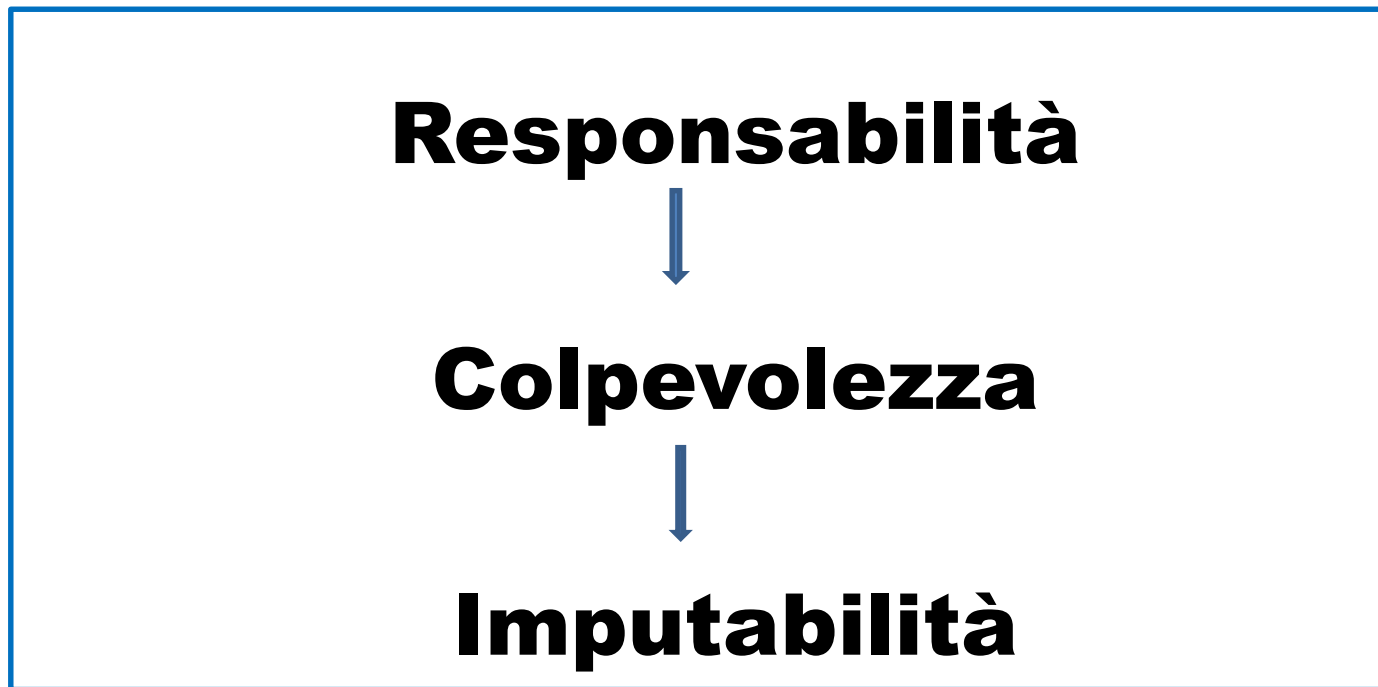
Rapporto tra Mente e Cervello

Cerebralismo o mentalismo ?

Determinismo o libertà?

*..... libero arbitrio, responsabilità, morale,
uguaglianza, empatia*

Connessione tra volontà e comportamento =



La facoltà di autodeterminazione è alla base degli istituti giuridici

La filosofia ed il rapporto mente/cervello

Rapporto tra **categorie** e forme
tra **essenza** e **realtà**

- Platone, Agostino: **forma ante rem**
- Aristotele : **forma in re**
- Galileo : **forma post rem**
- Cartesio : dualismo tra mente e corpo, **res cogitans-res extensa**
- Kant: *fenomeno e noumeno*

SPINOZA

«La mente è immanente al corpo»

« Se una pietra che rotola potesse pensare, penserebbe di voler rotolare »

«L'umana libertà consiste che gli uomini sono consapevoli del loro istinto, e ignari delle cause da cui sono determinati»

Pensiero religioso

predestinazione/libero arbitrio

- Cattolicesimo: peccato originale, valore delle «opere»
- Lutero: «De servo arbitrio»

DANTE : il libero arbitrio

**«Lo cielo i vostri movimenti inizia;
non dico tutti, ma, posto ch'i 'l dice,
lume v'è dato a bene e malizia,
e libero voler;»** (Purgatorio XVI, 73)

«libero, dritto e sano è tuo arbitrio»
(Purgatorio XVII, 140)

DANTE

***«Natura generata il suo cammino
simil farebbe sempre a' generanti,
se non vincesse il provveder divino»***

(Paradiso VIII 133)

(...la provvidenza modifica la natura)

.... ma..

DANTE

«Frate,
lo mondo è cieco e tu vien ben da lui.

Voi che vivete ogne cagion recate
pur suso al cielo, pur se come tutto
movesse seco di necessitate.

***Se così fosse, in voi fora distrutto
libero arbitrio, e non fora giustizia
per ben letizia, e per male aver lutto»***

(Purgatorio XVI 70-72)

(legame tra libero arbitrio e istituti giuridici)

Il cervello e la sua struttura controllano i processi mentali

I processi mentali, sia come eventi esterni percepiti, sia come elaborazione interna, controllano l'architettura funzionale del cervello

(Roger Sperry)

**«Biology gives you a brain.
Life turns it into a mind»**

(J.Eugenides)

2 -- Neurologia vs Psichiatria ?

Neurology is psychiatry—and vice versa

Adam Zeman

To cite: Zeman A. *Pract
Neurol* 2014;14:136–144.

Mente/cervello.

Interpretazione della malattia mentale

- Egiziani: *coscienza nel cuore* (papiro di Smith)
- Greci (Ippocrate, Galeno): *malattia mentale è malattia del corpo*
- Medioevo: *regressione del pensiero positivo*
- Avicenna (Afganistan, 1000 d.c.) «*il canone della medicina*»
- Rinascimento (Paracelso): *cause chimico-naturali, anche a partenza dal demonio*

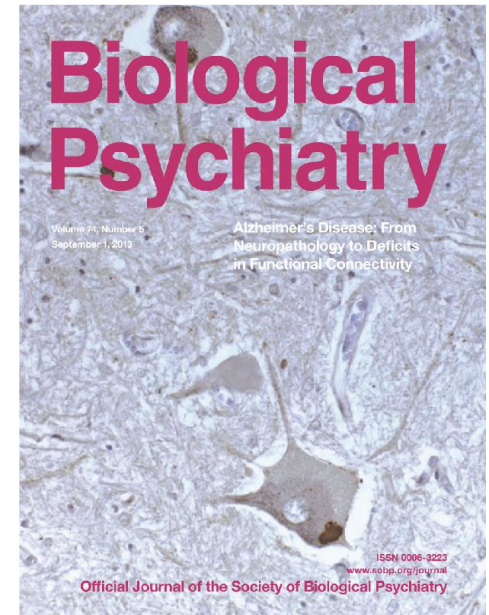
Mente/cervello.

Interpretazione della malattia mentale

- 1600, Thomas Willis, fondatore della Neurologia: nome, *studi anatomici, i riflessi, ...*
- Illuminismo: *origini «psicogena»* (inizio delle scienze sociali), o *«somatica»* (Morgagni)
- Romanticismo: *causa morale, malattia dell'anima, antiriduzionismo*

Novecento

psicofarmaci e psichiatria biologica
...ma...



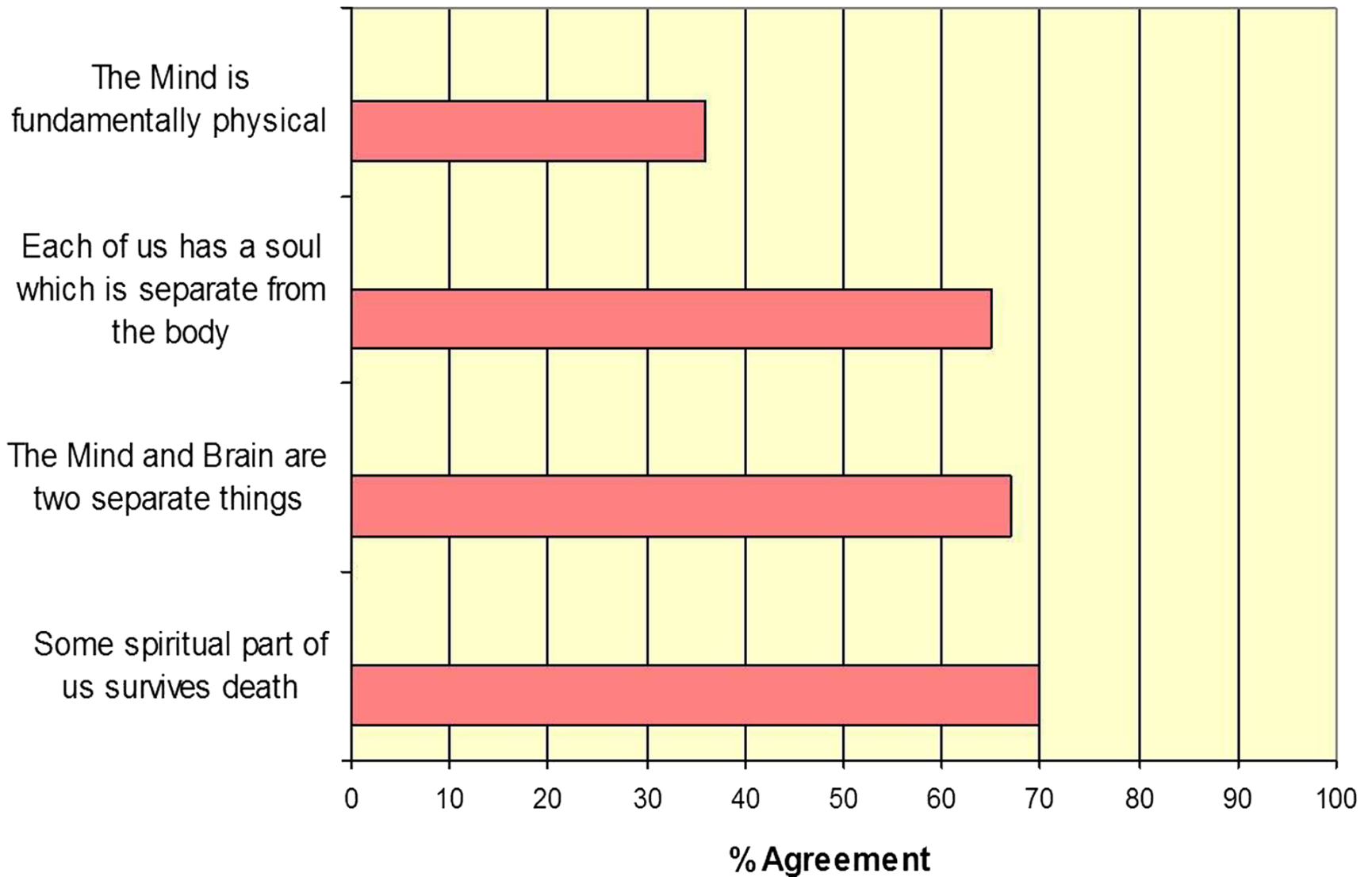
Splitting della neurologia dalla psichiatria

Freud

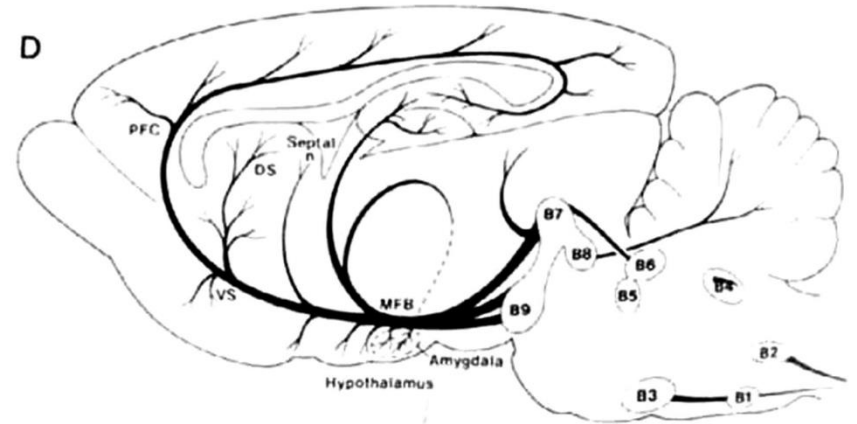
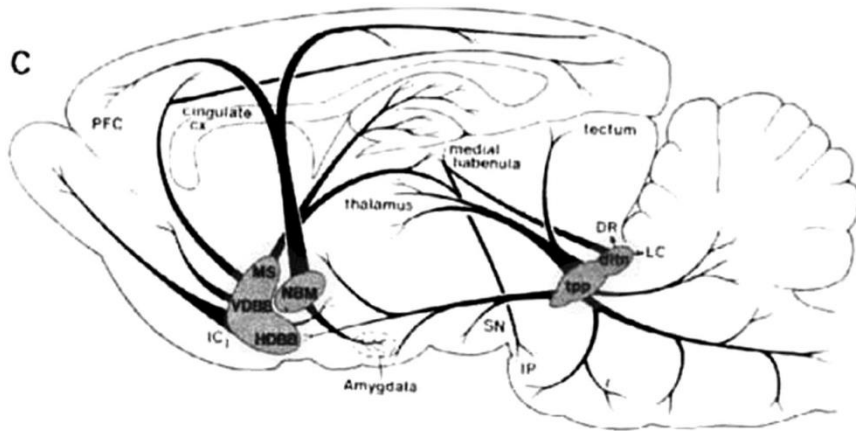
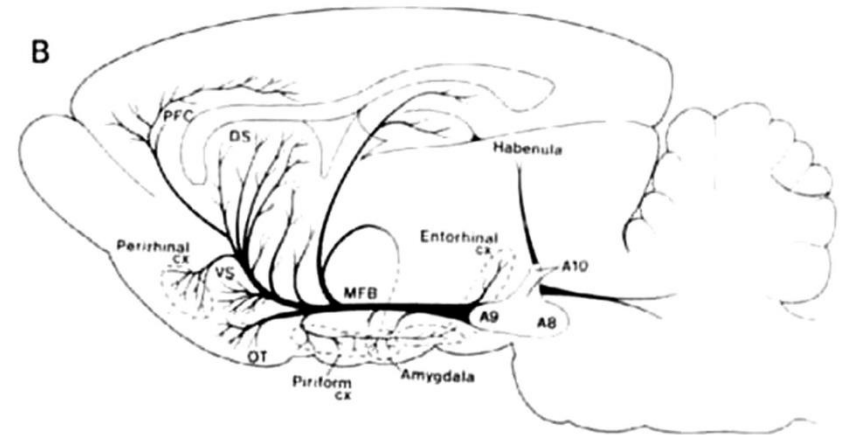
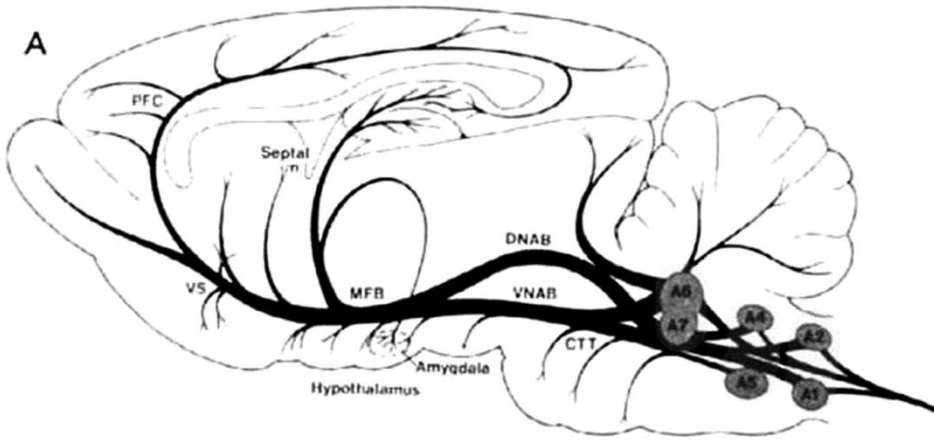
Grandi Regimi (malato mentale da eliminare)

Antipsichiatria di Laing e Szasz  *F.Basaglia*

Mind-Brain beliefs - % agreement with statement (n=250 students)



(da Demertzi et al 2009)



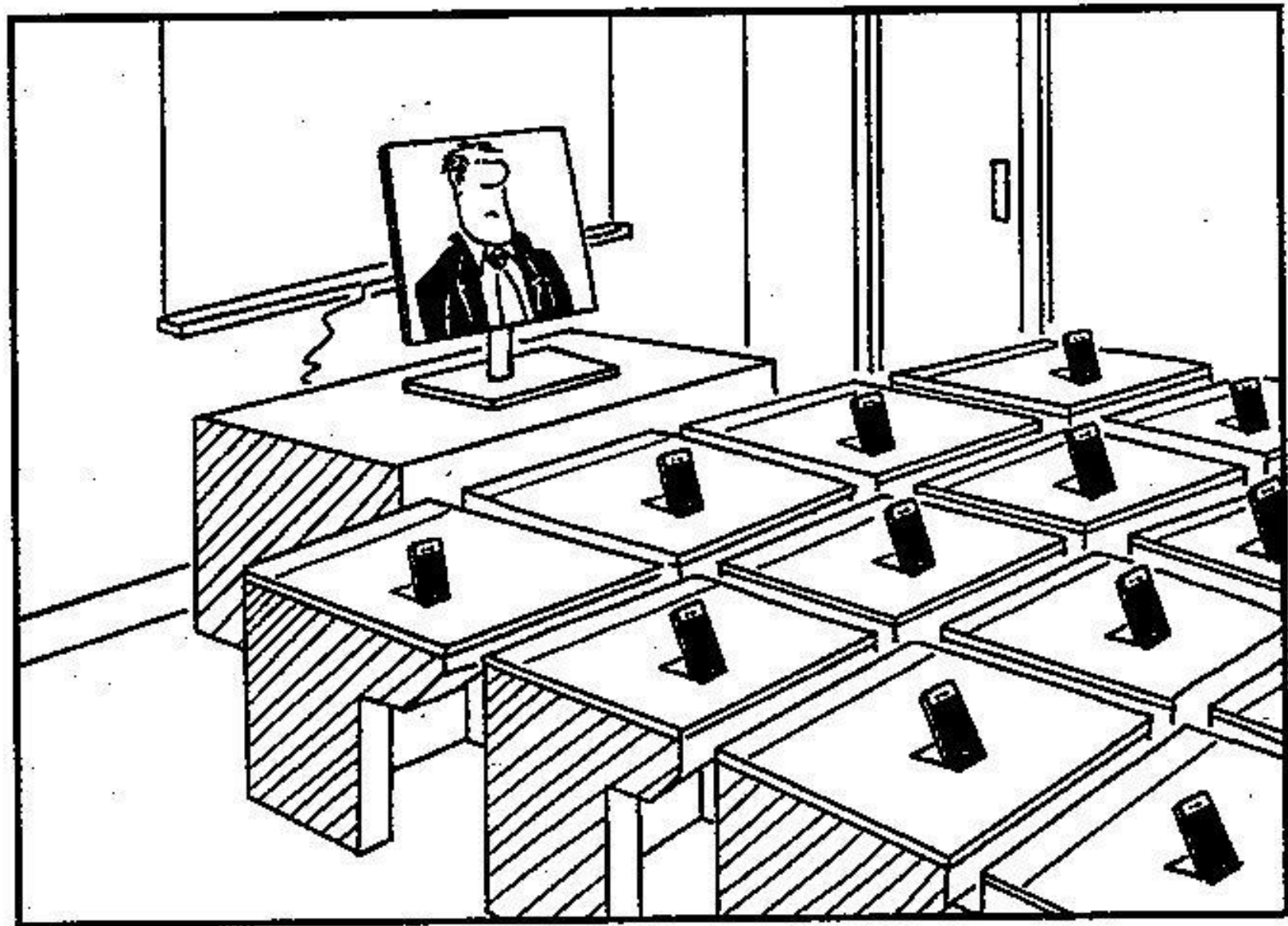
Sovrapposizione tra le reti del SRA ed il sistema regolatore delle motivazioni e del tono dell'umore.

3 - I nostri ultimi 40 anni

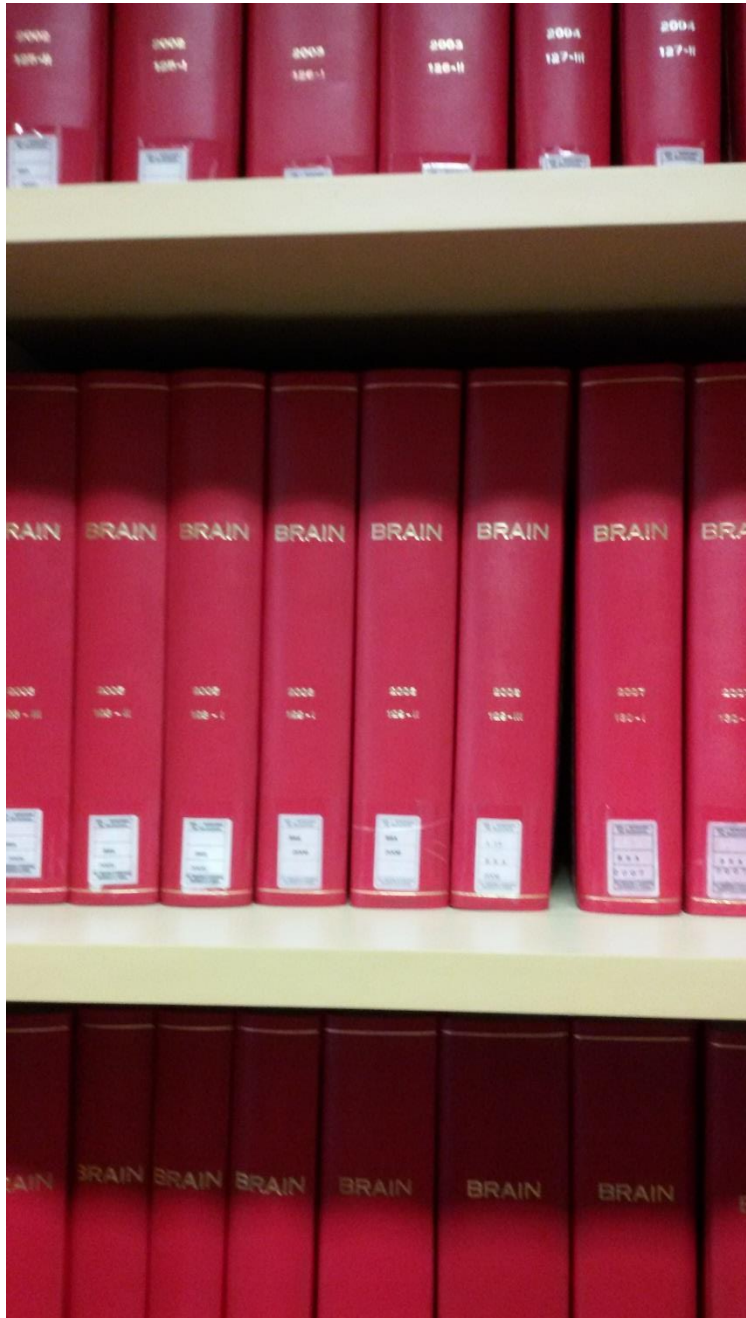
dalla **«eminence based neurology»**

alla **«evidence based neurology »**

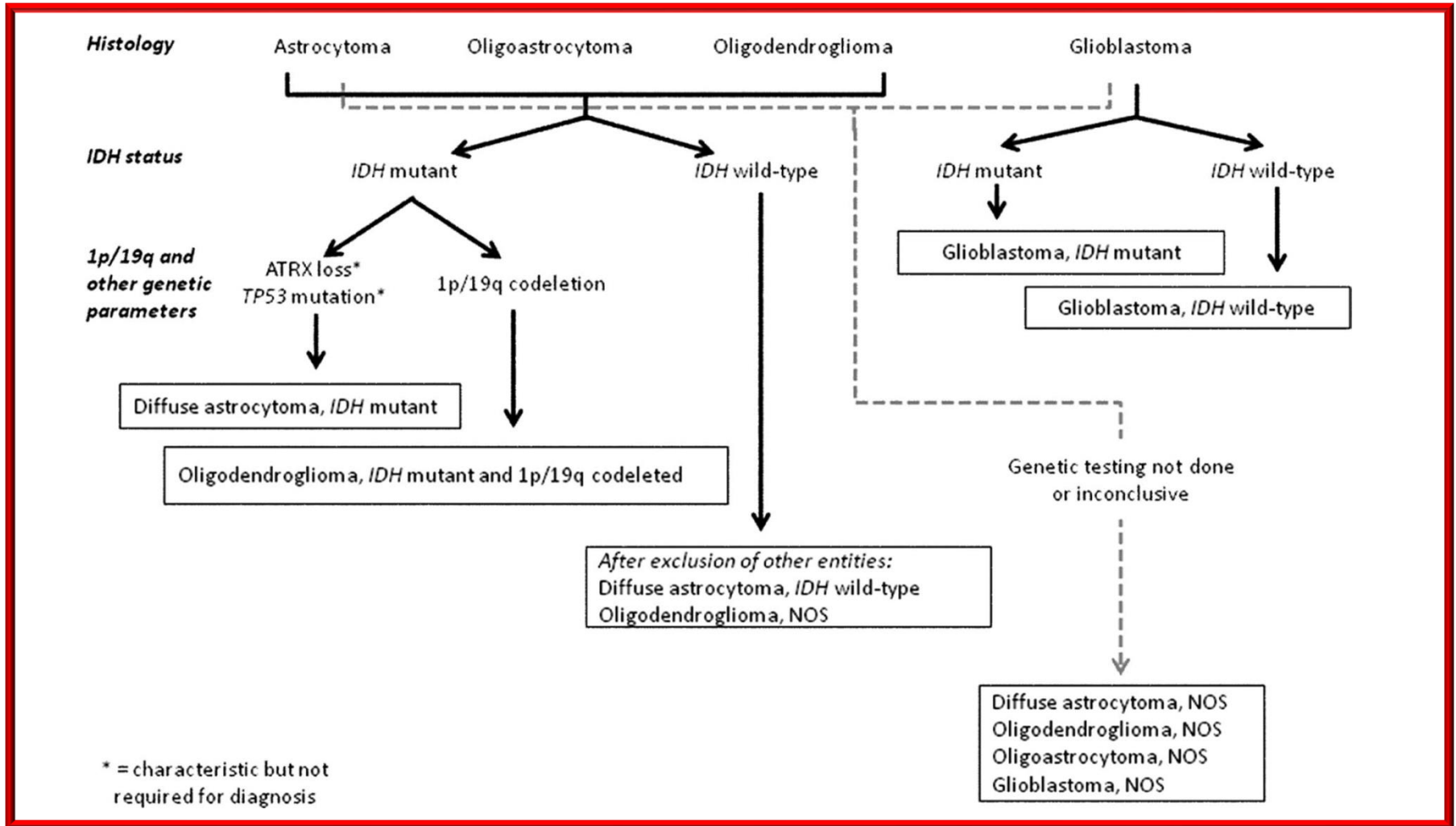








The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary



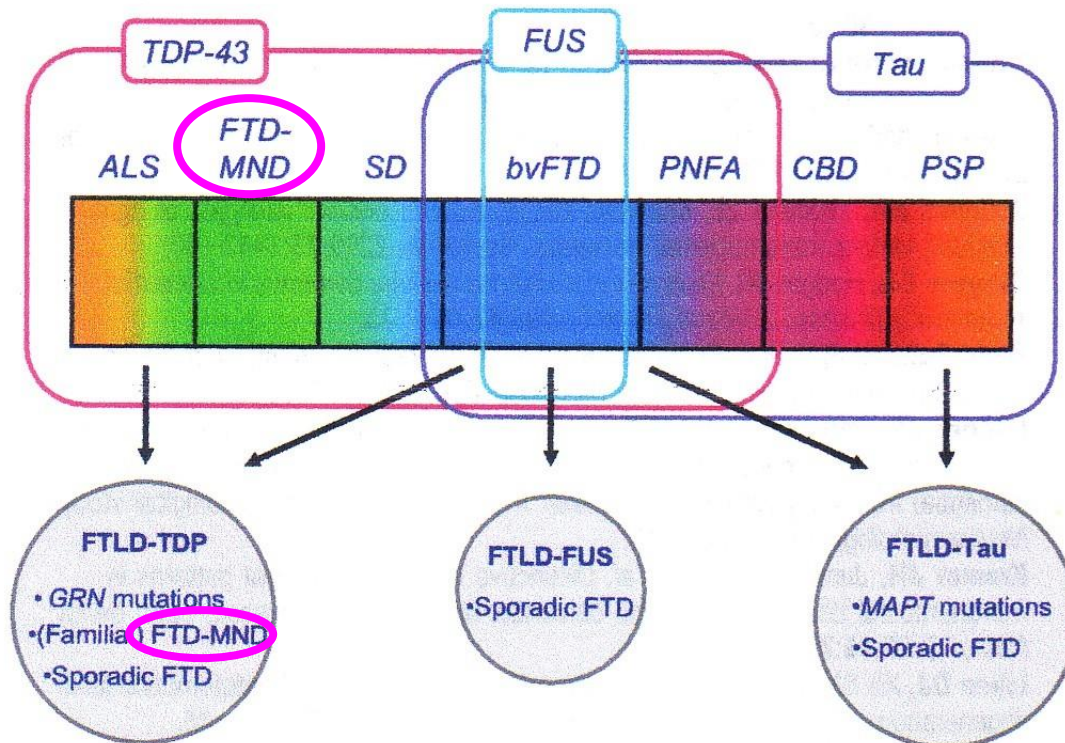
MEDULLOBLASTOMA

Genetic profile	Histology	Prognosis
Medulloblastoma, WNT-activated	Classic	Low-risk tumour; classic morphology found in almost all WNT-activated tumours
	Large cell / anaplastic (very rare)	Tumour of uncertain clinicopathological significance
Medulloblastoma, SHH-activated, <i>TP53</i> -mutant	Classic	Uncommon high-risk tumour
	Large cell / anaplastic Desmoplastic / nodular (very rare)	High-risk tumour; prevalent in children aged 7–17 years Tumour of uncertain clinicopathological significance
Medulloblastoma, SHH-activated, <i>TP53</i> -wildtype	Classic	Standard-risk tumour
	Large cell / anaplastic	Tumour of uncertain clinicopathological significance
	Desmoplastic / nodular	Low-risk tumour in infants; prevalent in infants and adults
	Extensive nodularity	Low-risk tumour of infancy
Medulloblastoma, non-WNT/non-SHH, group 3	Classic	Standard-risk tumour
	Large cell / anaplastic	High-risk tumour
Medulloblastoma, non-WNT/non-SHH, group 4	Classic	Standard-risk tumour; classic morphology found in almost all group 4 tumours
	Large cell / anaplastic (rare)	Tumour of uncertain clinicopathological significance

continuum ?

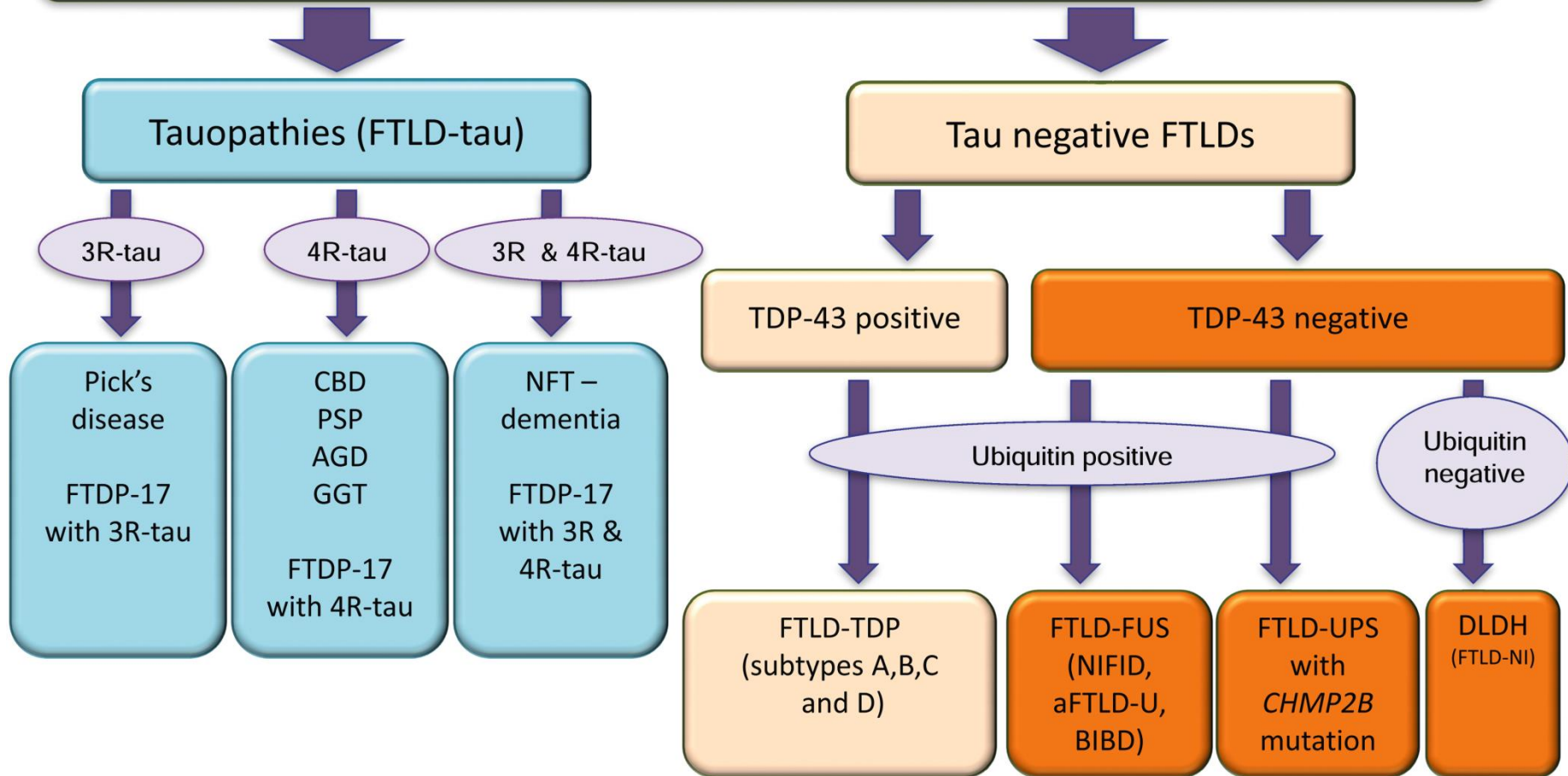
SLA : non è **una** malattia

FTD : non è **una** malattia

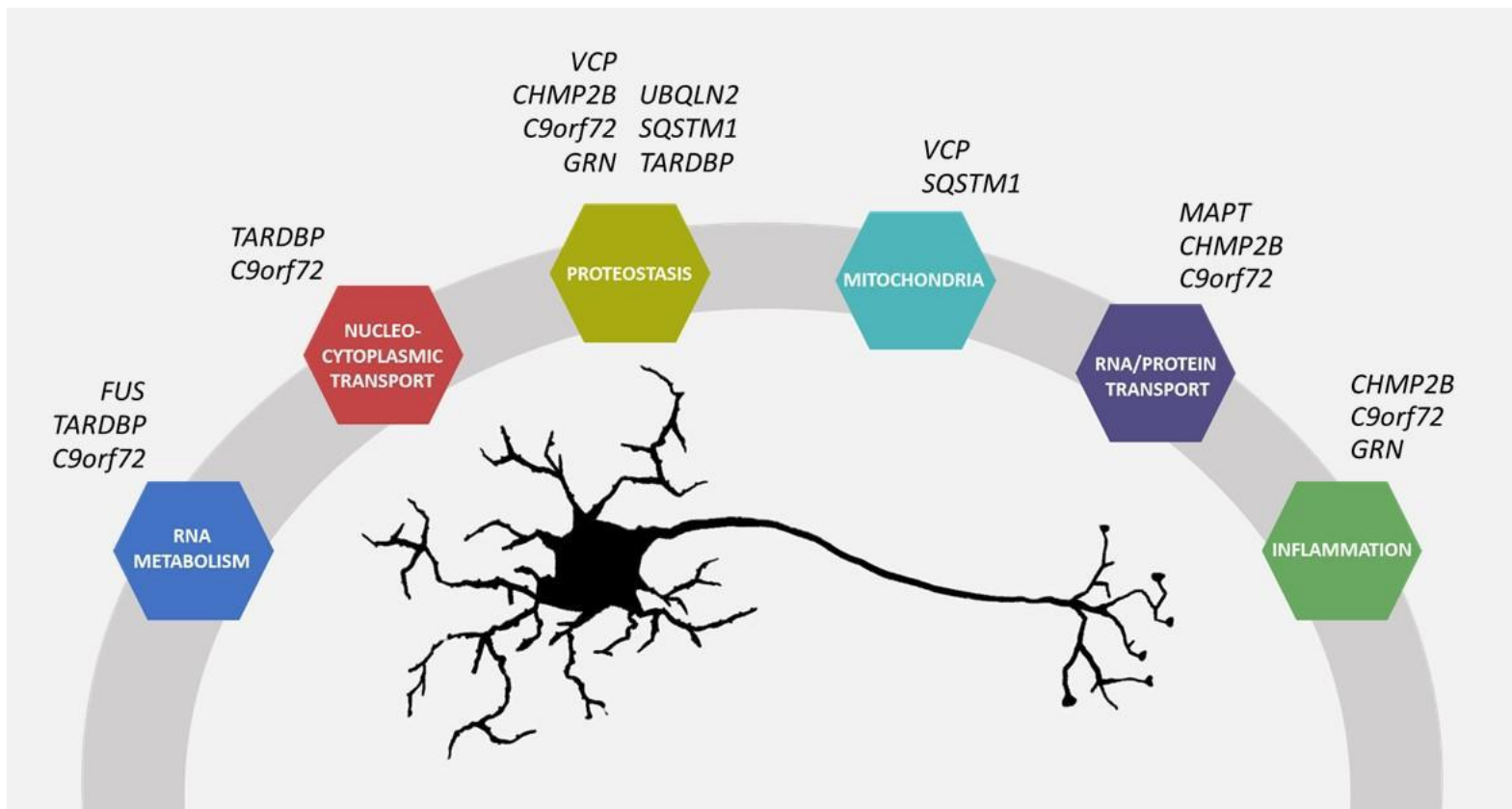


(Seelar et al 2011)

Pathological classification of FTLDs



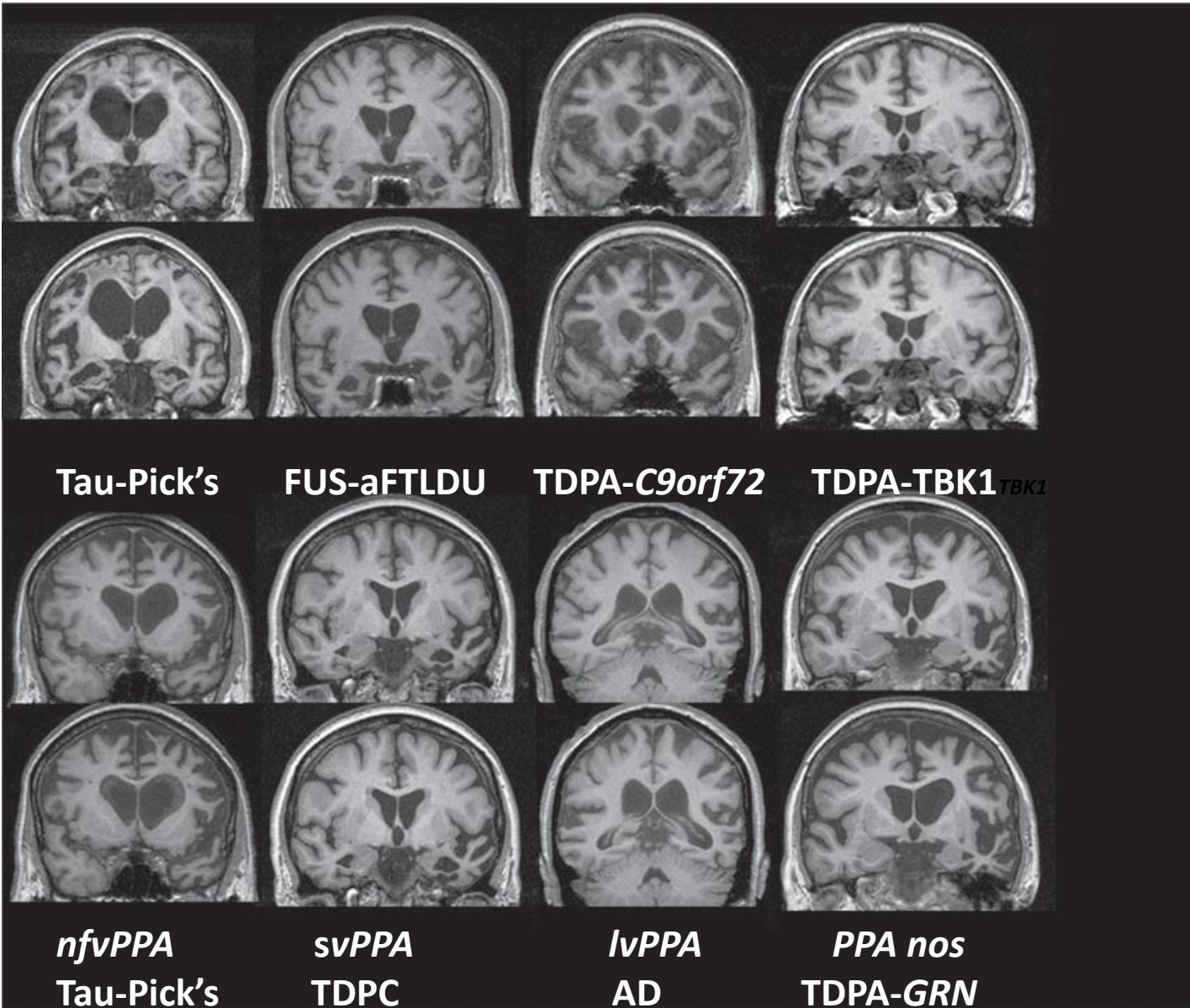
Neuropathology and Applied Neurobiology
(2015), 41, 858–881 *Lashley et al.*



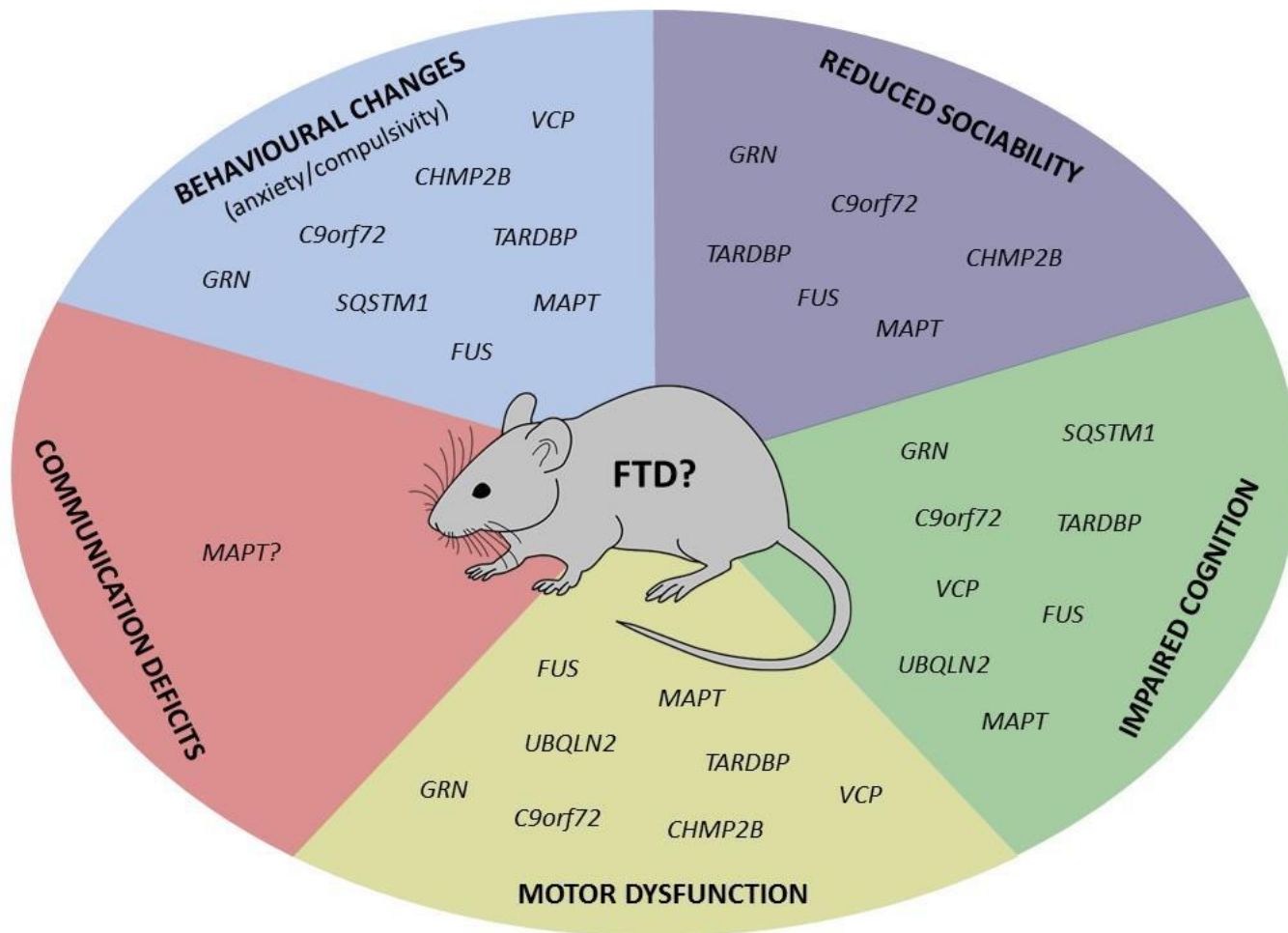
FTLD

D. A. Solomon, J.C. Mitchell, M.-T. Salcher-Konrad, C.A. Vance, S. Mizielinska (2019) *Neuropathology and Applied Neurobiology* 45, 58–80

Review: Modelling the pathology and behaviour of frontotemporal dementia



R. Convery, S. Mead, J. D Rohrer (2019) *Neuropathology and Applied Neurobiology* 45, 6–18
 Clinical, genetic and neuroimaging features of frontotemporal dementia



D. A. Solomon, J.C. Mitchell, M.-T. Salcher-Konrad, C.A. Vance, S. Mizielinska (2019) *Neuropathology and Applied Neurobiology* 45, 58–80

Review: Modelling the pathology and behaviour of frontotemporal dementia

TDP-43 pathology in AD

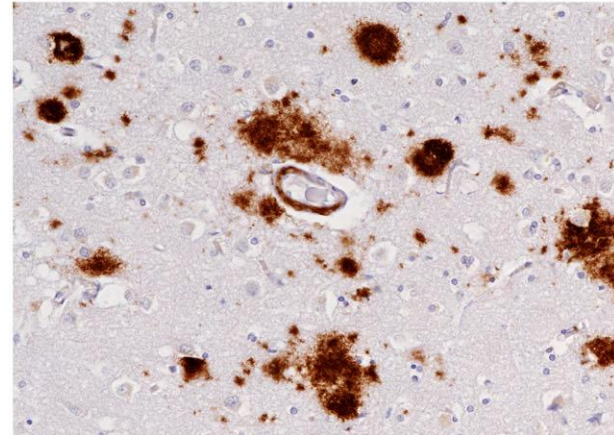
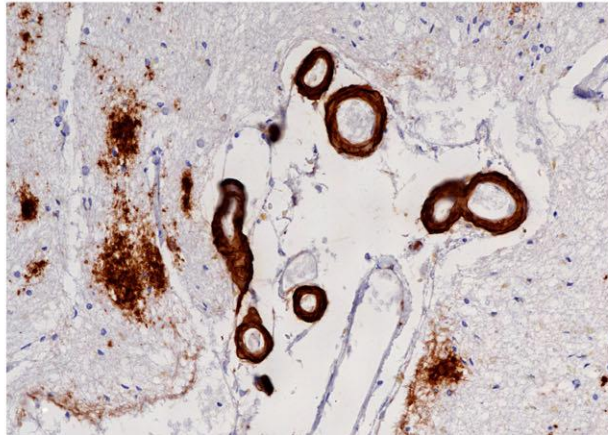
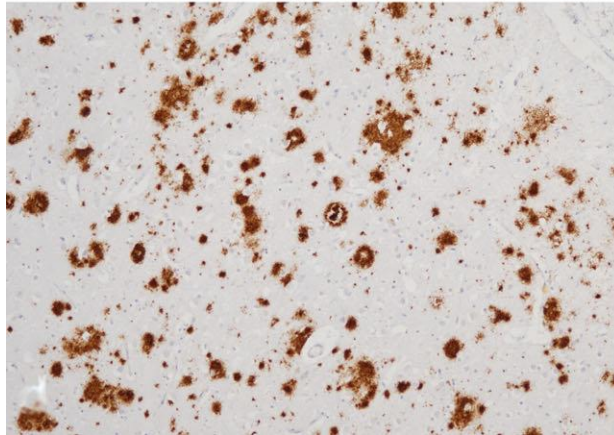
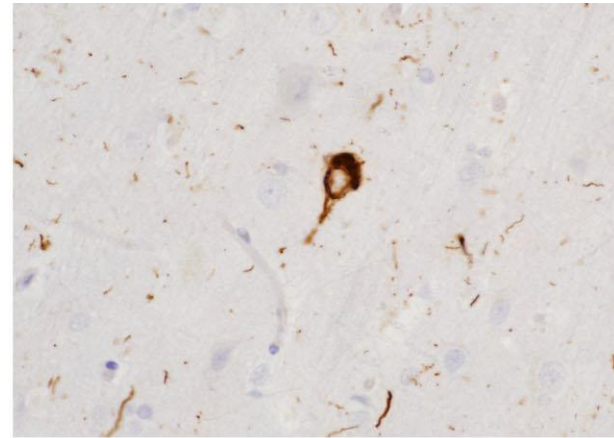
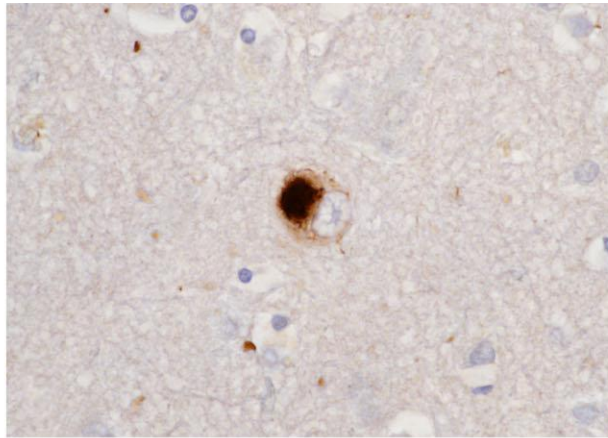
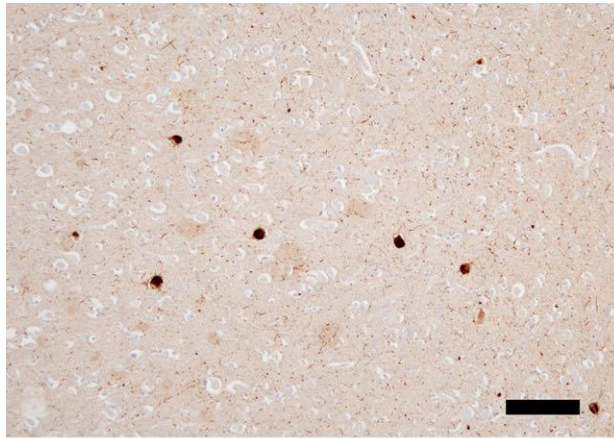
Stage 1	Stage 2	Stage 3	Stage 4	Stage 5	Stage 6
<ul style="list-style-type: none">• Amygdala	<ul style="list-style-type: none">• Entorhinal• Subiculum	<ul style="list-style-type: none">• Dentate• OTC	<ul style="list-style-type: none">• Insula• Ventral striatum• Basal forebrain• Inferior temporal	<ul style="list-style-type: none">• Substantia nigra• Inferior olive• Midbrain tectum	<ul style="list-style-type: none">• Basal ganglia• Middle frontal

Fig. 5 Diagram illustrating the TDP-43 in Alzheimer's disease stage progression

La diffusione è simile a quella della TAU secondo Braak !

Stage 6: è una FTLD con AD ?

(Josephs et al 2016)



**D. Hansen, H. Ling, T. Lashley, J. L. Holton and T. T. Warner (2019) Neuropathology and Applied Neurobiology
Clinical, neuropathological and genetic features of Lewy body dementias**





"Best example in a life"
why we need friends?

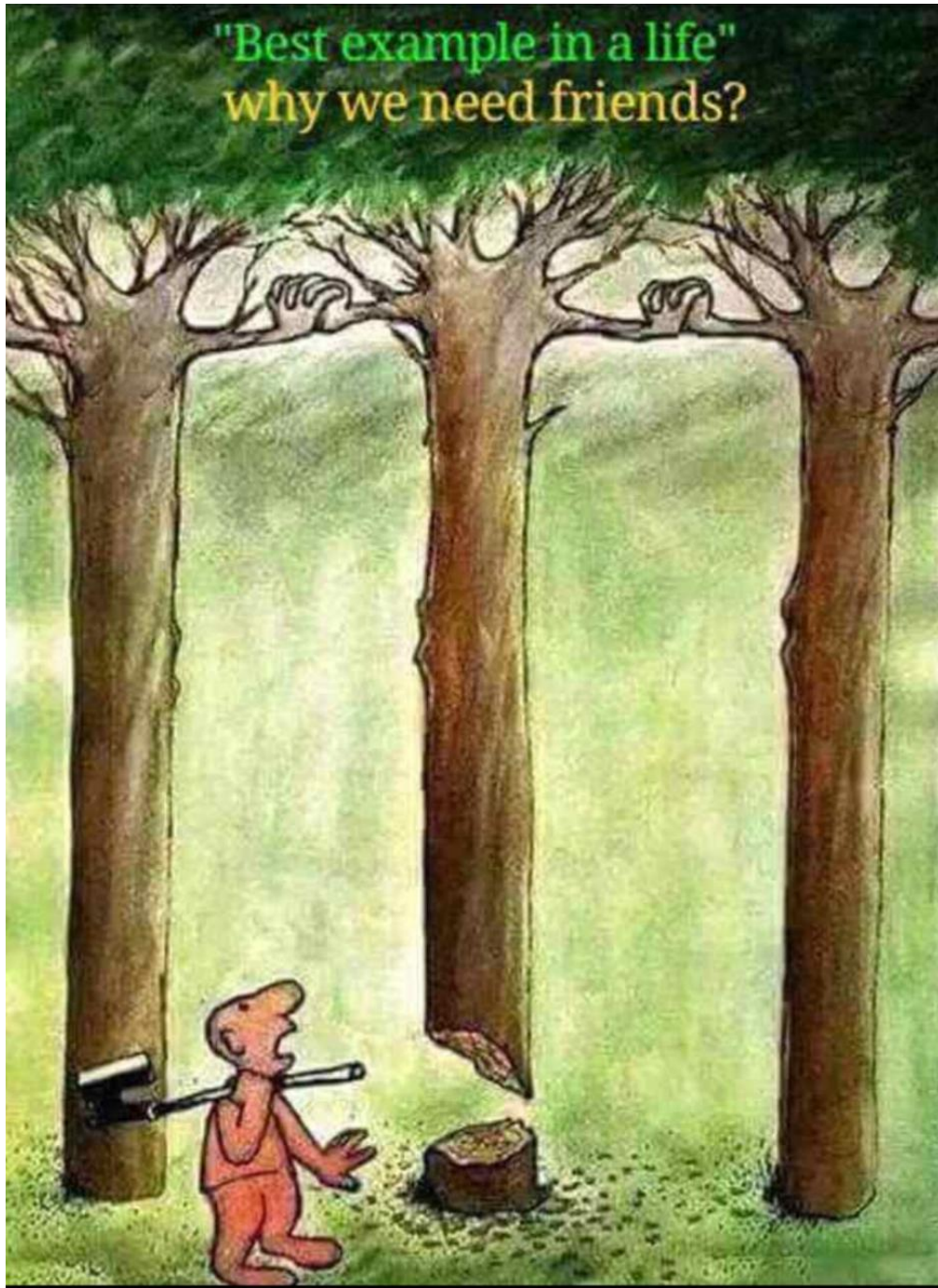












Figure 1. Representative mixed neuropathology of Lewy body dementia. Histology images demonstrate neuropathological findings of the PDD case. a-Synuclein immunohistochemistry demonstrating (a) Lewy bodies in the cingulate gyrus and (b) a Lewy body in the frontal cortex. (c) AT8 immunohistochemistry demonstrating neurofibrillary tangles and neuropil thread pathology in the frontal cortex. Ab immunohistochemistry in the frontal lobe is demonstrating (d) amyloid b plaques, (e) leptomeningeal cerebral amyloid angiopathy and (f) parenchymal cerebral amyloid angiopathy. The scale bar in (a) represents 120 μm in (a) and (d); 60 μm in (e) and (f); 30 μm in (c) and 20 μm in (b).

© 2019 Neuropathology and Applied Neurobiology (2019) D. Hansen, H. Ling, T. Lashley, J. L. Holton and T. T. Warner (2019) Neuropathology and Applied Neurobiology

Clinical, neuropathological and genetic features of Lewy body dementias