

# V Congresso nazionale SIONG

28 - 30 APRILE 2026

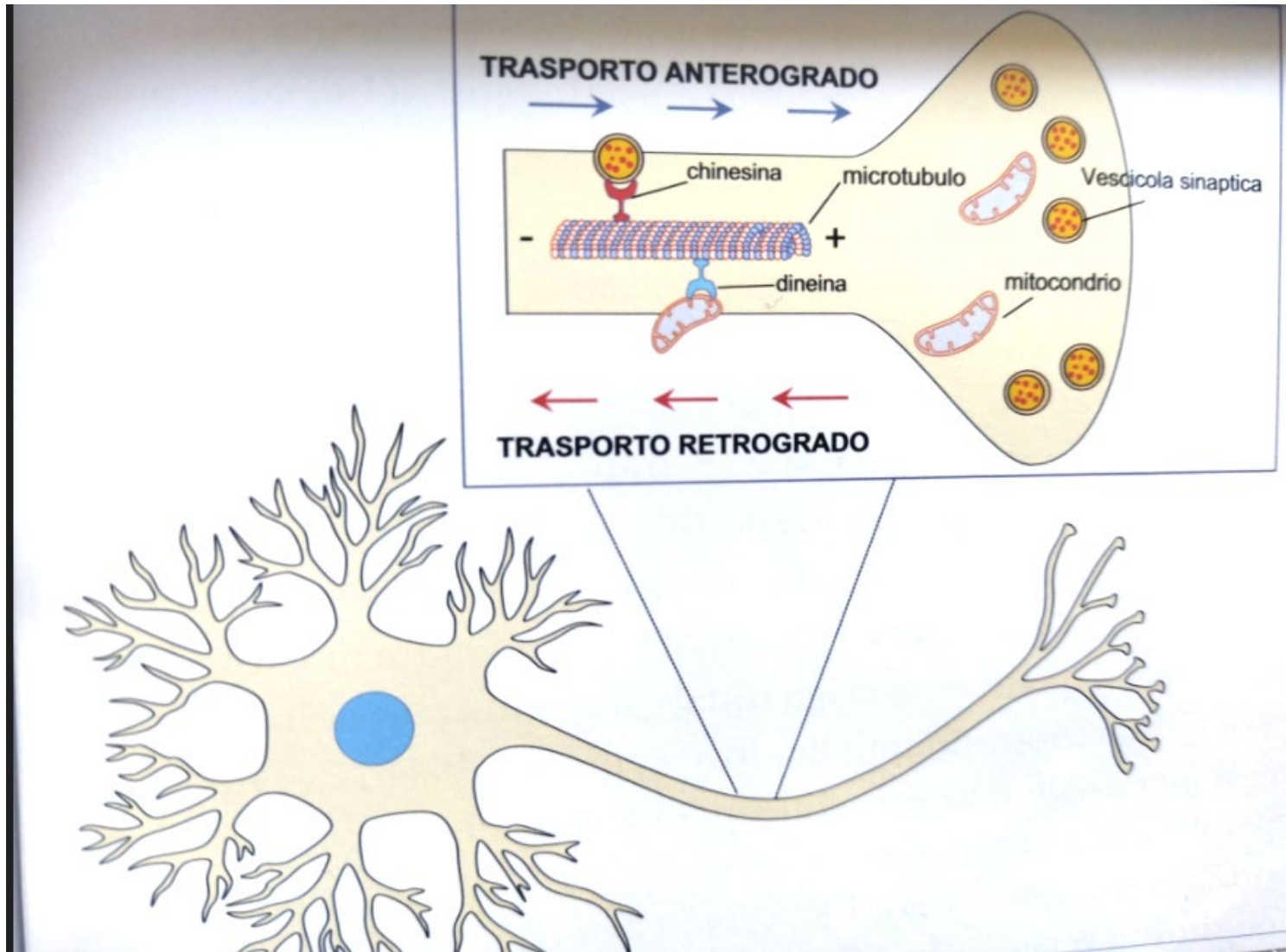
**La malattia dei piccoli vasi encefalici ed  
i disturbi della connettività neuronale**

*Dott. Domenico Gambatesa*

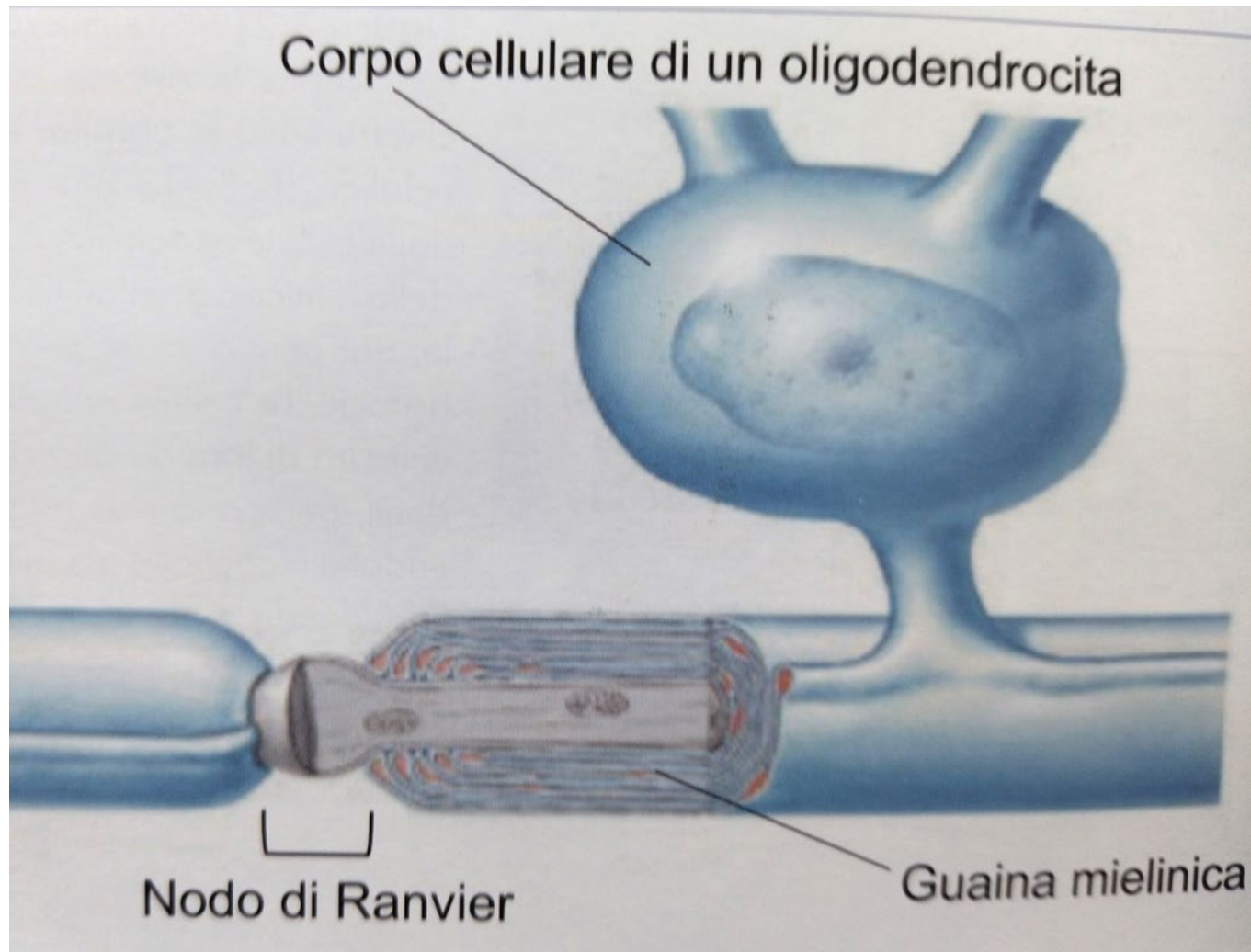
# Cenni di neurofisiologia

- a. La comunicazione o connettività neuronale è una delle funzioni più complesse del S.N.C., consentita dalla perfetta integrazione tra neurone e glia
- b. Il trasporto assonale e le sinapsi sono le componenti basilari della connettività neuronale
- c. L'invecchiamento, specie se accelerato, compromette e danneggia questa complessa funzione
- d. Preservare la plasticità neuronale e la ridondanza permette di contrastare il danno subito dalla connettività neuronale

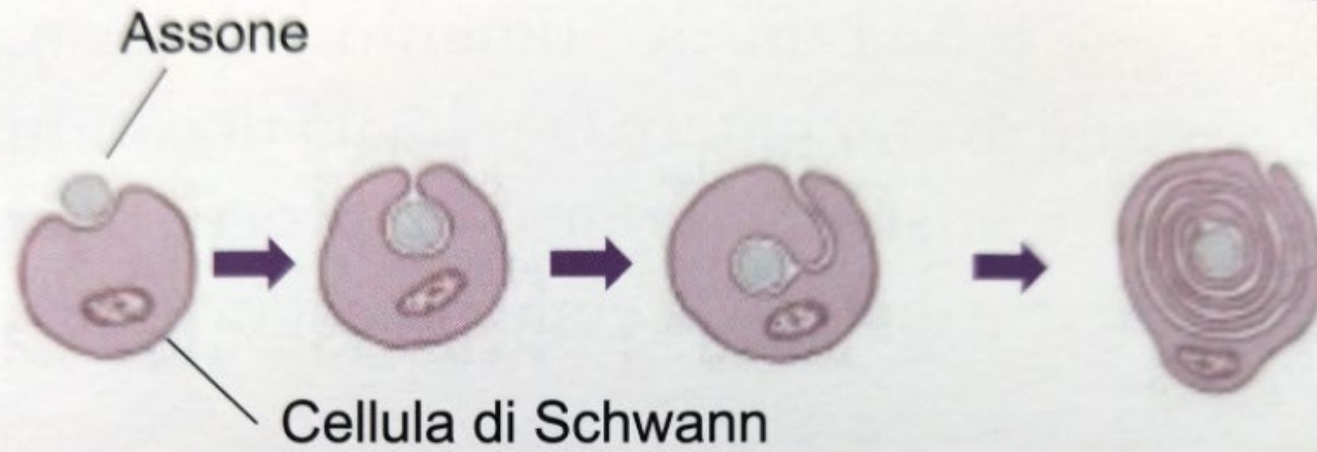
# Il trasporto assonale



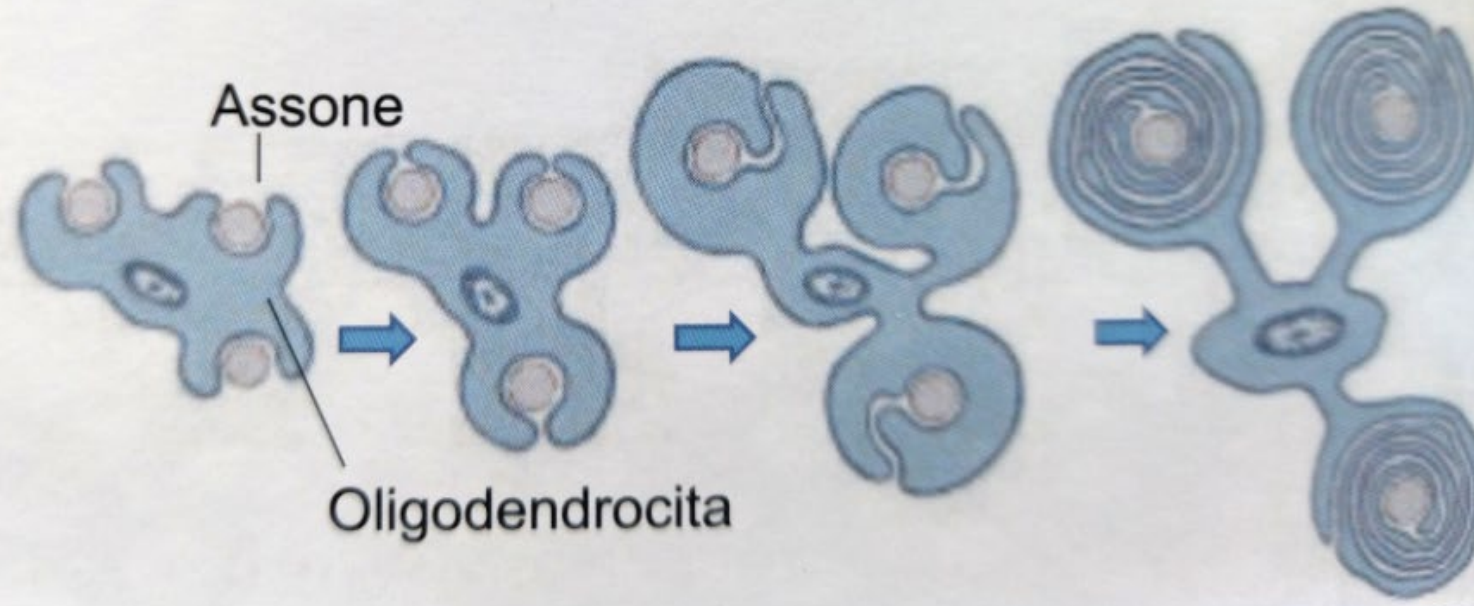
# La guaina mielinica



**SNP**



**SNC**



# Neuro-plasticità

Complessa risposta neuronale a stimoli stressogeni con risposte epigenetiche anaboliche e proteosintetiche, attiva durante tutto il percorso della vita. Viene compromessa sia da invecchiamento accelerato che avanzato. Comporta:

- a) Nuove arborizzazioni dendritiche
- b) Consolidamento delle connessioni sinaptiche in associazione agli astrociti
- c) Sprouting assonale (nuove ramificazioni con ampliamento ex novo sinaptico)
- d) Trofismo neuronale ottimizzato con aumento del BDNF ed altre neurotrofie.

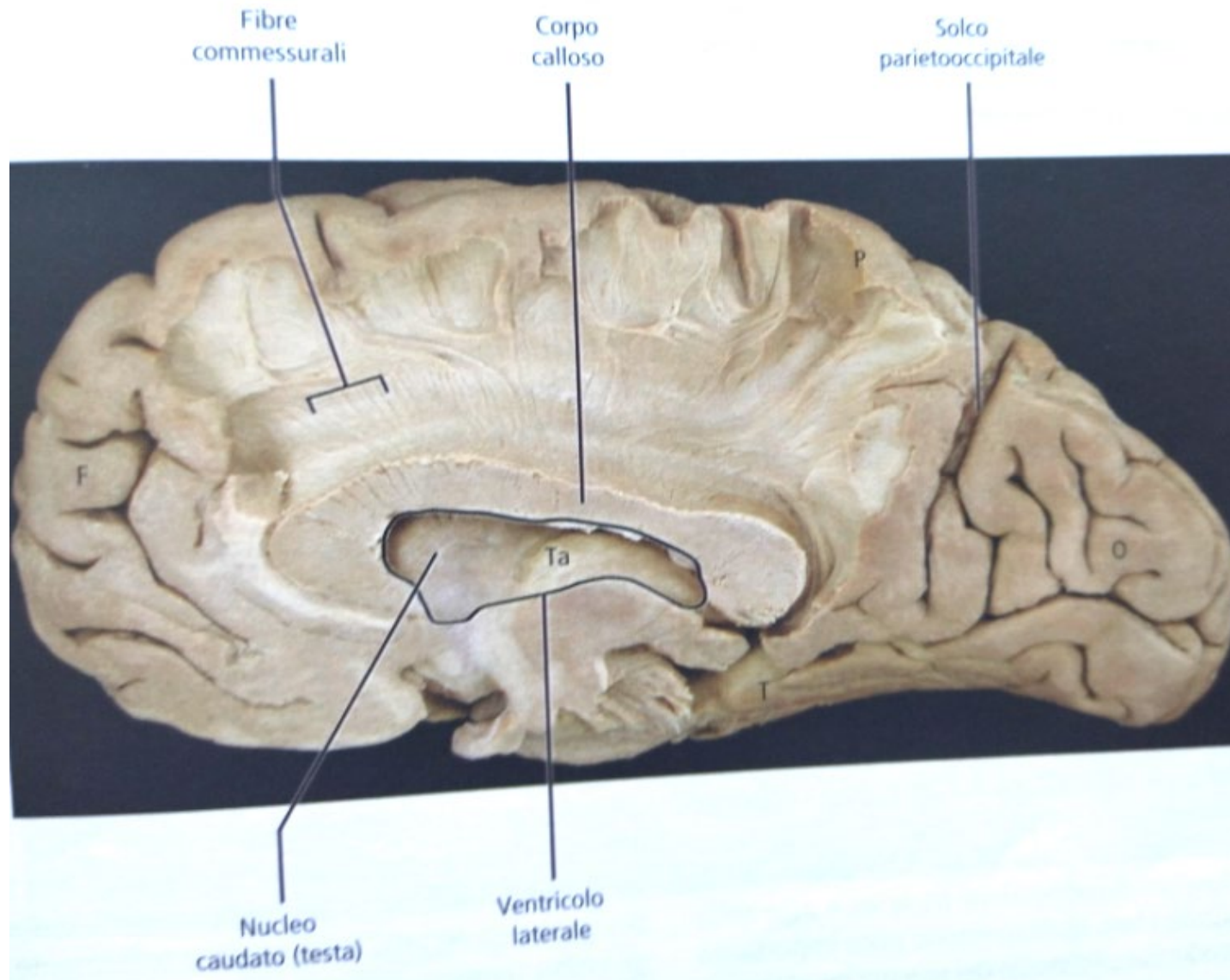
# Ridondanza

Ricchezza di vie di comunicazione neuronale intra ed inter-emisferiche in quiescenza.

Permette, se non compromessa, l'attivazione di circuiti con funzioni vicarie e l'assunzione di attività neuronali suppletive in caso di danno del circuito primario

Le alterazioni della mielinizzazione assonale e la perdita neuronale ne compromettono la struttura.

# La sostanza bianca encefalica

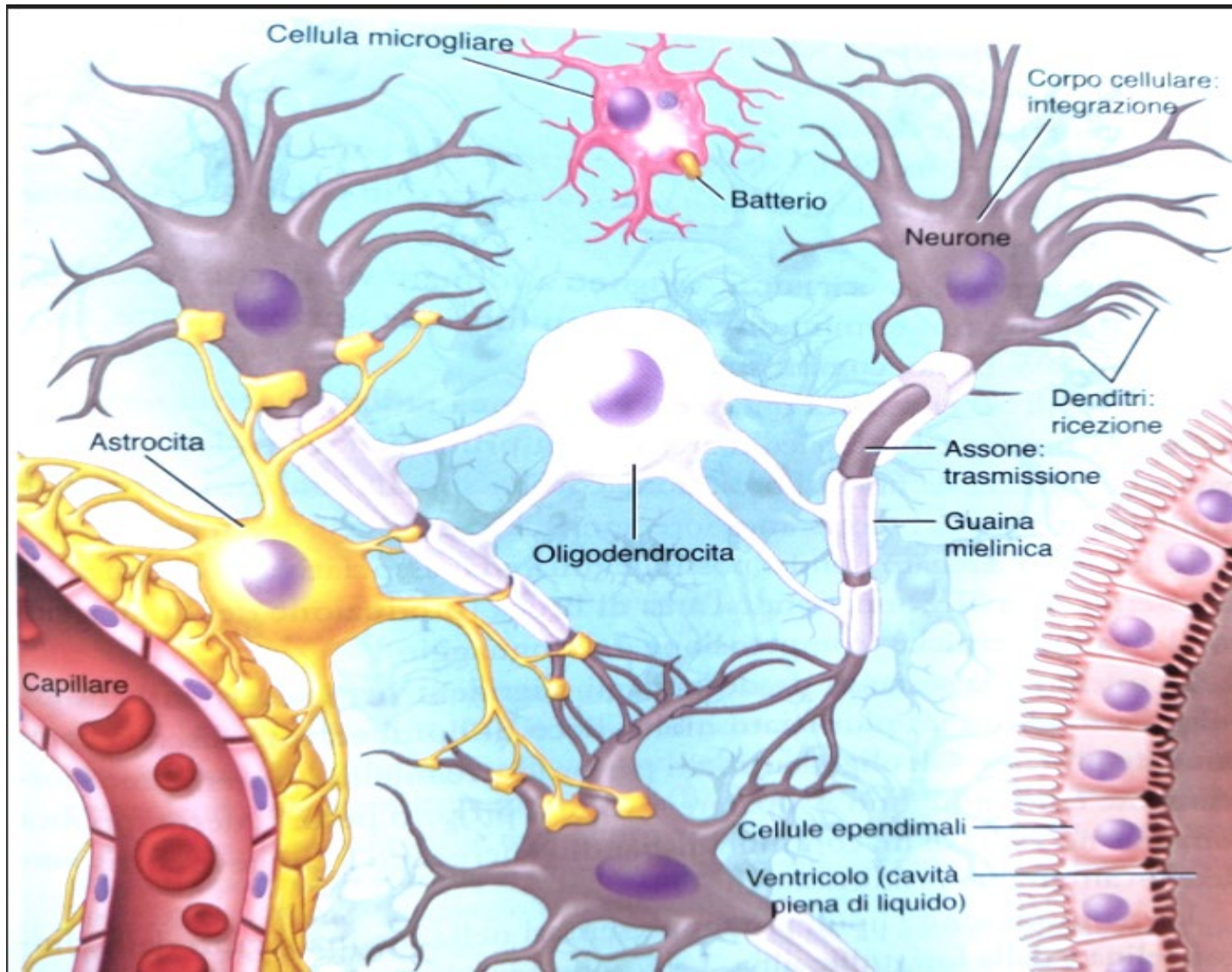


# Linee cellulari della S.B.

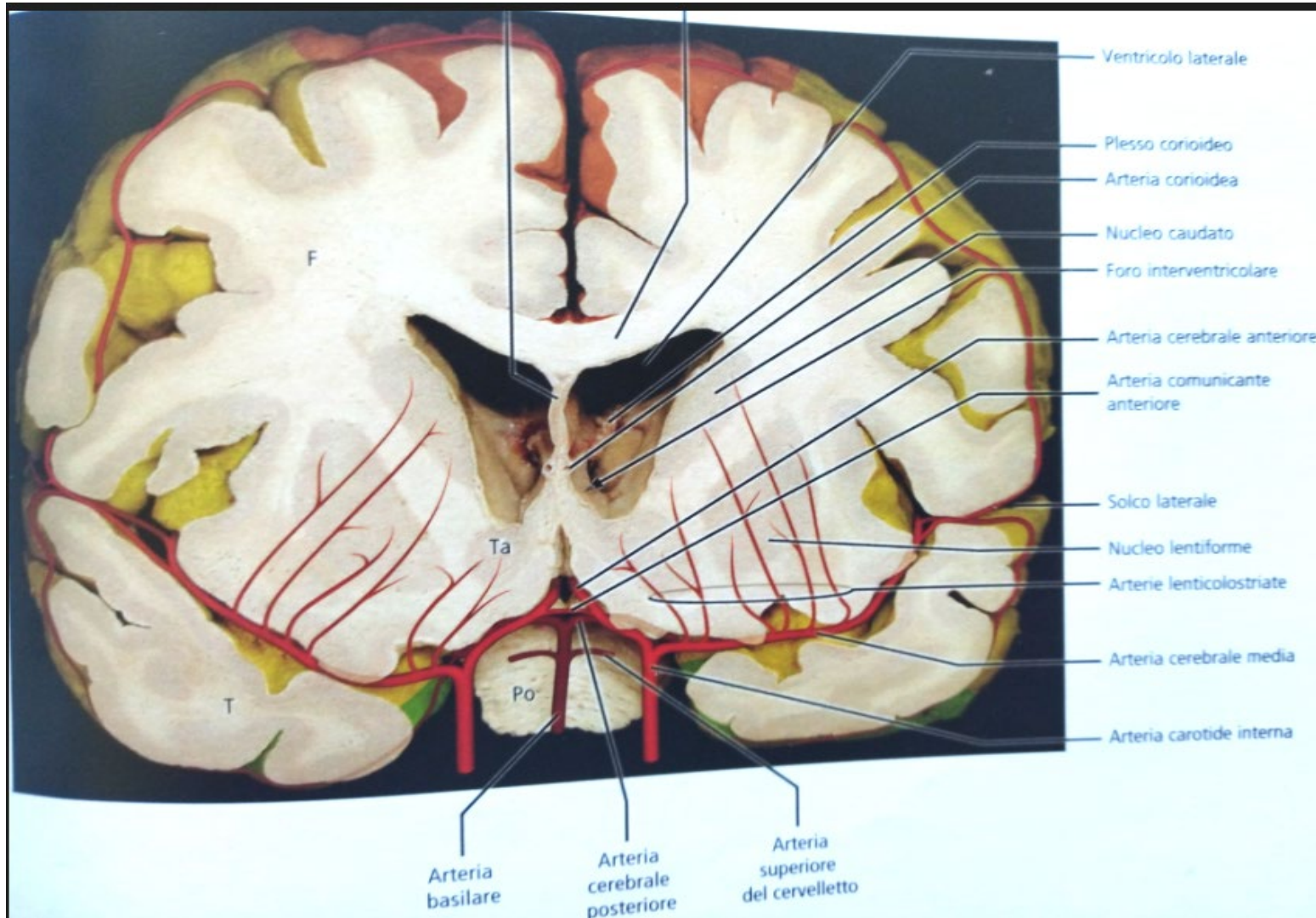
- ❖ OLIGODENDROCITA
- ❖ ASTROCITA
- ❖ CELLULA EPENDIMALE
- ❖ MICROGLIA: M1 - M2

L'oligodendrocita è la cellula della glia più sensibile all'ipossia, seguita dall'astrocita e dalla cellula ependimale. La microglia è relativamente resistente all'ipossia.

# Linee cellulari della S.B.



# Vascolarità della S.B.



## Vascolarità della S.B.

A.C.M.

A.Lenticolostriate  
laterali e mediali

A.C.A.

A.Ricorrente  
di Heubner

A.C.I.  
intracranica

Rami  
perforanti

A.Comunicante  
posteriore

A.Talamo -  
tuberali

## Arterie di piccolo calibro

- a. Diametro  $\leq 5\text{mm}$
- b. Termino-terminali
- c. Predisposte a steno-occlusione
- d. Predisposte a rottura

# Ipossia

- ❖ Ipossia - ischemica
- ❖ Ipossia - ipossica
- ❖ Ipossia - anemica

Spesso presenti e combinati nel paziente geriatrico

# Ipossia

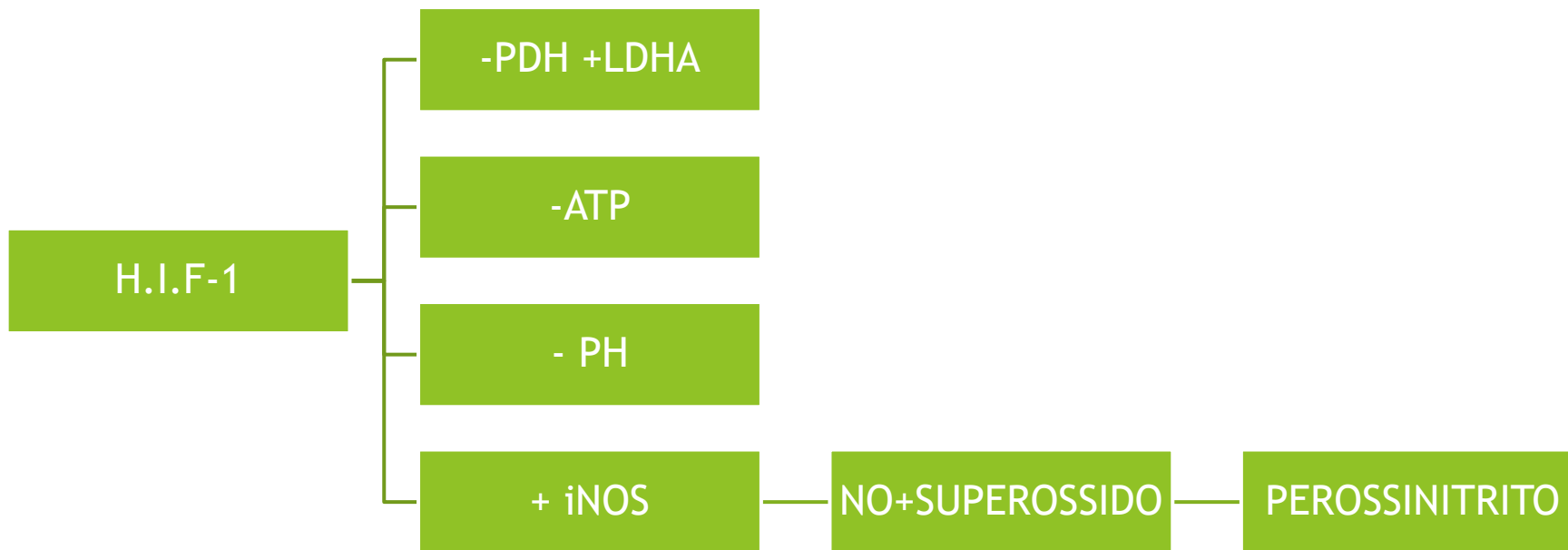
L'ipossia induce complesse risposte adattive cellulari le cui finalità sono la sopravvivenza della cellula ed una neoangiogenesi. La cronicizzazione dell'evento ipossico altera le risposte omeostatiche trasformandole in danno

# Fattori di trascrizione inducibili da ipossia

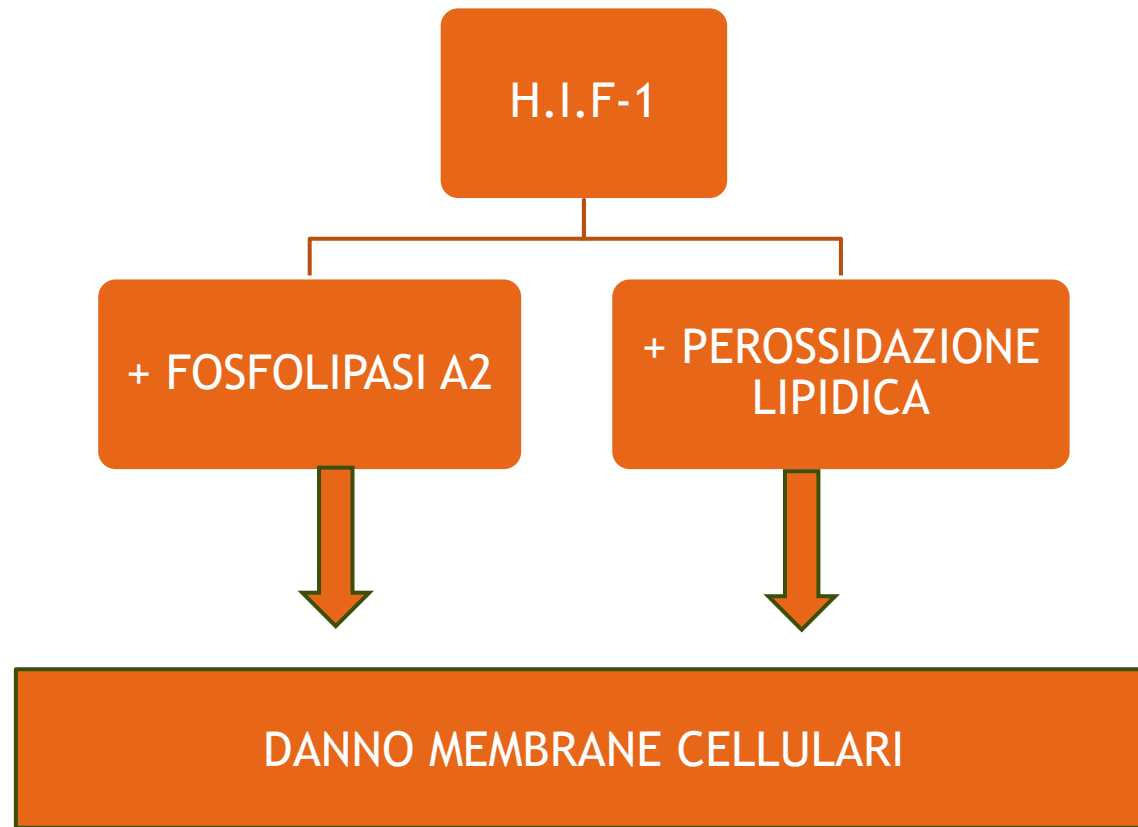
1. H.I.F.-1 H.I.F.-2 H.I.F.-3
2. Eterodimeri formati da 2 sub-unità
3. L'ipossia induce il legame delle 2 sub-unità e ne determina l'attivazione
4. H.I.F.-1 così attivato migra a livello nucleare dove codifica per geni responsivi all'ipossia
5. Sono trascritti anche in condizioni di normossia ma non in forma eterodimerica e quindi inattivi. In questa maniera vengono ubiquinati e poi degradati dal proteosoma

Premio Nobel 2019

# Aspetti biomolecolari correlati all'ipossia



# Danno strutturale correlato all'ipossia



Disfunzioni bio-molecolari

Danni strutturali

Apoptosi e/o necrosi ischemica

+ profili molecolari legati al danno (DAMP)

$M_1 > M_2$  (stato pro-infiammatorio)

+ IL6, IL1

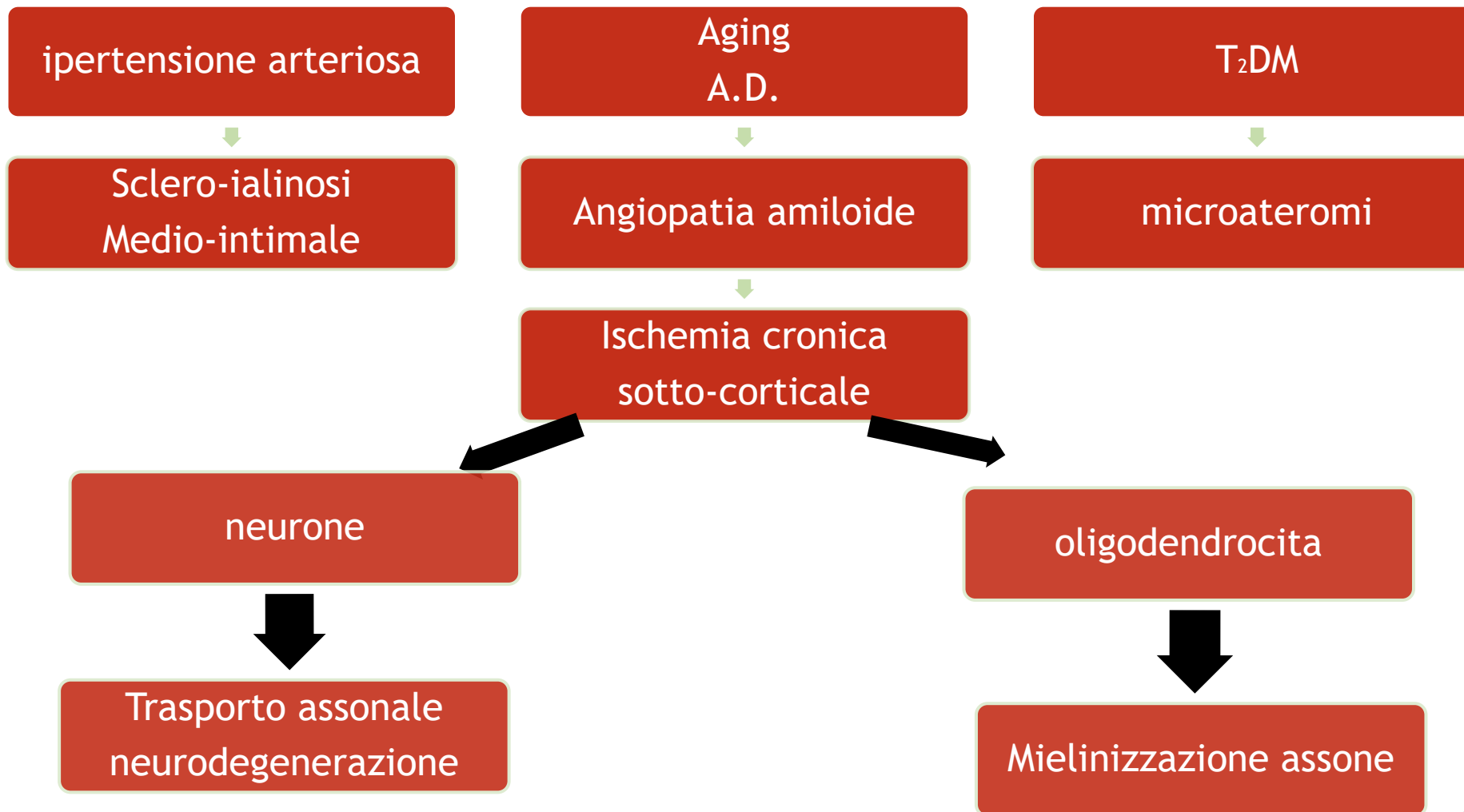
Disregolazione del metabolismo della **chinurenina**

+ acido **quinolinico** (microglia): neuro-eccito-tossico

- Acido **chinurenico** (astrociti): neuroprotettivo

## Take home message

L'ipossia cronica da malattia dei piccoli vasi encefalici induce disfunzioni bio-molecolari, strutturali e pro-infiammatorie del S.N.C., aggravando la neurodegenerazione se già attiva e presente nel quadro clinico del paziente e/o favorendo la sua comparsa



ipertensione  
arteriosa



Necrosi fibrinoide



T<sub>2</sub>DM



microtrombosi



Microinfarti ( $\leq 5\text{mm}$ )  
Infarti lacunari (15-20 mm)

```
graph TD; A[Angiopatia amiloide] --> B[microemorragia]
```

Angiopatia  
amiloide

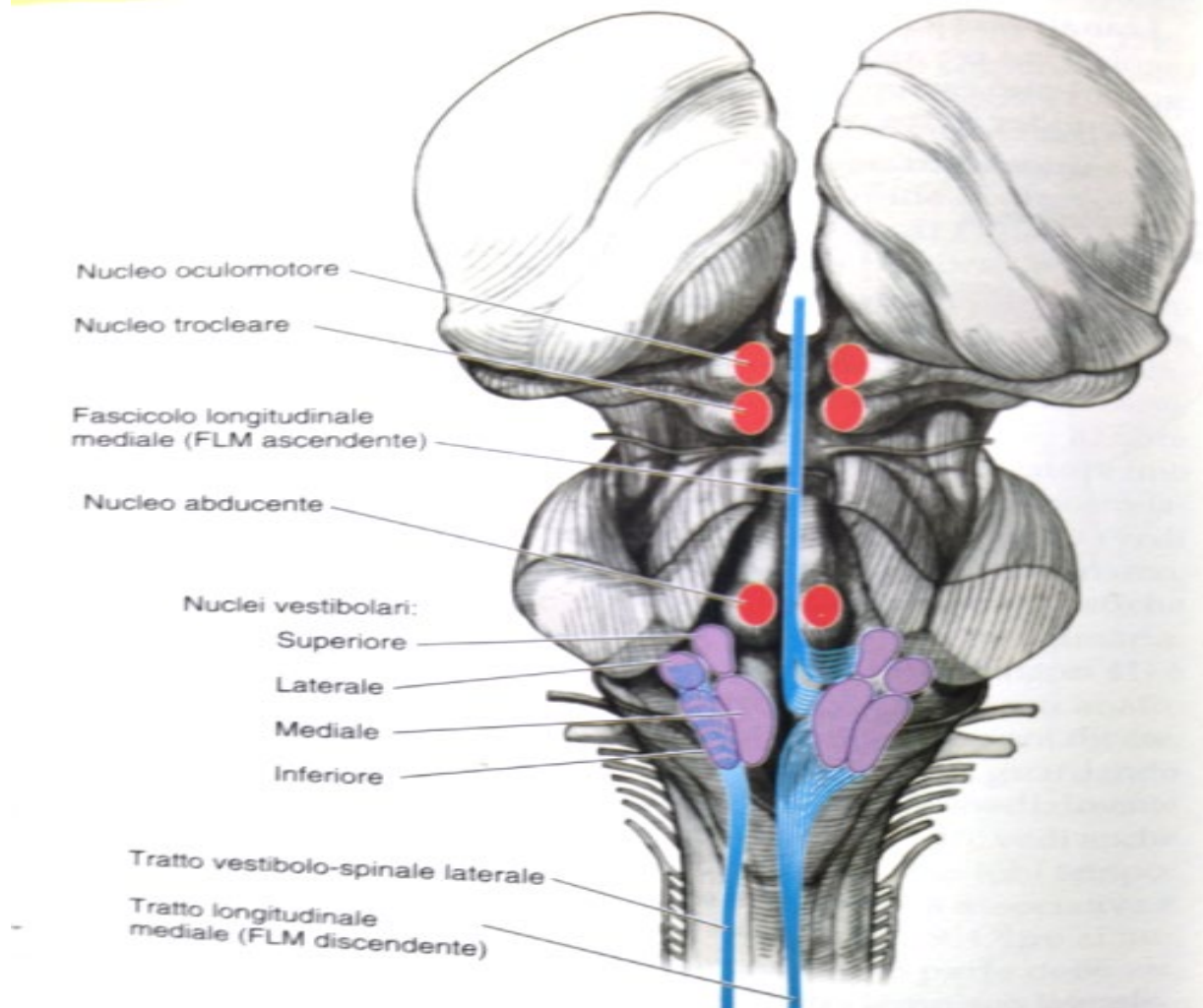
microemorragia

# Sintomatologia

- a) Età del paziente
- b) Quantità di sostanza bianca interessata, linee cellulari e circuiti neuronali danneggiati
- c) Specifica funzione dei circuiti neuronali interessati
- d) Co-morbilità cardio-vascolari, metaboliche ed infiammatorie presenti nel paziente

- ▶ Disturbo cognitivo vascolare
- ▶ Parkinsonismo vascolare
- ▶ Alterazioni disautonomiche cardiache, apparato urinario, apparato digerente
- ▶ Instabilità posturale e disturbi dell'equilibrio non vestibolari periferici
- ▶ Ictus motorio puro

# Instabilità posturale e disturbi dell'equilibrio non vestibolari periferici

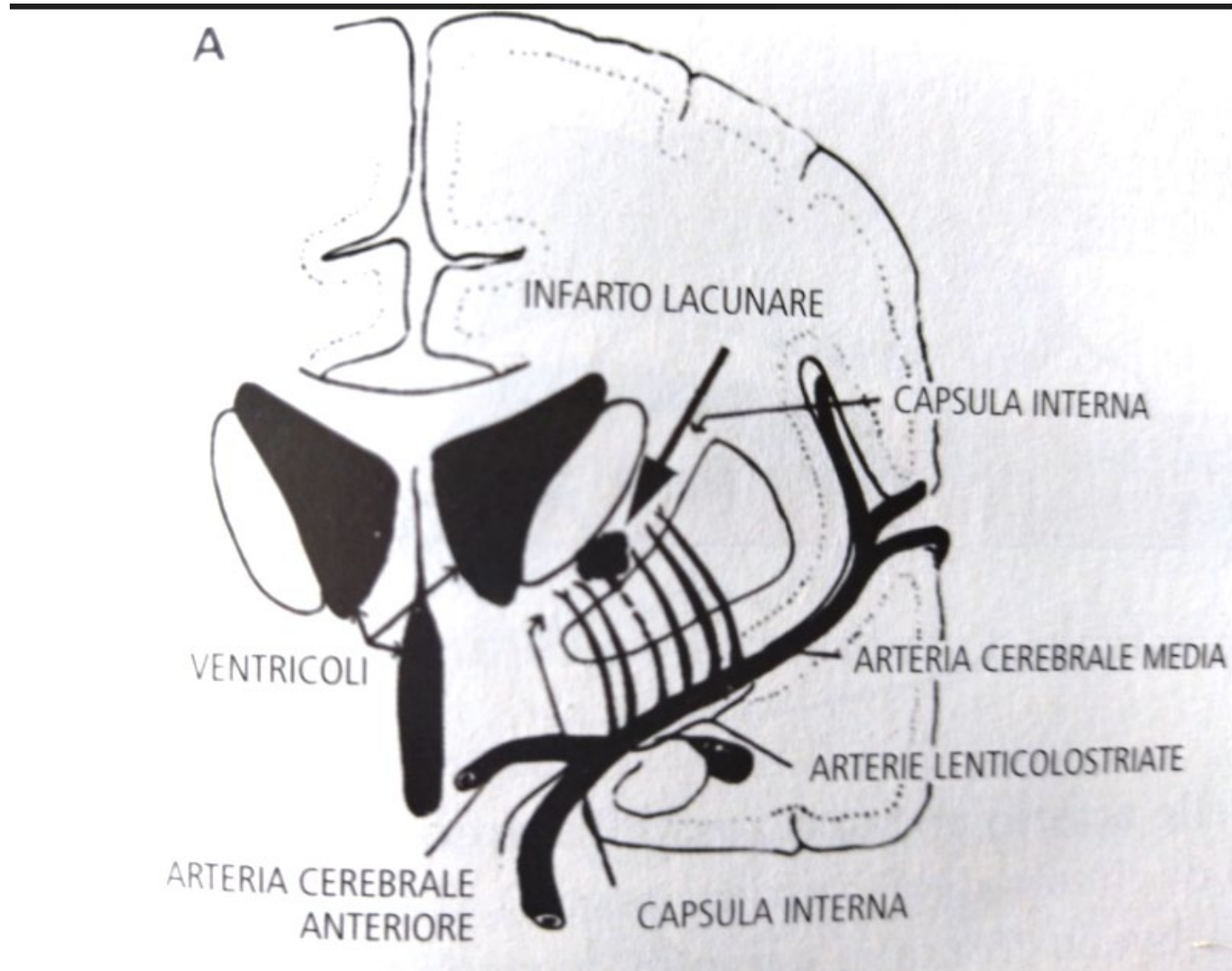


# Instabilità posturale e disturbi dell'equilibrio non vestibolari periferici

**Current state - Pull Test**



# Ictus motorio puro



# Depressione vascolare

Depressione che si manifesta per la prima volta oltre i 60-65 anni

Assenza di anamnesi familiare

Disfunzione esecutiva, perdita di energia, apatia, anedonia, ritardo psicomotorio, disabilità funzionale, ridotta velocità di elaborazione degli stimoli

Maggiore carico fattori di rischio vascolare (ipertensione, diabete, ipercolesterolemia) e di cardiopatie

Maggiore rischio di declino cognitivo e progressione verso la demenza

Andamento fluttuante della compromissione cognitiva dovuto alla progressione di iperintensità della sostanza bianca

Maggiore resistenza ai trattamenti antidepressivi

# Apatia

- ▶ Incapacità ad intraprendere nuove iniziative
- ▶ Notevole riduzione dell'affettività ed emozioni
- ▶ Ritiro sociale immotivato
- ▶ Perdita di empatia negli affetti familiari

# Diagnosi neuro-radiologica

- 1) RM encefalica con immagini pesate in T1 (**ipo-intensità**)
- 2) RM encefalica con immagini pesate in T2 e FLAIR (**iper-intensità**)
- 3) Scala di Fazegas
- 4) RM encefalica con M.D.C. positiva (impregnazione delle lesioni) in corso di sclerosi a placche e vasculiti encefaliche. Non impregnazione per leucoaraiosi ischemica-ipossica.

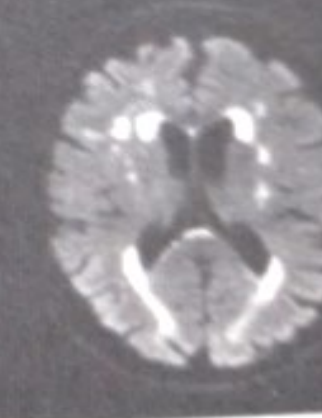
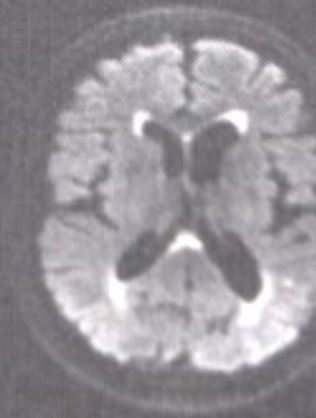
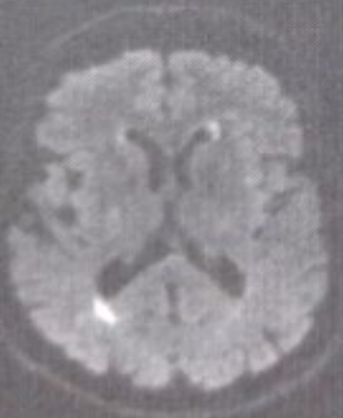
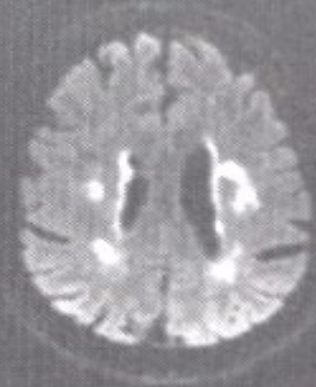
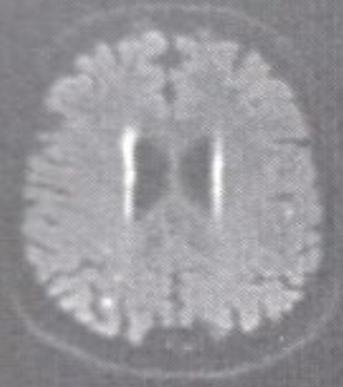
Fazekas 1

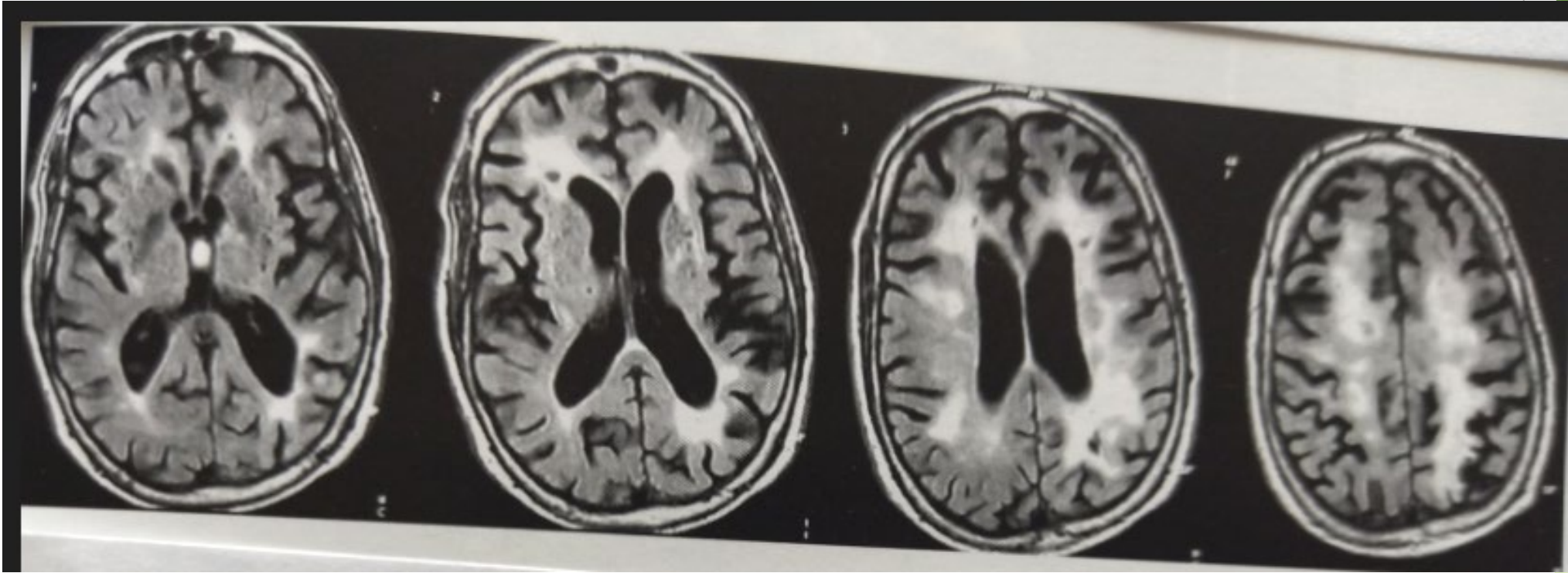


Fazekas 2



Fazekas 3





# Terapia

- A. Ottimizzare la prevenzione e la terapia delle cronicità cardio-angio-metaboliche età-relate
- B. Limitare la perdita della *ridondanza encefalica*, in grado di garantire, anche se ridotta nel paziente anziano, la normale funzione del SNC
- C. Promuovere la *neuro-plasticità* e lo *sprouting assonale* attraverso mirata integrazione di sostanze naturali e/o nutraceutiche con modifiche dello stile di vita in grado di apportare benessere alle 2 linee cellulari del SNC più coinvolte dal danno ischemico cronico (neurone ed oligodendrocita)
- D. Cicli di FKT per disturbi della motricità e disautonomia
- E. Terapia cognitiva e comportamentale

# Terapia

Riattivare la **neurogenesi**  
nell'encefalo adulto in grado di  
rinnovare il pool neuronale e/o  
gliare deficitario e disfunzionale