

# Aldo Messina



09:30 Introduzione: *A. d'Ecclesia*

09:35 Le cause e le conseguenze della neuroflogosi  
*A. Messina*

09:55 Manifestazioni cliniche della disneuroplasticità  
*S. Cottone*

10:15 Approccio terapeutico e riabilitativo  
*R. Termini*



CENTRO RICERCHE E STUDI AMPLIFON

Aggiornamenti in Otorinolaringoiatria e Audiologia

## NEUROPLASTICITÀ IN OTONEUROLOGIA

*Palermo, 15-16 Settembre 2011*  
*Centro Congressi Grand Hotel et Des Palmes*

Responsabili Scientifici

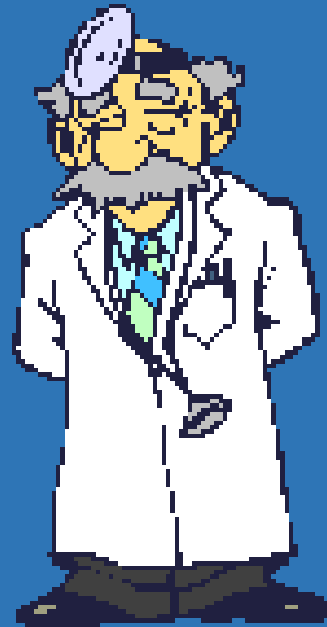
***Prof. Enrico Martines,***

*Associato di Audiologia - Direttore U.O. di Audiologia  
Dipartimento di Biopatologia e Biotecnologie Mediche e Forensi  
Università degli Studi di Palermo*

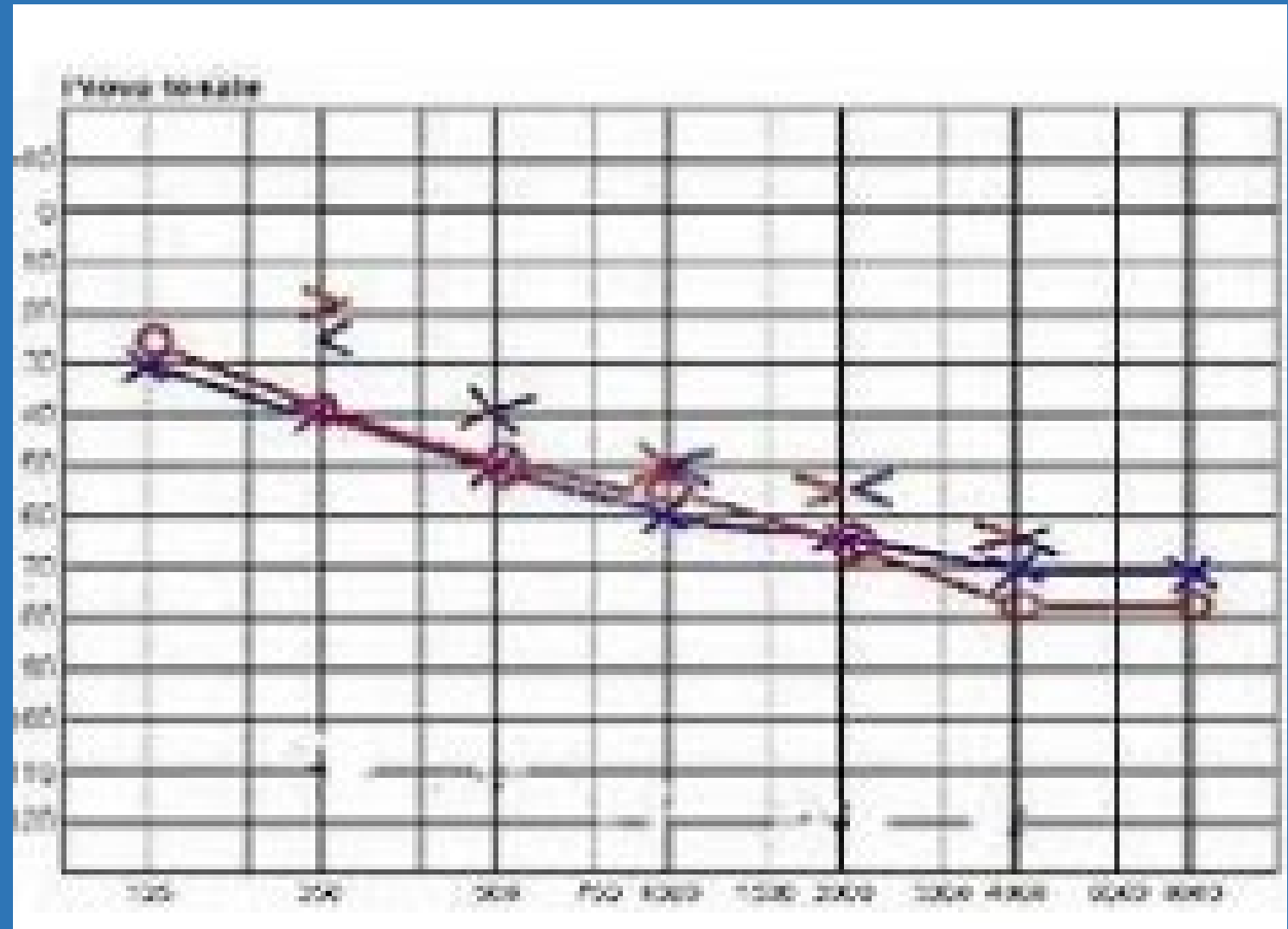
***Dott. Aldo Messina,***

*Specialista in Audiologia - Dirigente Medico di I livello  
Responsabile Ambulatorio di Vestibologia dell'U.O. di Audiologia  
Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico "Paolo Giaccone"  
Università degli Studi di Palermo*

Perché l'ORL dovrebbe interessarsi di neuroflogosi, neuropasticità e disneuroplasticità?



1)



Le citochine proinfiammatorie aumentano l'attività sinaptica eccitatoria e inibiscono quella inibitoria. Sono necessarie per l'evidenza sia comportamentale che elettrofisiologica dell'acufene

## Neuroinflammation mediates noise-induced synaptic imbalance and tinnitus in rodent models

Weihua Wang, Li S. Zhang, Alexander K. Zinsmaier, Genevieve Patterson, Emily Jean Leptich, Savannah L. Shoemaker, Tatiana A. Yatskievych, Robert Gibboni, Edward Pace, Hao Luo, Jinsheng Zhang, Sungchil Yang, **Shaowen Bao**

DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3338-07.2008 • Corpus ID: 19645070

## Cytokine Mechanisms of Central Sensitization: Distinct and Overlapping Role of Interleukin-1 $\beta$ , Interleukin-6, and Tumor Necrosis Factor- $\alpha$ in Regulating Synaptic and Neuronal Activity in the Superficial Spinal Cord

Neuroflogosi e disneuroplasticità castellammare spong 26  
Y. Kawasari, Ling Zhang, Patrick R. Hof, Published 14 May 2008 • Biology • The Journal of Neuroscience

A seguito di deprivazione sensoriale i neuroni sono facilitati nel ricevere informazioni cross modali ( Allman 2009)

[Neuroscience](#), 2012 Jul 12;214:136-48. doi: 10.1016/j.neuroscience.2012.04.001. Epub 2012 Apr 16.

### **Multisensory dysfunction accompanies crossmodal plasticity following adult hearing impairment.**

[Meredith MA](#)<sup>1</sup>, [Keniston LP](#), [Allman BL](#).

#### **⊕ Author information**

#### **Abstract**

Until now, cortical crossmodal plasticity has largely been regarded as the effect of early and complete sensory loss. Recently, massive crossmodal cortical reorganization was demonstrated to result from profound hearing loss in adult ferrets (Allman et al., 2009a). Moderate adult hearing loss, on the other hand, induced not just crossmodal reorganization, but also merged new crossmodal inputs with residual auditory function to generate multisensory neurons. Because multisensory convergence can lead to dramatic levels of response integration when stimuli from more than one modality are present (and thereby potentially interfere with residual auditory processing), the present investigation sought to evaluate the multisensory properties of auditory cortical neurons in partially deafened adult ferrets. When compared with hearing controls, partially-deaf animals revealed elevated spontaneous levels and a dramatic increase (~2 times) in the proportion of multisensory cortical neurons, but few of which showed multisensory integration. Moreover, a large proportion (68%) of neurons with somatosensory and/or visual inputs was vigorously active in core auditory cortex in the absence of auditory stimulation. Collectively, these results not only demonstrate multisensory dysfunction in core auditory cortical neurons from hearing impaired adults but also reveal a potential cortical substrate for maladaptive perceptual effects such as tinnitus.

In presenza di danno cocleare la soglia di risposta del ganglio trigeminale è inferiore ( Dehmel,2011) in un gruppo ristretto di cellule probabilmente alla base del determinismo degli acufeni

[Am J Audiol](#). 2008 Dec;17(2):S193-209. doi: 10.1044/1059-0889(2008/07-0045).

## **Cross-modal interactions of auditory and somatic inputs in the brainstem and midbrain and their imbalance in tinnitus and deafness.**

[Dehmel S](#)<sup>1</sup>, [Cui YL](#), [Shore SE](#).

### **⊕ Author information**

#### **Abstract**

**PURPOSE:** This review outlines the anatomical and functional bases of somatosensory influences on auditory processing in the normal brainstem and midbrain. It then explores how interactions between the auditory and somatosensory system are modified through deafness, and their impact on tinnitus is discussed.

**METHOD:** Literature review, tract tracing, immunohistochemistry, and in vivo electrophysiological recordings were used.

**RESULTS:** Somatosensory input originates in the dorsal root ganglia and trigeminal ganglia, and is transmitted directly and indirectly through 2nd-order nuclei to the ventral cochlear nucleus, dorsal cochlear nucleus (DCN), and inferior colliculus. The glutamatergic somatosensory afferents can be segregated from auditory nerve inputs by the type of vesicular glutamate transporters present in their terminals. Electrical stimulation of the somatosensory input results in a complex combination of excitation and inhibition, and alters the rate and timing of responses to acoustic stimulation. Deafness increases the spontaneous rates of those neurons that receive excitatory somatosensory input and results in a greater sensitivity of DCN neurons to trigeminal stimulation.

**CONCLUSIONS:** Auditory-somatosensory bimodal integration is already present in 1st-order auditory nuclei. The balance of excitation and inhibition elicited by somatosensory input is altered following deafness. The increase in somatosensory influence on auditory neurons when their auditory input is diminished could be due to cross-modal reinnervation or increased synaptic strength, and may contribute to mechanisms underlying somatic tinnitus.

# La privazione sensoriale crea fantasmi...

## Fantosmia

Da Wikipedia, l'enciclopedia libera.



*Le informazioni riportate non sono consigli medici e potrebbero non essere accurate. I contenuti hanno solo fine illustrativo e non sostituiscono il parere medico: [leggi le avvertenze](#).*



*Le informazioni riportate hanno solo fine illustrativo. Wikipedia non dà garanzia di validità dei contenuti: [leggi le avvertenze](#).*



**Questa voce o sezione sull'argomento psichiatria non cita le fonti necessarie o quelle presenti sono insufficienti.**

Puoi migliorare questa voce aggiungendo citazioni da fonti attendibili secondo le linee guida sull'uso delle fonti.

La **fantosmia** consiste nella percezione di un odore per il quale, nell'ambiente circostante, non è presente alcuna molecola. Viene comunemente indicata come **allucinazione olfattiva** e può essere causata da disfunzioni del sistema nervoso o essere sintomo di un tumore cerebrale sviluppato sulla corteccia olfattiva o una malattia psichiatrica come la schizofrenia. In genere si presenta dopo un trauma cranico o dopo un'infezione. In genere gli odori percepiti sono di tipo sgradevole, ma non mancano casi in cui l'odore viene percepito come gradevole. Ad oggi le sue causa non sono del tutto chiarite.

La fantosmia viene quindi classificata come patologia dell'olfatto di tipo qualitativo, in quanto si presenta come una classificazione erronea degli odori dell'ambiente circostante. Si distingue dalla *parosmia* (identificazione errata dell'odore) e, soprattutto, dalla *cacosmia* (percezione degli odori ripugnanti) con le quali viene spesso confusa. Non è neppure da confondere con la *iperosmia*, in quanto quest'ultima indica un'eccessiva percezione di un odore presente magari in misura infinitesimale, mentre la fantosmia indica la percezione di un odore non presente.

# ... la riorganizzazione crea dei fantasmi

[Nature](#). 1995 Jun 8;375(6531):482-4.

## **Phantom-limb pain as a perceptual correlate of cortical reorganization following arm amputation.**

Flor H<sup>1</sup>, Elbert T, Knecht S, Wienbruch C, Pantev C, Birbaumer N, Larbig W, Taub E.

### **⊕ Author information**

#### **Abstract**

Although phantom-limb pain is a frequent consequence of the amputation of an extremity, little is known about its origin. On the basis of the demonstration of substantial plasticity of the somatosensory cortex after amputation or somatosensory deafferentation in adult monkeys, it has been suggested that cortical reorganization could account for some non-painful phantom-limb phenomena in amputees and that cortical reorganization has an adaptive (that is, pain-preventing) function. Theoretical and empirical work on chronic back pain has revealed a positive relationship between the amount of cortical alteration and the magnitude of pain, so we predicted that cortical reorganization and phantom-limb pain should be positively related. Using non-invasive neuromagnetic imaging techniques to determine cortical reorganization in humans, we report a very strong direct relationship ( $r = 0.93$ ) between the amount of cortical reorganization and the magnitude of phantom limb pain (but not non-painful phantom phenomena) experienced after arm amputation. These data indicate that phantom-limb pain is related to, and may be a consequence of, plastic changes in primary somatosensory cortex.

...in tutti gli organi di senso

## Odori fantasma: primi dati sulla prevalenza dimostrano interessamento femminile

**ORECCHIO, NASO E GOLA** Set 17, 2018 - 0 Comments

Più del 6% dei residenti negli USA al di sopra dei 40 anni fa esperienza dei cosiddetti "odori fantasma", ossia odori per i quali non sussiste alcuno stimolo esterno. Su un campione di 7.400 adulti è stato riscontrato che un soggetto su 15 percepiva un odore sgradevole quando non c'era nulla a produrlo.

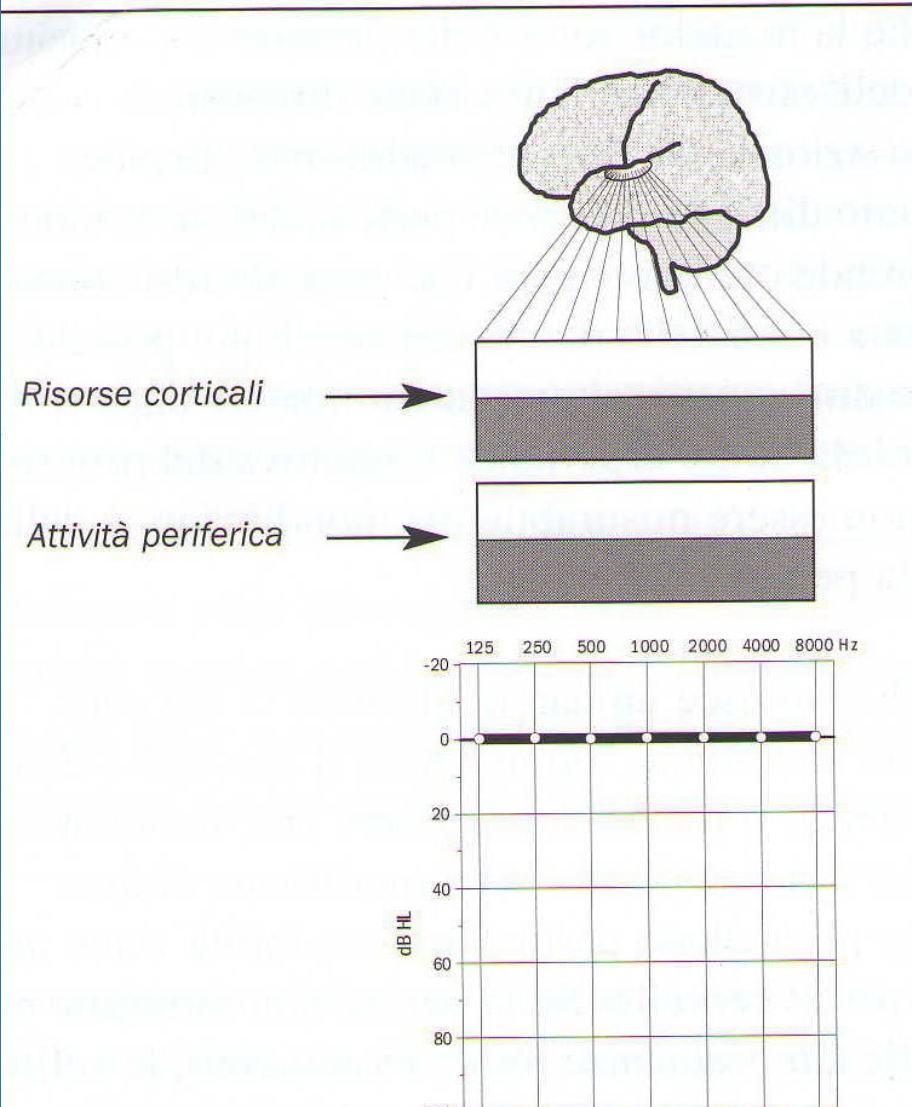
La prevalenza del fenomeno è maggiore nelle donne, nei giovani, nei soggetti di basso stato socio-economico, in quelli con stato di salute scadente ed in quelli con anamnesi di traumi cranici o xerostomia.

Secondo Kathleen Bainbridge del National Institutes of Health, autrice dello studio, esso potrebbe informare le ricerche future atte a svelare i misteri degli odori fantasma. La percezione di questi odori si deve ad una disfunzione qualitativa olfattiva.

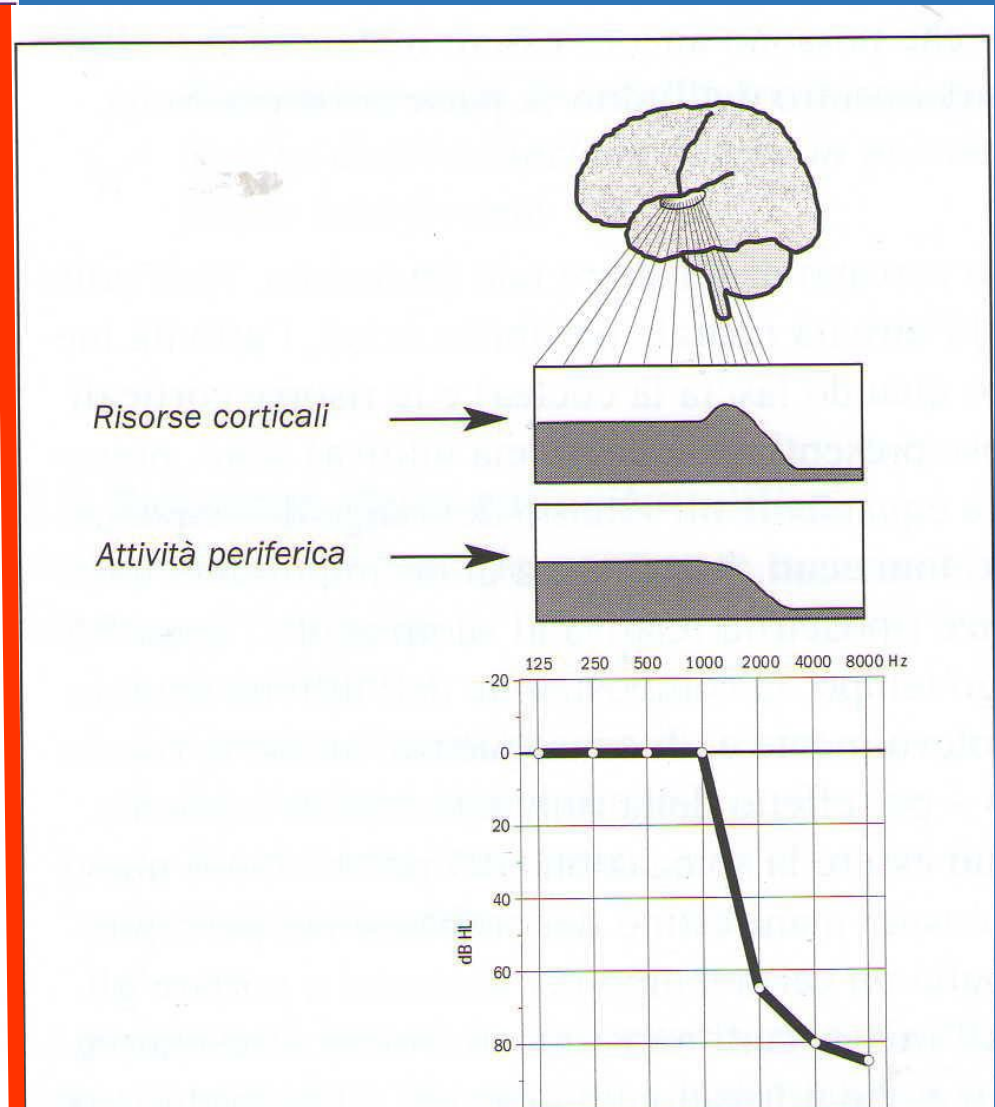
L'odore viene tipicamente descritto come chimico o putrido. Pochi studi epidemiologici hanno valutato queste percezioni, e la maggior parte delle evidenze è limitata a singoli casi o piccoli studi clinici.

Il meccanismo biologico della percezione degli odori fantasma potrebbe derivare da neuroni olfattivi periferici aberranti che segnalano a cellule cerebrali iperattive creando la falsa percezione. (*JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* online 2018, pubblicato il 16/8 da: 10.1001/jamaoto.2018.1446)

# Anche sulla sordità



**Normoacusia e normale  
rappresentazione tonotopica  
corticale**



**Sordità N.S. per gli acuti  
e nuova rappresentazione tonotopica  
corticale**

# Dopo quanto tempo?\_

Il secondo meccanismo in gioco è stato suggerito dagli studi di Michael Calford e R. Tweedale dell'Università del Queensland in Australia. Calford e Tweedale hanno osservato che pochi minuti dopo aver anestetizzato la pelle di una delle dita della mano di un primate (una procedura del tutto innocua per l'animale ma che simula l'effetto dell'amputazione), la zona della corteccia somatosensoriale nella quale è rappresentato il dito inizia a rispondere in misura molto maggiore alla stimolazione delle dita adiacenti. Dato che l'effe-



$P = C_{41}$   
 $R_1, R_2, \dots$

## 2) Neuroflogosi acufeni

Cereb Cortex. 2006 Sep;16(9):1283-8. Epub 2005 Nov 9.

### **Structural brain changes in tinnitus.**

Mühlau M<sup>1</sup>, Rauschecker JP, Oestreicher E, Gaser C, Röttinger M, Wohlschläger AM, Simon F, Etgen T, Conrad B, Sander D.

#### **+ Author information**

#### **Abstract**

Tinnitus is a common but poorly understood disorder characterized by ringing or buzzing in the ear. Central mechanisms must play a crucial role in generating this auditory phantom sensation as it persists in most cases after severing the auditory nerve. One hypothesis states that tinnitus is caused by a reorganization of tonotopic maps in the auditory cortex, which leads to an overrepresentation of tinnitus frequencies. Moreover, the participation of the limbic system in generating tinnitus has been postulated. Here we aimed at identifying brain areas that display structural change in tinnitus. We compared tinnitus sufferers with healthy controls by using high-resolution magnetic resonance imaging and voxel-based morphometry. Within the auditory pathways, we found gray-matter increases only at the thalamic level. Outside the auditory system, gray-matter decrease was found in the subcallosal region including the nucleus accumbens. Our results suggest that reciprocal involvement of both sensory and emotional areas are essential in the generation of tinnitus.

# Studi importanti in quanto l' Acufene può essere inteso quale conseguenza di uno squilibrio sinaptico e di neuroinfiammazione

Review > Curr Top Behav Neurosci. 2021;51:161-174. doi: 10.1007/7854\_2021\_238.

## Neuroinflammation and Tinnitus

Abraham Shulman<sup>1</sup>, Weihua Wang<sup>2</sup>, Hao Luo<sup>3</sup>, Shaowen Bao<sup>2</sup>, Grant Searchfield<sup>4</sup>, Jinsheng Zhang<sup>3,5</sup>

Review > Int J Neurosci. 2017 Jul;127(7):624-633. doi: 10.1080/00207454.2016.1212854.

Epub 2016 Aug 9.

## Neuroinflammation pathways: a general review

Tara Shabab<sup>1</sup>, Ramin Khanabdali<sup>2,3</sup>, Soheil Zorofchian Moghadamtousi<sup>1</sup>, Habsah Abdul Kadir<sup>1</sup>, Gokula Mohan<sup>1</sup>

Acufene Non è una malattia ma una ben-  
attia poiché il fine è quello di stimolare  
l'attività uditiva residua



# L'Acufene ha una sua rappresentazione corticale

[J Neurosci](#). 1993 Jan;13(1):87-103.

## **Plasticity in the frequency representation of primary auditory cortex following discrimination training in adult owl monkeys.**

[Recanzone GH](#)<sup>1</sup>, [Schreiner CE](#), [Merzenich MM](#).

### **⊕ Author information**

#### **Abstract**

Previous studies have shown that the tonotopic organization of primary auditory cortex is altered subsequent to restricted cochlear lesions (Robertson and Irvine, 1989) and that the topographic reorganization of the primary somatosensory cortex is correlated with changes in the perceptual acuity of the animal (Recanzone et al., 1992a-d). Here we report an increase in the cortical area of representation of a restricted frequency range in primary auditory cortex of adult owl monkeys that is correlated with the animal's performance at a frequency discrimination task. Monkeys trained for several weeks to discriminate small differences in the frequency of sequentially presented tonal stimuli revealed a progressive improvement in performance with training. At the end of the training period, the tonotopic organization of AI was defined by recording multiple-unit responses at 70-258 cortical locations. These responses were compared to those derived from three normal monkeys and from two monkeys that received the same auditory stimuli but that were engaged in a tactile discrimination task. The cortical representation, the sharpness of tuning, and the latency of the response were greater for the behaviorally relevant frequencies of trained monkeys when compared to the same frequencies of control monkeys. The cortical area of representation was the only studied parameter that was correlated with behavioral performance. These results demonstrate that attended natural stimulation can modify the tonotopic organization of AI in the adult primate, and that this alteration is correlated with changes in perceptual acuity.

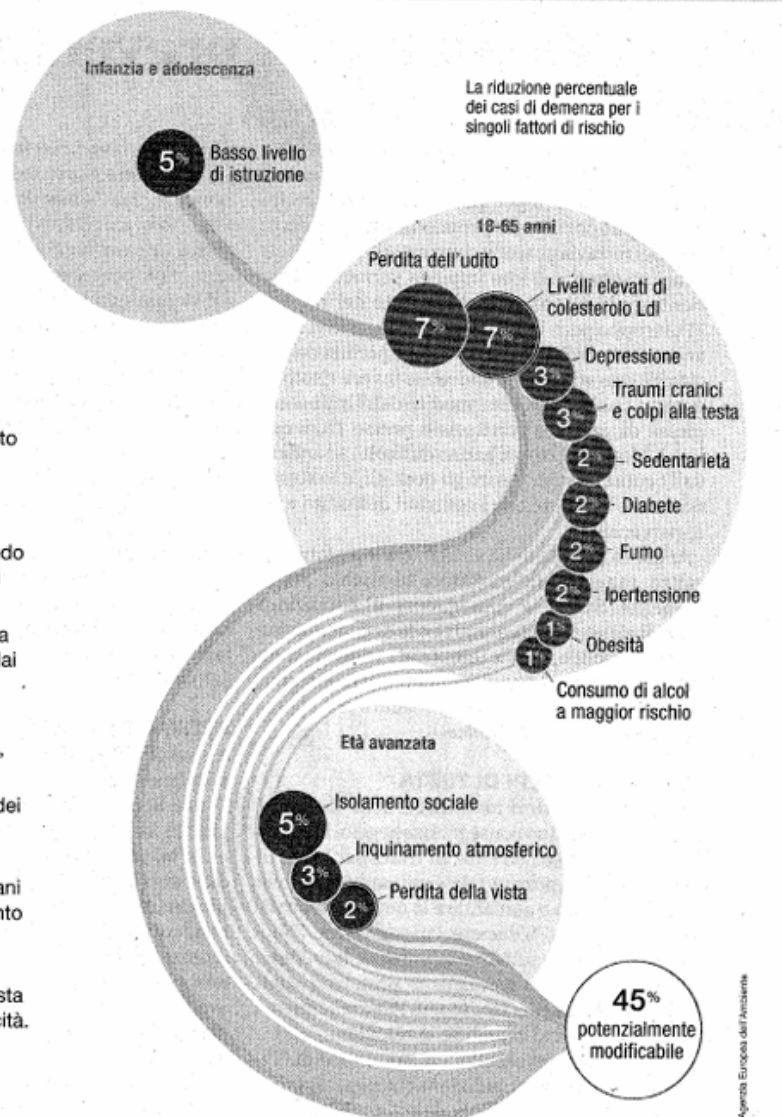
3)

# Ridurre la demenza

## Consigli per i decisori

**La Commissione Lancet ha identificato 13 raccomandazioni che possono essere adottate dai governi per ridurre il rischio demenza**

- Assicurare a tutti un buon livello di istruzione e incoraggiare attività stimolanti dal punto di vista cognitivo fino all'età matura.
- Rendere gli apparecchi acustici accessibili a tutti e ridurre l'esposizione a livelli di rumore nocivi.
- Trattare efficacemente la depressione.
- Incoraggiare l'uso del casco negli sport da contatto e in bicicletta.
- Incoraggiare l'esercizio fisico.
- Ridurre il consumo di tabacco con campagne di educazione, agendo sui prezzi dei prodotti, vietando il fumo nei luoghi pubblici e rendendo accessibili i centri antifumo.
- Prevenire o ridurre l'ipertensione, facendo sì che la pressione sia al di sotto dei 130 mmHg a partire dai 40 anni.
- Identificare e trattare l'ipercolesterolemia.
- Non ingrassare e trattare l'obesità prima possibile, prevenendo così anche il diabete.
- Ridurre il consumo di alcolici attraverso politiche dei prezzi e aumentando la consapevolezza sui rischi dell'abuso.
- Promuovere ambienti "age-friendly" in cui gli anziani possano trovare supporto e ridurre il loro isolamento sociale; agevolare la partecipazione ad attività di gruppo e alla vita comunitaria.
- Mettere in campo programmi di screening della vista e rendere accessibili a tutti le terapie contro la cecità.
- Ridurre l'inquinamento.



Review

> Int Tinnitus J. 2019 Sep 4;23(2):79-85. doi: 10.5935/0946-5448.20190014.

## Hearing loss and Alzheimer's disease: A Review

Massimo Ralli <sup>1</sup>, Antonio Gilardi <sup>1</sup>, Arianna Di Stadio <sup>2</sup>, Cinzia Severini <sup>3</sup>,  
Francesco Antonio Salzano <sup>4</sup>, Antonio Greco <sup>1</sup>, Marco de Vincentiis <sup>5</sup>

L'ipotesi più accreditata è che la deprivazione uditiva periferica possa portare all'isolamento sociale e successivamente alla demenza. Un'altra ipotesi sostiene il ruolo della perdita dell'udito sull'elaborazione corticale, con una maggiore assegnazione di risorse cognitive all'elaborazione uditiva piuttosto che ad altri processi cognitivi; altre teorie suggeriscono **cambiamenti nella struttura cerebrale a seguito di una ridotta stimolazione uditiva periferica, o una causa comune ad entrambe le condizioni.**

# D'altronde la sordità causa neuroinfiammazione cronica ..e attiva la risposta della glia

Review > J Acoust Soc Am. 2019 Nov;146(5):4020. doi: 10.1121/1.5132545.

## **Inflammation associated with noise-induced hearing loss**

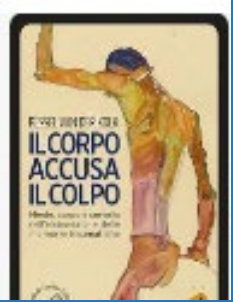
Mitchell D Frye<sup>1</sup>, Allen F Ryan<sup>2</sup>, Arwa Kurabi<sup>2</sup>

> Front Neurosci. 2014 Oct 13;8:319. doi: 10.3389/fnins.2014.00319. eCollection 2014.

## **Glia-related mechanisms in the anteroventral cochlear nucleus of the adult rat in response to unilateral conductive hearing loss**

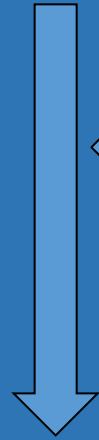
Verónica Fuentes-Santamaría<sup>1</sup>, Juan C Alvarado<sup>1</sup>, Diego F López-Muñoz<sup>1</sup>, Pedro Melgar-Rojas<sup>1</sup>, María C Gabaldón-Ull<sup>1</sup>, José M Juiz<sup>1</sup>

# 4) TRAUMA



## FISICO

## EMOZIONALE



Da «Fatto» locale a generalizzato

Da «Fatto» psichico a somatico

*ATTIVAZIONE GLIALE (Micro e macro)*  
*INTERVENTO CELLULE IMMUNITARIE*  
*RILASCIO CITOCHINE*



# DOLORE CRONICO

C'È MOLTO DI PIÙ

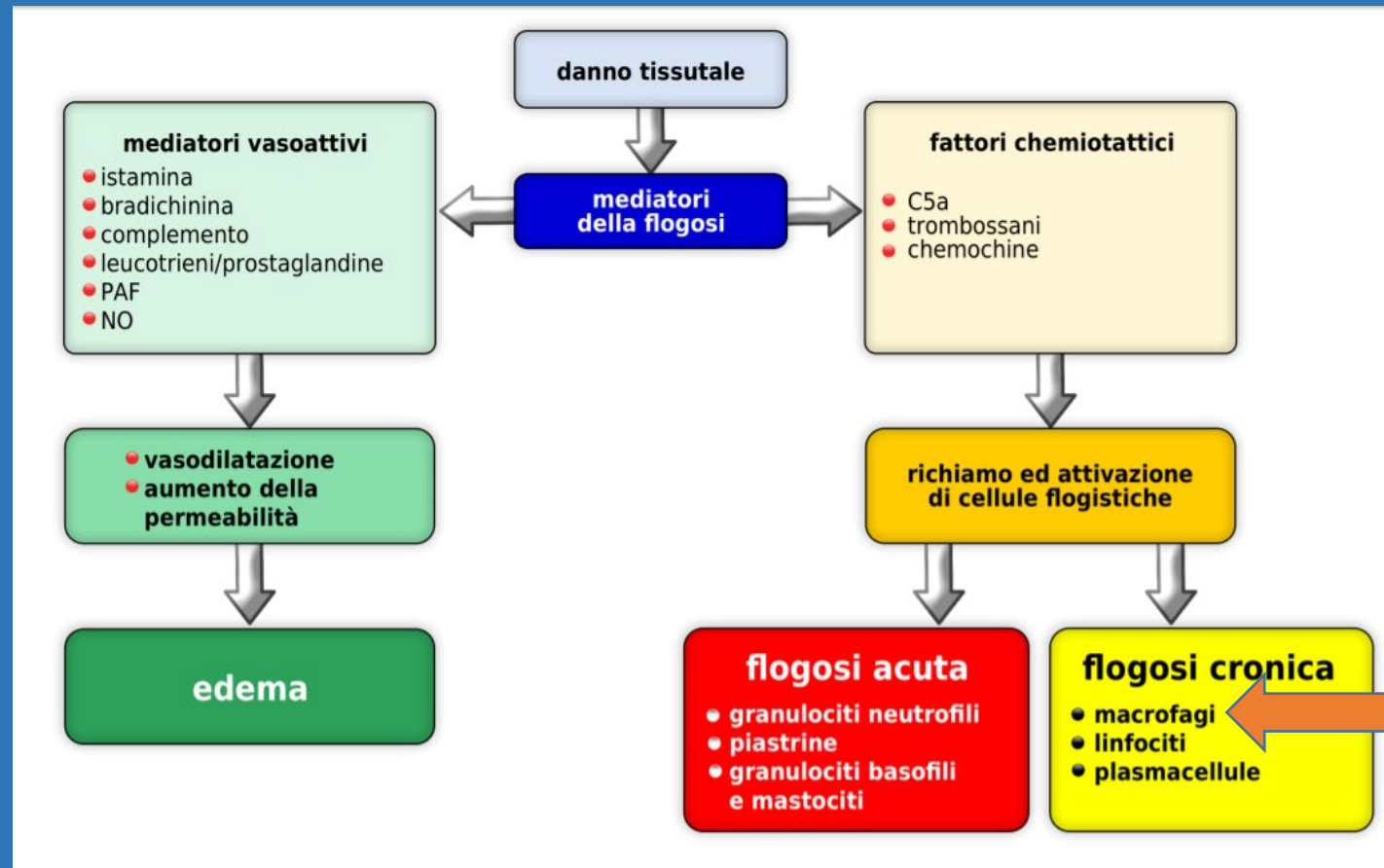


Neuroflogosi?  
Chi sarebbe costei?



# La flogòsi

- «Serie di eventi a carattere reattivo che si realizza nei tessuti degli organismi animali superiori quando essi prendono contatto con agenti lesivi di varia natura.»



# neuroinfiammazione

- È il risultato di interazioni neuroimmunitarie che attivano prevalentemente **microglia e mastociti**, queste ultime derivate dal midollo osseo svolgono un ruolo sulle infiammazioni tissutali e neuroimmuni

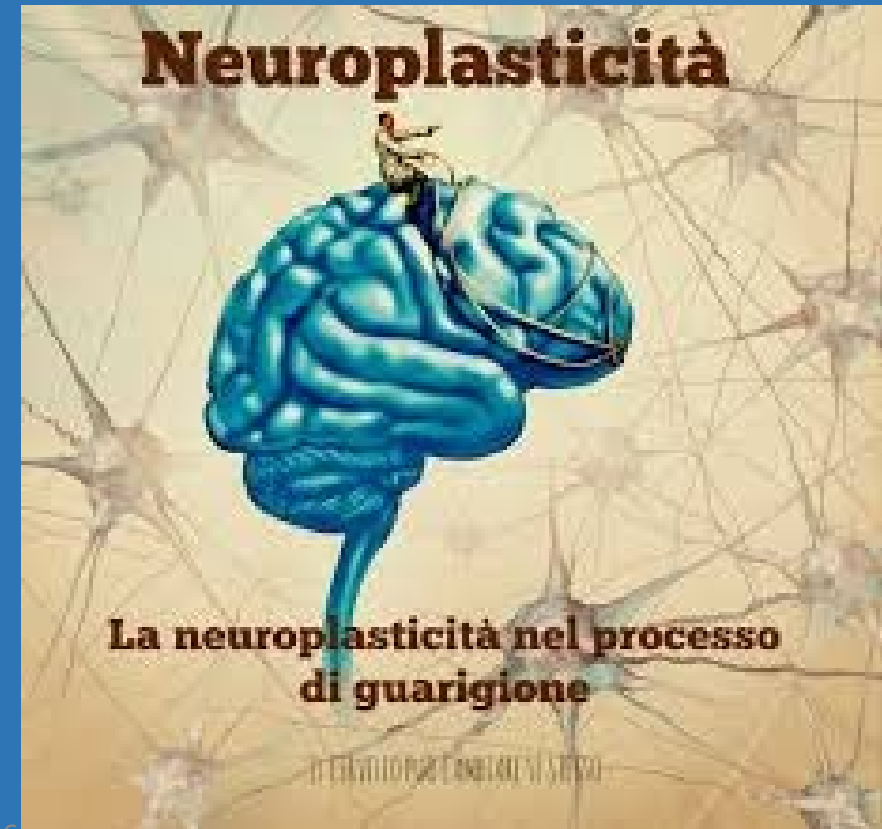
Review > Int J Clin Exp Pathol. 2014 Dec 1;7(12):8342-55. eCollection 2014.

## **Neuroinflammation in Alzheimer's disease: chemokines produced by astrocytes and chemokine receptors**

Chang Liu <sup>1</sup>, Guohong Cui <sup>2</sup>, Meiping Zhu <sup>3</sup>, Xiangping Kang <sup>4</sup>, Haidong Guo <sup>5</sup>

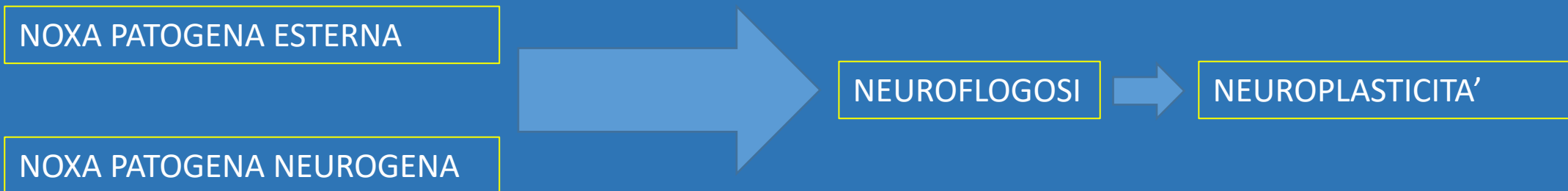
Neurologia e disneuroplastica castellanmare siong 20

# La neuroflogosi stimola la neuroplasticità




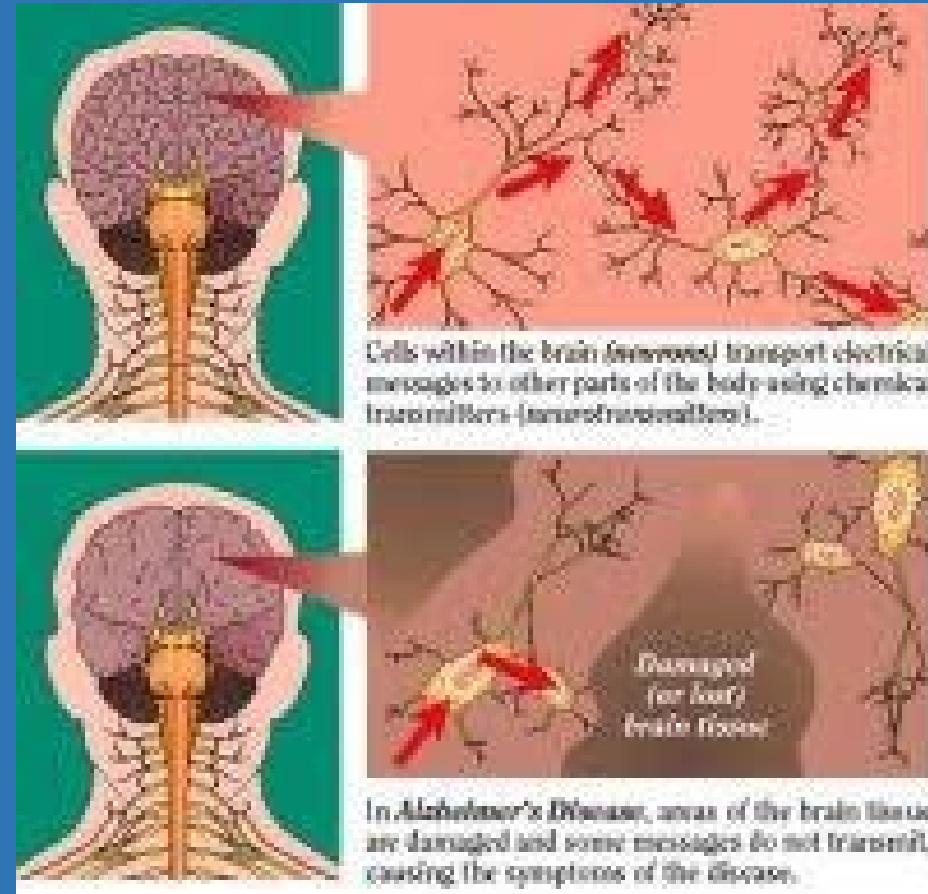
La neuroflogosi va considerata un aspetto particolare dell'inflammatione, anche perchè oltre alle noxae patologiche "non neurologiche" il Sistema Nervoso ne riconosce di specifiche sue: es VESTIBOLOPATIA o SORDITA'

- Ne costituiscono un esempio le informazioni anomale che provengono da esso stesso e che vengono processate sia con una risposta antinfiammatoria di tipo generale identica a quella degli altri sistemi che con una specifica, parcellare anche nella sede del sistema nervoso che necessita d'intervento. Essendo il fine quello di ripristinare il sistema osserveremo che, nel caso in cui l'agente anomalo non sia fisico ma un'informazione neurologica anomala, la risposta antiflogistica sarà conseguentemente **neuroplastica..**



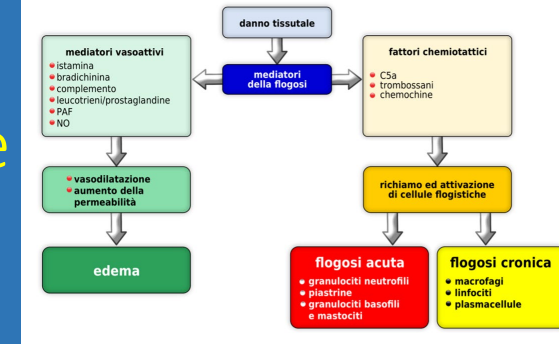
# Sono in grado di terminare stati similflogistici

- Cocaina
  - Nicotina
  - Alcol
  - Ipertensione
  - IVB
- 
- Dismetabolismi e diabete
  - neoplasie



## E nel S.N. C?

Nel 1999 Aloisi ha dimostrato che ogni insulto al tessuto cerebrale determina modificazioni sia della microglia che della macroglia



- Le cellule microgliali si comportano come i **macrofagi** della flogosi “non neurologica” e rispondono immediatamente a qualsiasi insulto patogeno a carico del sistema nervoso centrale, riprendendo la funzione dei macrofagi nella flogosi e sui processi immunitari. L’attività antiflogistica della microglia determina il rilascio di sostanze che possono avere azione citotossica. **Valido aiuto alla microglia viene offerto dagli astrociti della macroglia la cui funzione è rivolta a dar nutrimento al neurone sofferente, tramite produzione di fattori neurotrofici ed alla rimozione di radicali liberi, causa di stress ossidativo.**

Adv Exp Med Biol. 1999;468:123-33.

**The role of microglia and astrocytes in CNS immune surveillance and immunopathology.**

Aloisi F<sup>1</sup>.

Come si pronunzia? «gl» fa eccezione ed, anche se si trova tra due vocali, si pronunzia con la doppia consonante e non come laterale palatale



The screenshot shows the website of the Accademia della Crusca. At the top, the logo and name "ACCADEMIA DELLA CRUSCA" are visible, along with the motto "IL PIÙ BEL FIOR NE COGLIE". A search bar labeled "Ricerca" is in the top right. A navigation menu includes "L'Accademia", "Attività", "Pubblicazioni", "Eventi", "Scaffali digitali", and "Lingua Italiana". The "Lingua Italiana" section is active, showing a sidebar with links like "Parole nuove", "Consulenza linguistica", and "Risposte ai quesiti". The main content area features a question titled "Sulla pronuncia del nesso gl".

**ACCADEMIA DELLA CRUSCA**  
IL PIÙ BEL FIOR NE COGLIE

Ricerca

L'Accademia   Attività   Pubblicazioni   Eventi   Scaffali digitali   **Lingua Italiana**

- **Lingua Italiana**
  - Parole nuove
  - **Consulenza linguistica**
    - La storia della consulenza linguistica
    - **Risposte ai quesiti**
    - Poni un quesito
    - Bibliografia della consulenza linguistica
  - Stazione bibliografica
  - L'Articolo
  - Il Tema

Le piazze della lingua

Il Tema

### Sulla pronuncia del nesso *gl*

DOMANDE

**Quesito:**

Alcuni lettori ci hanno chiesto chiarimenti sulla pronuncia del nesso *gl*. Riportiamo la domanda del sig. Luigi Galassi e la risposta data da Luca Serianni, apparsa ne *La Crusca per Voi* (n° 18, aprile 1999, p.10).

**Sulla pronuncia del nesso *gl***

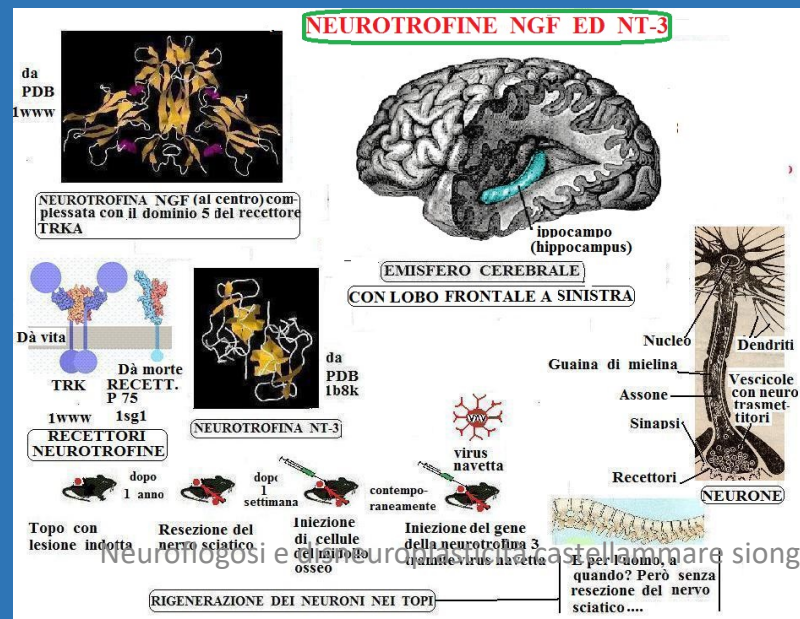
Per quale ragione *g* si pronuncia dura nel nome *Egle* e dolce nel pronome *egli*?

La combinazione *gl* davanti a *i* in posizione intervocalica indica una laterale palatale, dando vita ad un digramma (*figli*: due lettere per un unico suono; poche eccezioni, come *negligente*, *ipoglicemia*, *sigli*, voce del verbo *siglare*) o a un trigramma (*figlio*, *figlia*, *figlie*, *tagliuzzare*: tre lettere, per un unico suono; eccezione: *nevrogli*). Davanti ad altre vocali in qualsiasi posizione non è che la combinazione di due distinte consonanti, una velare sonora e una laterale: oltre al nome classicheggiante *Egle*, avremmo dunque *gleba*, *glenoide*, *inglese*, *negletto*; *gloria*, *troglodita*; *glabro*, *Aglaia*; *glucosio*, *deglutire*, ecc.

guaina (diffuso ma erroneo guàina) s. f. [lat. *vagīna*; cfr. *vagina*].

# la neuroplasticità, non solo input neurotrofici (neurotrofine), ma anche metabolici..le semaforine

- A spiegare i fenomeni di neuroriparazione vengono chiamate in causa cellule specializzate tra le quali, non uniche, le neurotrofine che stimolano la crescita neuronale. Al tempo stesso altre cellule come le semaforine (mai nome fu più azzeccato, trattandosi di proteine a funzione di segnalazione principalmente coinvolte nella differenziazione neuronale embrionale agendo come chemio repulsore o con ruolo all'opposto di richiamo detto chemiotassi) **ne indicano la direzione di crescita**. Il tutto avviene compatibilmente alle possibilità "nutritive", in realtà metaboliche e pertanto principalmente **in funzione della disponibilità di glucosio**.



## E da segnali stop: No-go

La funzione di Nogo nel CNS adulto è ora intesa come quella di un **regolatore negativo della crescita neuronale**, che porta alla stabilizzazione del cablaggio del sistema nervoso centrale a scapito di estesi riarrangiamenti e rigenerazione plastica dopo l'infortunio. Inoltre, Nogo e le proteine interagiscono con varie componenti intracellulari e possono avere ruoli nella regolazione della struttura del reticolo endoplasmatico (ER), nell'elaborazione della proteina precursore dell'amiloide e nella sopravvivenza cellulare.

[Nat Rev Neurosci](#). 2010 Dec;11(12):799-811. doi: 10.1038/nrn2936. Epub 2010 Nov 3.

### **Functions of Nogo proteins and their receptors in the nervous system.**

[Schwab ME](#)<sup>1</sup>.

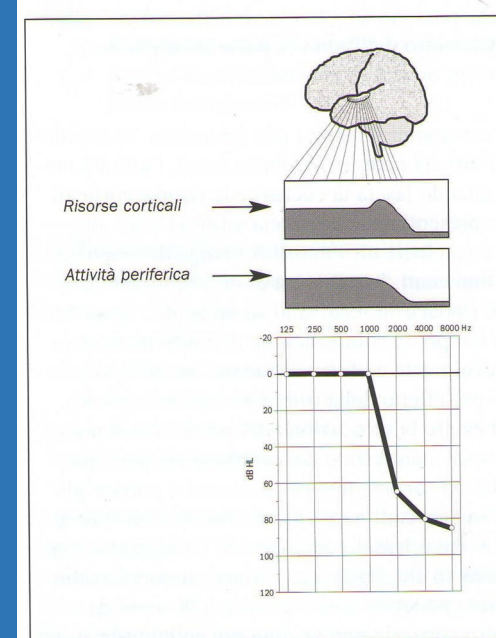
#### **+ Author information**

#### **Abstract**

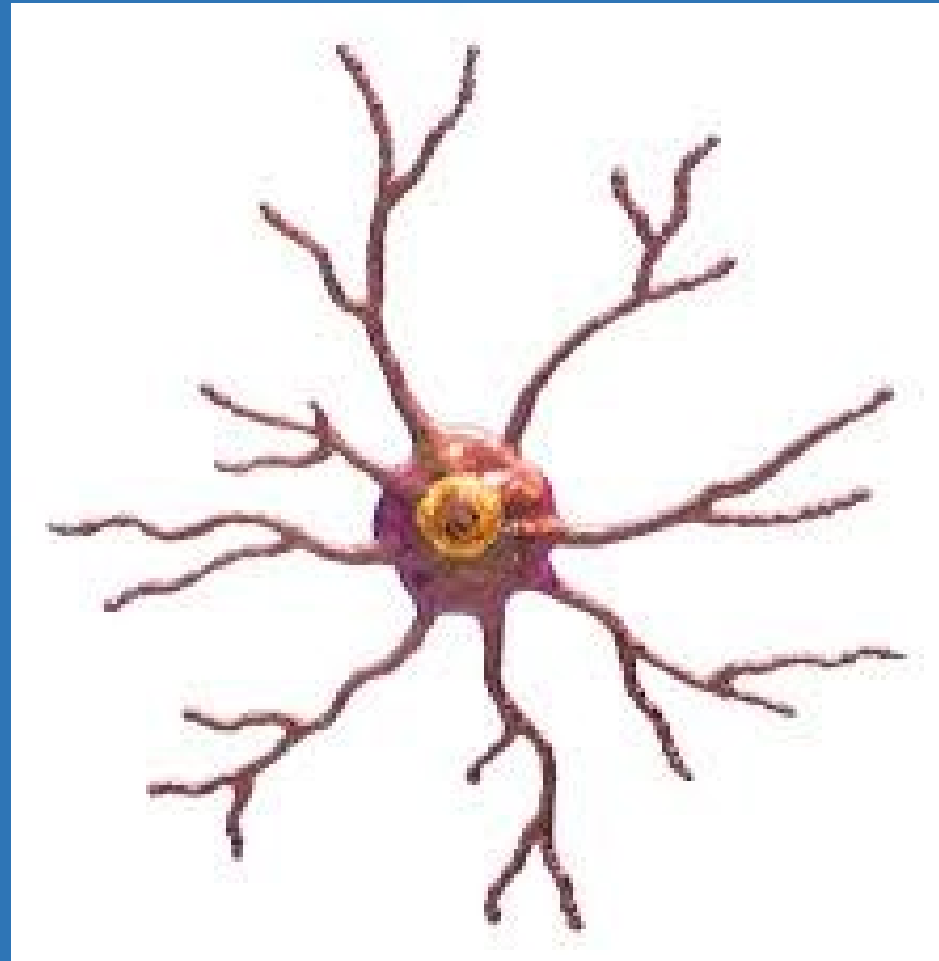
The membrane protein Nogo-A was initially characterized as a CNS-specific inhibitor of axonal regeneration. Recent studies have uncovered regulatory roles of Nogo proteins and their receptors--in precursor migration, neurite growth and branching in the developing nervous system--as well as a growth-restricting function during CNS maturation. The function of Nogo in the adult CNS is now understood to be that of a negative regulator of neuronal growth, leading to stabilization of the CNS wiring at the expense of extensive plastic rearrangements and regeneration after injury. In addition, Nogo proteins interact with various intracellular components and may have roles in the regulation of endoplasmic reticulum (ER) structure, processing of amyloid precursor protein and cell survival.

L'uso della protesi acustica o dell'I.C. disattiva i processi di neuroflogosi?

No ma evita il vuoto corticale. La Paura del nulla

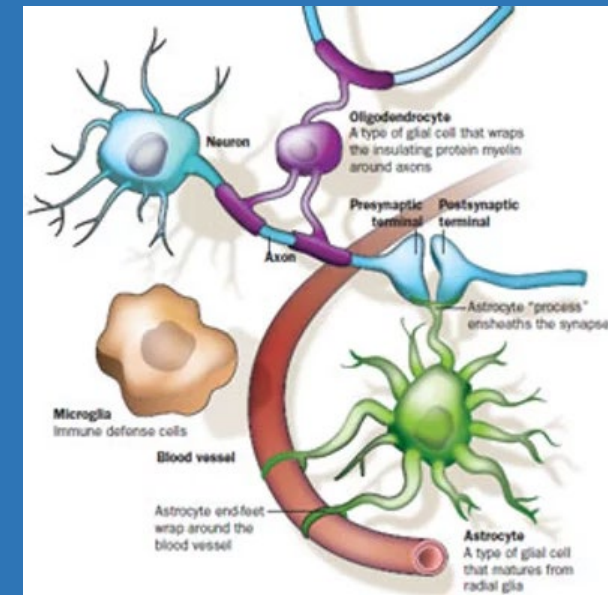


Ruolo principale in neuroflogosi è ricoperto dalla microglia alla quale è demandata la immunosorveglianza



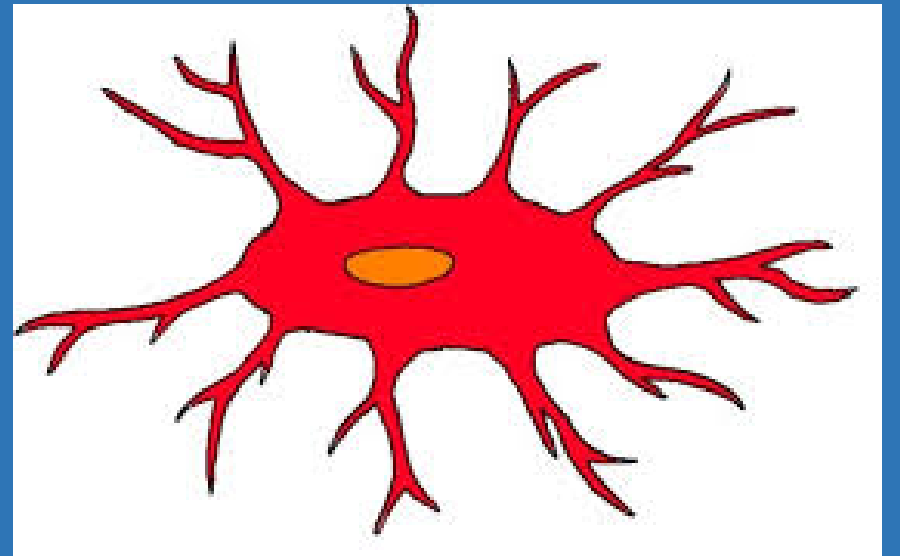
# La glia ci introduce al connubio vaso-neurone

- Scoperta da quel Ramon Y Cajal (1891) che ne avrebbe relegato il suo ruolo a funzione nutritiva di sostegno, esse **sono probabilmente il fondamento della neuroplasticità.**
- **Regolano i fluidi che circondano i neuroni e le loro sinapsi, provvedendo quindi al nutrimento delle cellule nervose.**



# Microglia

- La microglia ha funzione di immuno sorveglianza ed è costituita da **macrofagi**
- Sono pertanto elementi di derivazione monocitaria e non dall'ectoderma ma vengono inseriti tra gli elementi gliali, svolgendo funzione di sostegno neuronale
- Si spostano all'interno del cervello



# La microglia: uno scanner del cortex

- La microglia è **estremamente dinamica**, molto più di qualsiasi altra cellula nel cervello adulto
- Secondo Nimmerjahn, i movimenti delle cellule potrebbero sondare l'intero cervello ogni paio d'ore



[Science](#). 2005 May 27;308(5726):1314-8. Epub 2005 Apr 14.

## **Resting microglial cells are highly dynamic surveillants of brain parenchyma in vivo.**

[Nimmerjahn A](#)<sup>1</sup>, [Kirchhoff F](#), [Helmchen E](#).

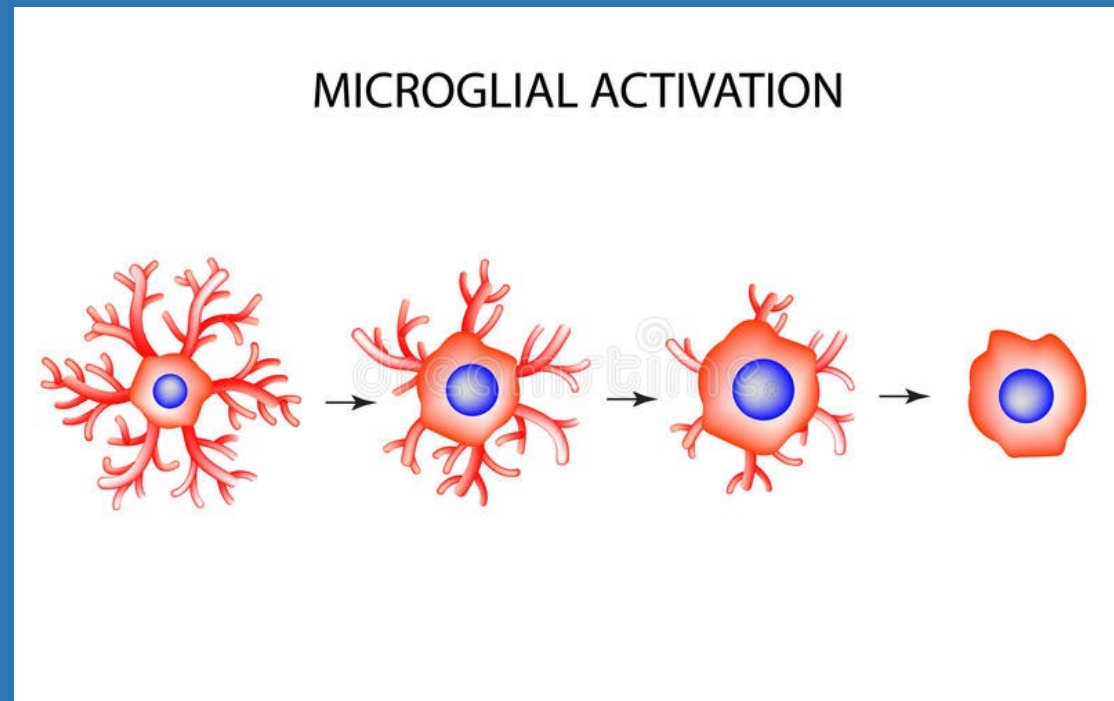
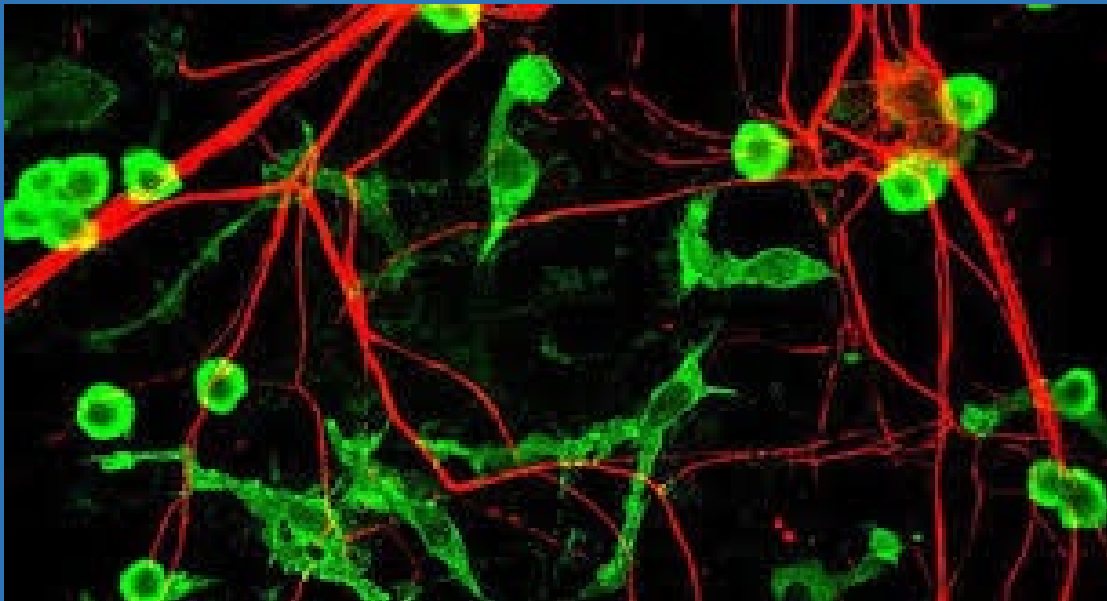
[+](#) Author information

### **Abstract**

Microglial cells represent the immune system of the mammalian brain and therefore are critically involved in various injuries and diseases. Little is known about their role in the healthy brain and their immediate reaction to brain damage. By using in vivo two-photon imaging in neocortex, we found that microglial cells are highly active in their presumed resting state, continually surveying their microenvironment with extremely motile processes and protrusions. Furthermore, blood-brain barrier disruption provoked immediate and focal activation of microglia, switching their behavior from patrolling to shielding of the injured site. Microglia thus are busy and vigilant housekeepers in the adult brain.

# L'attivazione della microglia

- Dopo un insulto la microglia (in verde) entra in azione, variando il suo stato di riposo a forma di ragno e assumendo formazioni simili a gocce d'acqua disperse su una superficie liscia che inglobano ed eliminano il tessuto danneggiato



Il ruolo della Microglia – macrofagi attivata è quello di promuovere e sostenere lo stato neuroinfiammatorio mediante rilascio di *citochine, intermedi reattivi dell'ossigeno(ROS)*, proteasi, fattori del complemento e chemochine

## The immunology of stroke: from mechanisms to translation

[Costantino Iadecola](#) and [Josef Anrather](#)

[Author information](#) ► [Copyright and License information](#) ►

The publisher's final edited version of this article is available at [Nat Med](#)  
See other articles in PMC that [cite](#) the published article.

### Abstract

Go to: 

Immunity and inflammation are key elements of the pathobiology of stroke, a devastating illness second only to cardiac ischemia as a cause of death worldwide. While the immune system participates in the brain damage produced by ischemia, the damaged brain, in turn, exerts a powerful immunosuppressive effect that promotes fatal intercurrent infections and threatens the survival of stroke patients. Inflammatory signaling is instrumental in all stages of the ischemic cascade, from the early damaging events triggered by arterial occlusion, to the late regenerative processes underlying post-ischemic tissue repair. Recent developments have revealed that stroke, like multiple sclerosis, engages both innate and adaptive immunity. But, unlike multiple sclerosis, adaptive immunity triggered by newly exposed brain antigens does not have an impact on the acute phase of the damage. Nevertheless, modulation of adaptive immunity exerts a remarkable protective effect on the ischemic brain and offers the prospect of new stroke therapies. However, immunomodulation is not devoid of deleterious side effects, and gaining a better understanding of the reciprocal interaction between the immune system and the ischemic brain is essential to harness the full therapeutic potential of the immunology of stroke.

Il loro rilascio di rilascio *non ha necessariamente azione citotossica ma, attraverso il rilascio di interleuchine (4 e 10) neuroprotettiva*

[Ann N Y Acad Sci. 2003 Jun;991:214-28.](#)

## **The role of glial reaction and inflammation in Parkinson's disease.**

[Hirsch EC](#)<sup>1</sup>, [Breidert T](#), [Rousselet E](#), [Hunot S](#), [Hartmann A](#), [Michel PP](#).

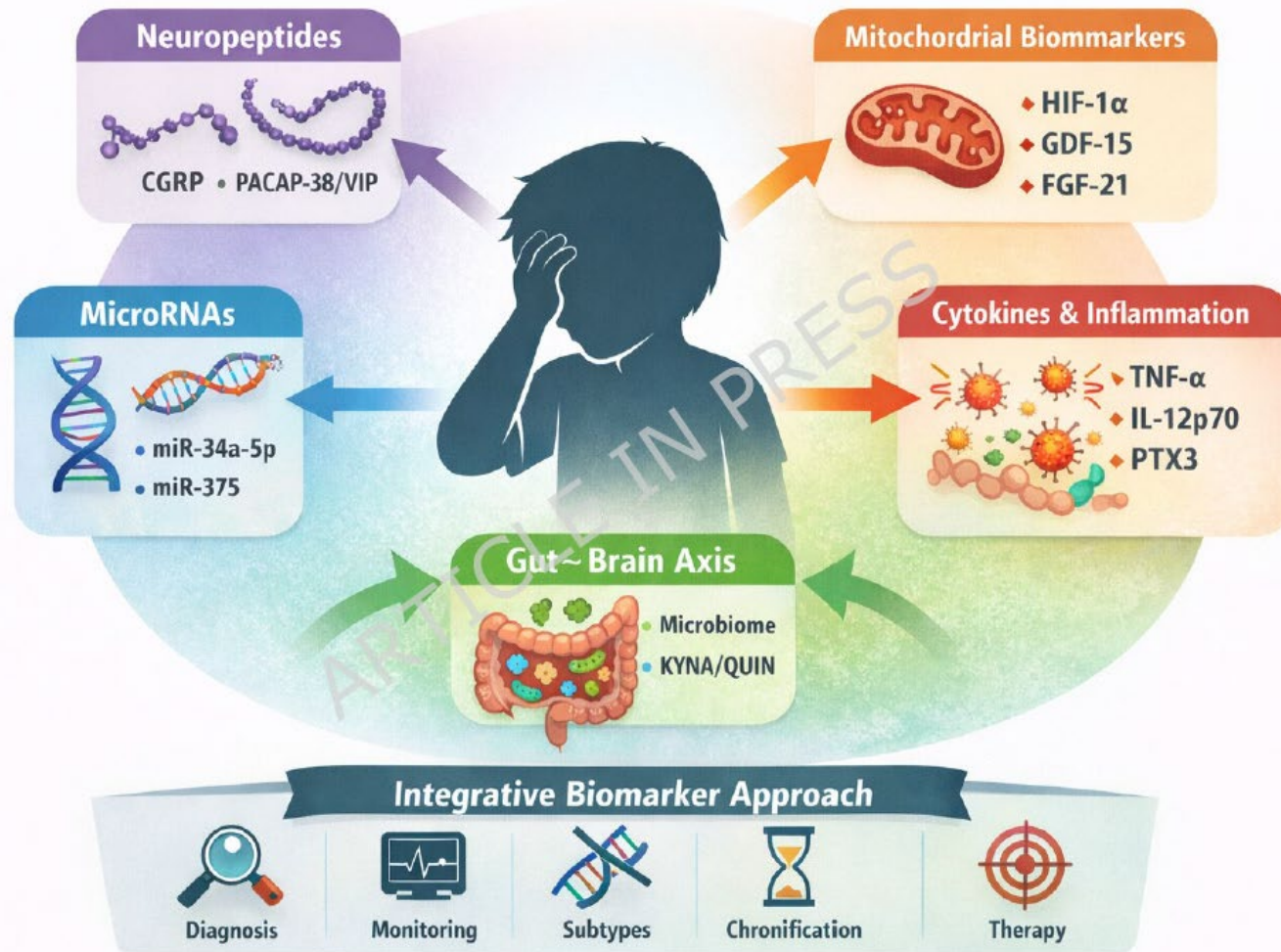
### **⊕ Author information**

### **Abstract**

The glial reaction is generally considered to be a consequence of neuronal death in neurodegenerative diseases such as Alzheimer's disease, Huntington's disease, and Parkinson's disease. In Parkinson's disease, postmortem examination reveals a loss of dopaminergic neurons in the substantia nigra associated with a massive astrogliosis and the presence of activated microglial cells. Recent evidence suggests that the disease may progress even when the initial cause of neuronal degeneration has disappeared, suggesting that toxic substances released by the glial cells may be involved in the propagation and perpetuation of neuronal degeneration. Glial cells can release deleterious compounds such as proinflammatory cytokines (TNF-alpha, IL-1beta, IFN-gamma), which may act by stimulating nitric oxide production in glial cells, or which may exert a more direct deleterious effect on dopaminergic neurons by activating receptors that contain intracytoplasmic death domains involved in apoptosis. In line with this possibility, an activation of proteases such as caspase-3 and caspase-8, which are known effectors of apoptosis, has been reported in Parkinson's disease. Yet, caspase inhibitors or invalidation of TNF-alpha receptors does not protect dopaminergic neurons against degeneration in experimental models of the disease, suggesting that manipulation of a single signaling pathway may not be sufficient to protect dopaminergic neurons. In contrast, the antiinflammatory drugs pioglitazone, a PPAR-gamma agonist, and the tetracycline derivative minocycline have been shown to reduce glial activation and protect the substantia nigra in an animal model of the disease. Inhibition of the glial reaction and the inflammatory processes may thus represent a therapeutic target to reduce neuronal degeneration in Parkinson's disease.



...a tutte le età



Curr Pain Headache Rep (2014) 18:401  
DOI 10.1007/s11916-013-0401-4

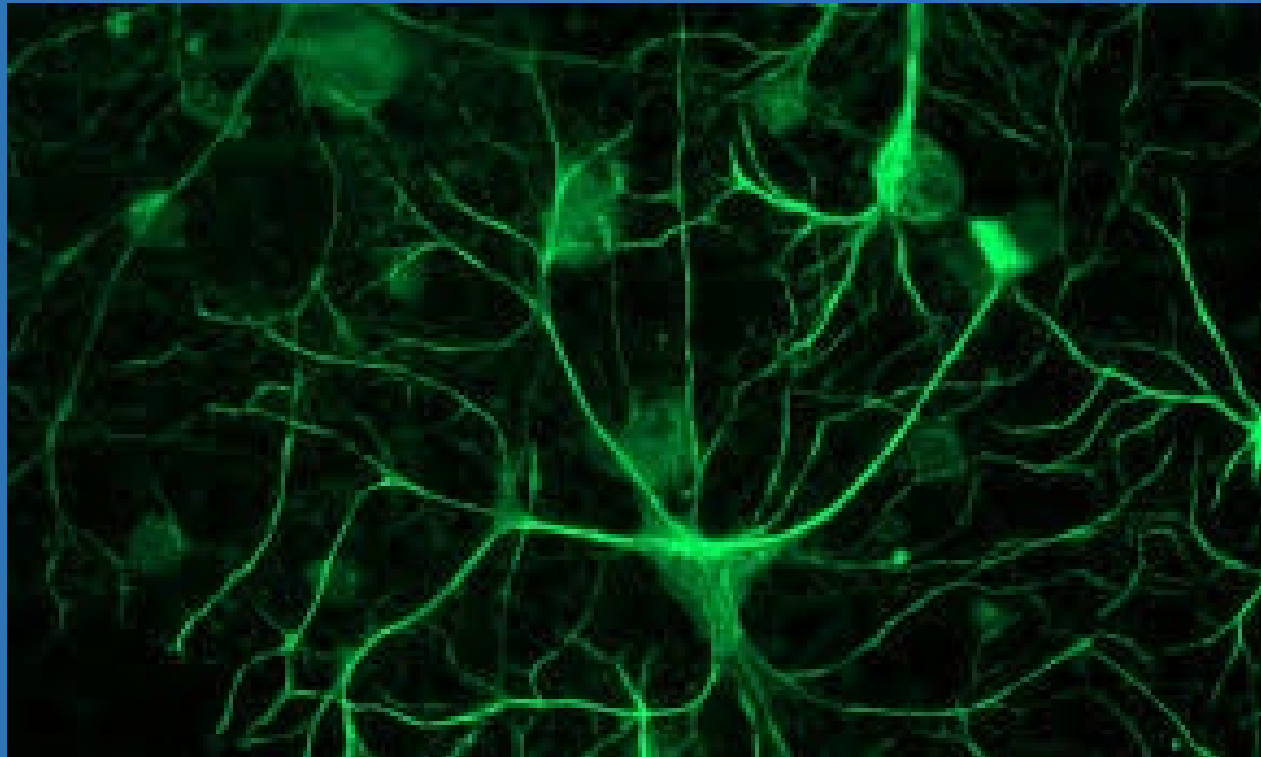
CHILDHOOD AND ADOLESCENT HEADACHE (S EVERS, SECTION EDITOR)

## Primary Headaches in Children Under the Age of 7 Years

Ishaq Abu-Arafeh • Rachel Howells

# Un aiuto giunge anche dagli astrociti

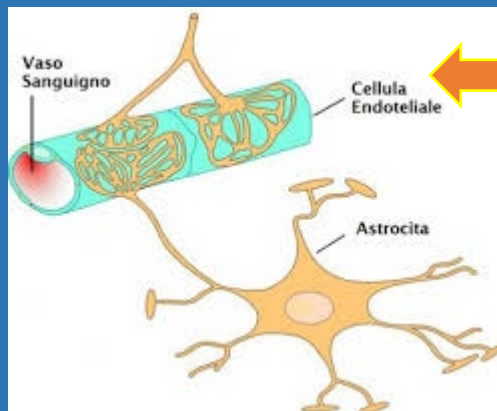
- Rimozione di radicali liberi
- produzione di fattori neurotrofici (**BDNF** e **GDNF**)



# Gli astrociti e flogosi: fattori neurotrofici

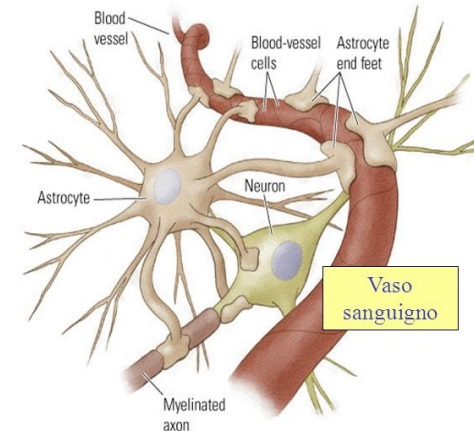
Sono le cellule vere artefici dell'attività metabolica corticale

Tra le cellule gliali che mediano la risposta infiammatoria nel sistema nervoso centrale, gli astrociti rivestono un ruolo particolarmente importante in quanto, oltre a rispondere allo stimolo di molecole pro-infiammatorie esogene o prodotte dalla stessa microglia attivata, **producono anche fattori di crescita e neurotrofine** essenziali per la sopravvivenza della cellula neuronale



## Gli astrociti nutrono i neuroni

Essi sono in contatto da un lato con i vasi del sistema circolatorio, dall'altro con i neuroni



Grazie a questo loro ruolo, gli **astociti** assieme alle cellule endoteliali dei vasi vanno a costituire la **barriera emato-encefalica**

# Ruolo dei mastociti

Immunity  
Previews

CellPress

## Mast Cells Get on Your Nerves in Itch

Tiphaine Voisin<sup>1</sup> and Isaac M. Chiu<sup>1,\*</sup>

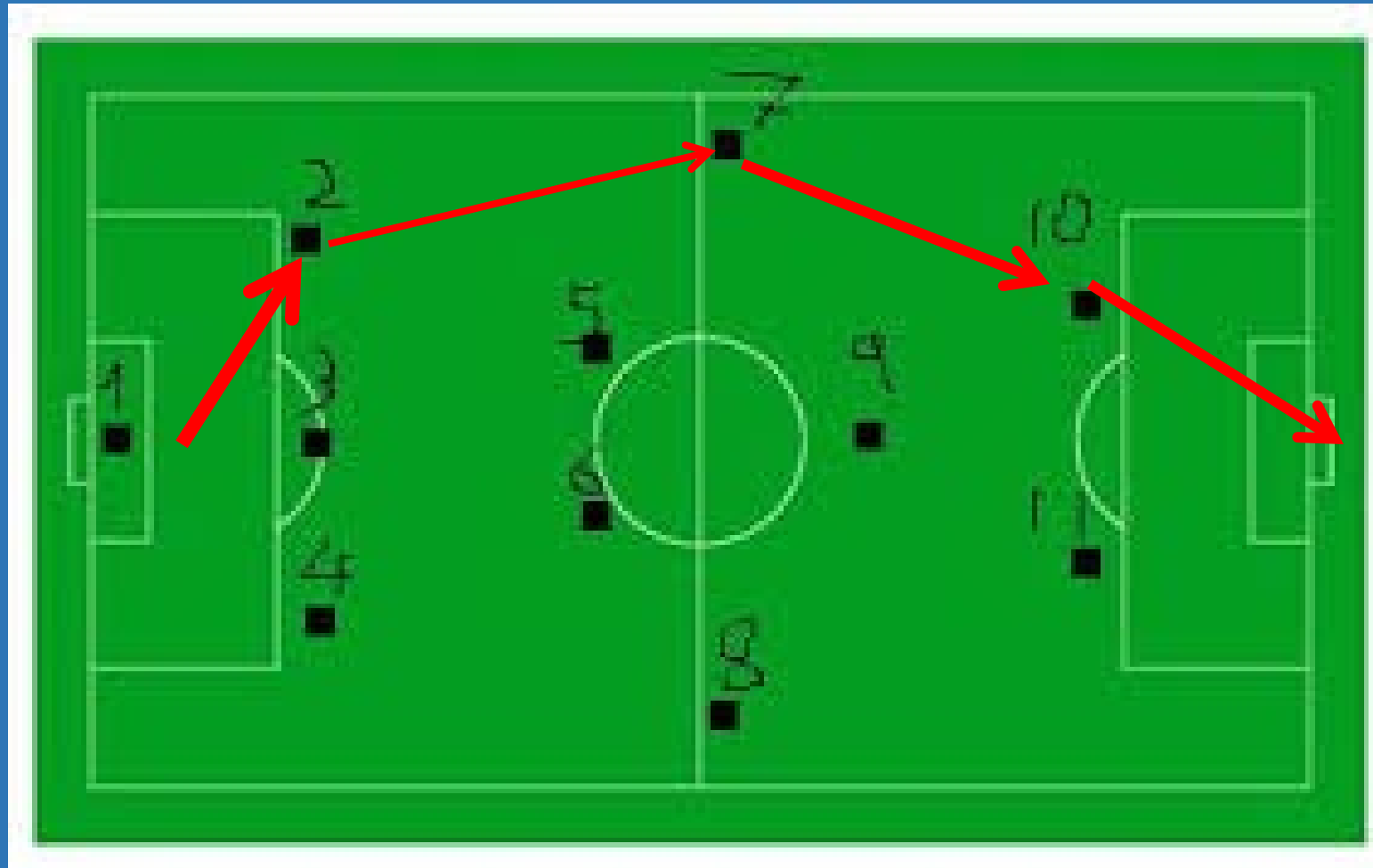
<sup>1</sup>Harvard Medical School, Department of Immunology, Boston, MA 02115, USA

\*Correspondence: [isaac\\_chiu@hms.harvard.edu](mailto:isaac_chiu@hms.harvard.edu)

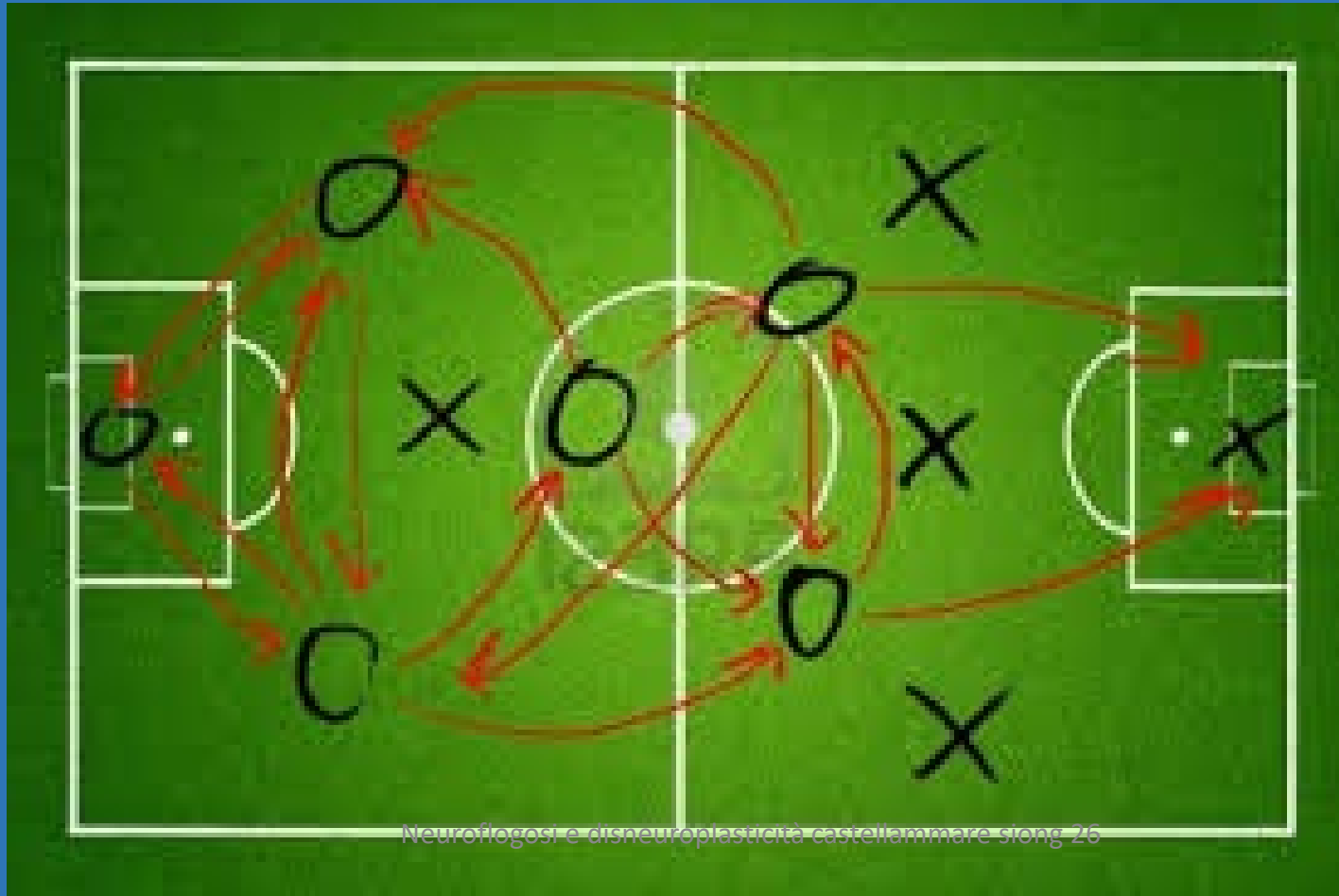
<https://doi.org/10.1016/j.immuni.2019.04.007>

Mast-cell-nerve interactions play an integral role in itch and inflammation. Meixiong et al. (2019) show that the receptors MRGPRB2 and FcεRI mediate distinct types of mast cell activation and nerve interactions and that mast cell activation through MRGPRB2 drives itch in allergic contact dermatitis.

Non è sufficiente poiché il SNC non funziona grazie a «stazioni» che inviano la loro informazione a quella successivo



Ma grazie a sinapsi(stazioni) , che pur con la loro individualità, inviano dopo aver « subito» anche le informazioni di altri neurotrasmettitori, nervosi e/o ormonali



# Poichè l'uomo è un animale chimico anzi biochimico.

## La chimica dell'innamoramento

Quando ci innamoriamo si attiva un'autentica tempesta di ormoni, neurotrasmettitori e sostanze chimiche che ci permettono di percepire intense sensazioni fisiche

### Feniletilamina (PEA)

Responsabile dell'euforia e della positività all'inizio di un rapporto amoroso

### Adrenalina

Provoca un aumento del battito cardiaco, della respirazione e della pressione sanguigna, da cui ha origine il rossore del volto

### Ossitocina

Genera sensazioni affettive e protettive rafforzando la componente emotiva dell'innamoramento

### Vasopressina

È l'ormone che spinge alla fedeltà

### Endorfine

Hanno un'azione rilassante, calmante, analgesica. Entrano in gioco quando l'innamoramento si trasforma in una relazione meno passionale e più affettiva

### Noradrenalina

Provoca eccitazione, euforia ed entusiasmo. Fa passare l'appetito

### Feromoni

Sono emessi da pelle, capelli, saliva, ghiandole ascellari, urina e flusso mestruale e, percepiti da un organo recettore situato nel vomere nasale, scatenano l'attrazione fisica

### Dopamina

Genera sensazioni piacevoli di benessere

### Estrogeni e androgeni (donna)

Attivano i centri cerebrali capaci di tradurre un desiderio erotico in una risposta anche fisica che si propaga a tutto il corpo

### Testosterone (uomo)

Rilasciato dai testicoli, è l'ormone principe del desiderio sessuale e stimola la libido



# Almeno in parte...

- 60 litri H<sub>2</sub>O
- ½ litro H Cl
- Proteine pari a 30 Hg arachidi
- Carbonio pari a 1000 matite
- Fosforo pari a 3000 fiammiferi

EPPURE.....

# Cosa stimola la neuoplasticità

- Ambiente arricchito
- Sonno melatonina
- Esercizio fisico ( vestibolo influenza ippocampo poiché la vertigine limita a muoversi?)
- Apprendimento
- Memoria
- Traumi-ischemia
- Steroidi
- litio



le ricerche di Lulu Xie(2013):il sistema glinfatico accentua la propria attività di clearance durante il sonno, specie sulla  $\beta$  amiloide

[Science](#). 2013 Oct 18;342(6156):373-7. doi: 10.1126/science.1241224.

## **Sleep drives metabolite clearance from the adult brain.**

[Xie L](#)<sup>1</sup>, [Kang H](#), [Xu Q](#), [Chen MJ](#), [Liao Y](#), [Thiyagarajan M](#), [O'Donnell J](#), [Christensen DJ](#), [Nicholson C](#), [Iliff JJ](#), [Takano T](#), [Deane R](#), [Nedergaard M](#).

### **⊕ Author information**

#### **Abstract**

The conservation of sleep across all animal species suggests that sleep serves a vital function. We here report that sleep has a critical function in ensuring metabolic homeostasis. Using real-time assessments of tetramethylammonium diffusion and two-photon imaging in live mice, we show that natural sleep or anesthesia are associated with a 60% increase in the interstitial space, resulting in a striking increase in convective exchange of cerebrospinal fluid with interstitial fluid. In turn, convective fluxes of interstitial fluid increased the rate of  $\beta$ -amyloid clearance during sleep. Thus, the restorative function of sleep may be a consequence of the enhanced removal of potentially neurotoxic waste products that accumulate in the awake central nervous system.

# Lo sviluppo cerebrale dipende anche dal sonno

[eNeuro](#). 2016 Jun 20;3(2). pii: ENEURO.0053-16.2016. doi: 10.1523/ENEURO.0053-16.2016.

## Effects of Chronic Sleep Restriction during Early Adolescence on the Adult Pattern of Connectivity of Mouse Secondary Motor Cortex.

[Billeh YN](#)<sup>1</sup>, [Rodriguez AV](#)<sup>2</sup>, [Belleli M](#)<sup>3</sup>, [Bernard A](#)<sup>4</sup>, [de Vivo L](#)<sup>5</sup>, [Funk CM](#)<sup>6</sup>, [Harris J](#)<sup>4</sup>, [Honjoh S](#)<sup>5</sup>, [Mihalas S](#)<sup>4</sup>, [Ng L](#)<sup>4</sup>, [Koch C](#)<sup>4</sup>, [Cirelli C](#)<sup>5</sup>, [Tononi G](#)<sup>5</sup>.

### Author information

#### Abstract

Cortical circuits mature in stages, from early synaptogenesis and synaptic pruning to late synaptic refinement, resulting in the adult anatomical connection matrix. Because the mature matrix is largely fixed, genetic or environmental factors interfering with its establishment can have irreversible effects. Sleep disruption is rarely considered among those factors, and previous studies have focused on very young animals and the acute effects of sleep deprivation on neuronal morphology and cortical plasticity. Adolescence is a sensitive time for brain remodeling, yet whether chronic sleep restriction (CSR) during adolescence has long-term effects on brain connectivity remains unclear. We used viral-mediated axonal labeling and serial two-photon tomography to measure brain-wide projections from secondary motor cortex (MOs), a high-order area with diffuse projections. For each MOs target, we calculated the projection fraction, a combined measure of passing fibers and axonal terminals normalized for the size of each target. We found no homogeneous differences in MOs projection fraction between mice subjected to 5 days of CSR during early adolescence (P25-P30,  $\geq 50\%$  decrease in daily sleep,  $n=14$ ) and siblings that slept undisturbed ( $n=14$ ). Machine learning algorithms, however, classified animals at significantly above chance levels, indicating that differences between the two groups exist, but are subtle and heterogeneous. Thus, sleep disruption in early adolescence may affect adult brain connectivity. However, because our method relies on a global measure of projection density and was not previously used to measure connectivity changes due to behavioral manipulations, definitive conclusions on the long-term structural effects of early CSR require additional experiments.

**KEYWORDS:** adolescence; secondary motor cortex; sensitive period; sleep loss

«Il sonno è il prezzo che paghiamo per la plasticità sinaptica !»

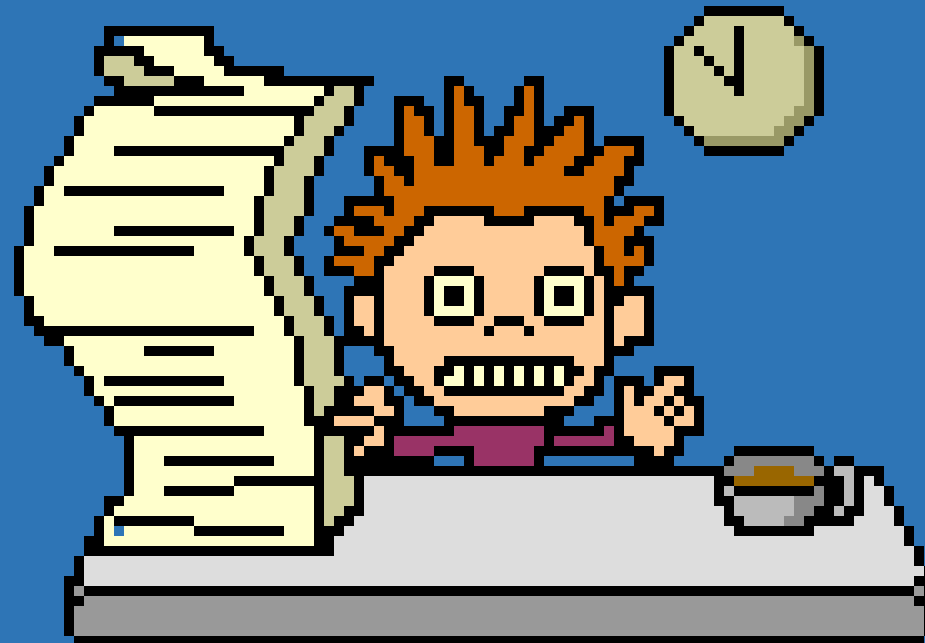
**SLEEP RESEARCH**

## **Ultrastructural evidence for synaptic scaling across the wake/sleep cycle**

**Luisa de Vivo,<sup>1</sup> Michele Bellesi,<sup>1,2</sup> William Marshall,<sup>1</sup> Eric A. Bushong,<sup>3</sup>  
Mark H. Ellisman,<sup>3,4</sup> Giulio Tononi,<sup>1\*</sup> Chiara Cirelli<sup>1\*</sup>**

# SONNO APPRENDIMENTO e COMPORTAMENTO

- SBADIGLIANDO SI IMPARA e NON SBAGLIANDO SI IMPARA (A.Messina)



# Il sonno precoce fissa il termine dell'adolescenza

- Sino alla pubertà non vi è alcuna differenza tra sonno maschile e femminile
- Con l'inizio della produzione ormonale, **le donne dormono meno**, condizione che si manterrà sino ai 50 anni quando le due "curve si ricongiungono



# Sonno Depressione anziano e triptofano

Da tempo l'amminoacido triptofano (TRP) è conosciuto come precursore della serotonina. Tuttavia questa via del metabolismo è, dal punto di vista quantitativo, di significato secondario. La maggior parte del TRP è impiegata nella produzione di **chinurenina**:

Gli enzimi **IDO / TDO** così come **KMO** vengono attivati da citochine infiammatorie (IFN- $\alpha$ , - $\beta$ , - $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-6 e PAF). Le infiammazioni favoriscono così la produzione di chinurenina e di acido chinolinico. Durante la produzione di serotonina e melatonina, al contrario, il TRP viene sottratto; per questo motivo la sintesi può diminuire fino al 50% e limitare l'approvvigionamento delle due sostanze.

Il NAD (Nicotinammide Adenina Dinucleotide) è un coenzima essenziale presente in tutte le cellule viventi, fondamentale per il metabolismo energetico (produzione di ATP), la riparazione del DNA e la regolazione dell'invecchiamento. I suoi livelli diminuiscono con l'età,

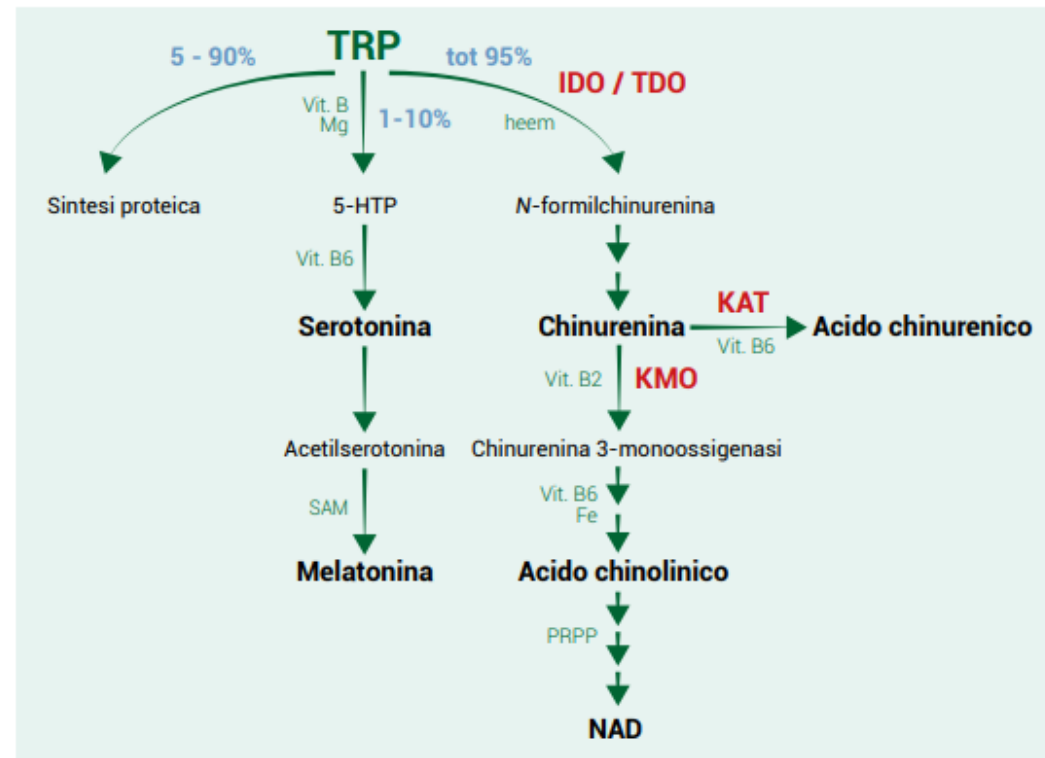


Immagine 1: via del metabolismo

ATP

**TRP** = Triptofano

**TDO** = Triptofano 2,3-diossigenasi (soprattutto fegato, cuore, polmoni, cervello)

**IDO** = Indoloammina 2,3-diossigenasi (restanti tessuti)

**5-HTP** = 5-idrossitriptofano

**KMO** = Chinurenina monoossigenasi

**KAT** = kynurenine-oxoglutarat-transaminase

**NAD** = Nicotinammide adenina dinucleotide (equivalente di riduzione, co-fattore)

**SAM** = S-adenosil metionina

**PRPP** = 5-fosforibosil-1-pirofosfato

# Neuroflogosi- depressione

Review > CNS Neurol Disord Drug Targets. 2016;15(4):414-33.

doi: 10.2174/1871527315666160321104749.

## Disease-Induced Neuroinflammation and Depression

Cristina Benatti, Joan M C Blom, Giovanna Rigillo, Silvia Alboni, Francesca Zizzi, Riccardo Torta, Nicoletta Brunello, Fabio Tascedda <sup>1</sup>

Review > Pain Ther. 2017 Dec;6(Suppl 1):11-17. doi: 10.1007/s40122-017-0088-z.

Epub 2017 Nov 24.

## A Review of the Emotional Aspects of Neuropathic Pain: From Comorbidity to Co-Pathogenesis

Riccardo Torta <sup>1</sup>, Valentina Ieraci <sup>2</sup>, Francesca Zizzi <sup>1</sup>

## The chemotherapy long-term effect on cognitive functions and brain metabolism in lymphoma patients

B Baudino <sup>1</sup>, F D'agata, P Caroppo, G Castellano, S Cauda, M Manfredi, E Geda, L Castelli, P Mortara, L Orsi, F Cauda, K Sacco, R B Ardito, L Pinessi, G Geminiani, R Torta, G Bisi

- L'elevato livello di citochine si associa a depressione dell'umore , **DISFUNZIONE COGNITIVA** , **DOLORE** e **CONDIZIONE DI STRESS** (post COVID ma anche semplice influenza??)

# depressione facilita il circuito del dolore e apre le porte al dolore cronico



- Negli ultimi anni, gli studi hanno riscontrato notevoli sovrapposizioni tra i cambiamenti della neuroplasticità indotti dal dolore e dalla depressione e i cambiamenti dei meccanismi neurobiologici. Tali sovrapposizioni sono vitali per facilitare l'insorgenza e lo sviluppo del dolore cronico e della depressione indotta dal dolore cronico

# *diversificare le terapie del sonno*

- il corpo maschile sembra avere *minori difficoltà di adattamento* quando occorre restare svegli la notte ed anche l'incidenza dei **disturbi del sonno** è minore nell'uomo, rispetto alla donna.
- Quando la temperatura corporea cala, come accade nel sonno, i vasi sanguigni nelle zone periferiche del corpo, quindi anche nelle estremità, si costringono. Poco afflusso di sangue si traduce in un progressivo raffreddamento delle zone interessate (soprattutto i piedi!) e maggiore ricerca della coperta.
- variazioni cicliche degli ormoni femminili, ostacolano la fase REM del sonno nelle donne e con essa la possibilità di sognare che, negli uomini, risulta nettamente superiore.



# Ruolo degli ormoni steroidei

- Sintetizzati, oltre che da surreni e gonadi, dalle cellule gliali e dai neuroni sono tra i più potenti ed efficaci modulatori dei recettori GABA<sub>a</sub>.
- Sostanziali quantità di pregnenolone e deidroepiandrosterone DHEA= sono misurate nei ratti anche dopo asportazione di organi steroidogenici periferici e sono sintetizzate da oligodendrociti e astrociti

**Ormoni steroidei: cosa e quali sono?**

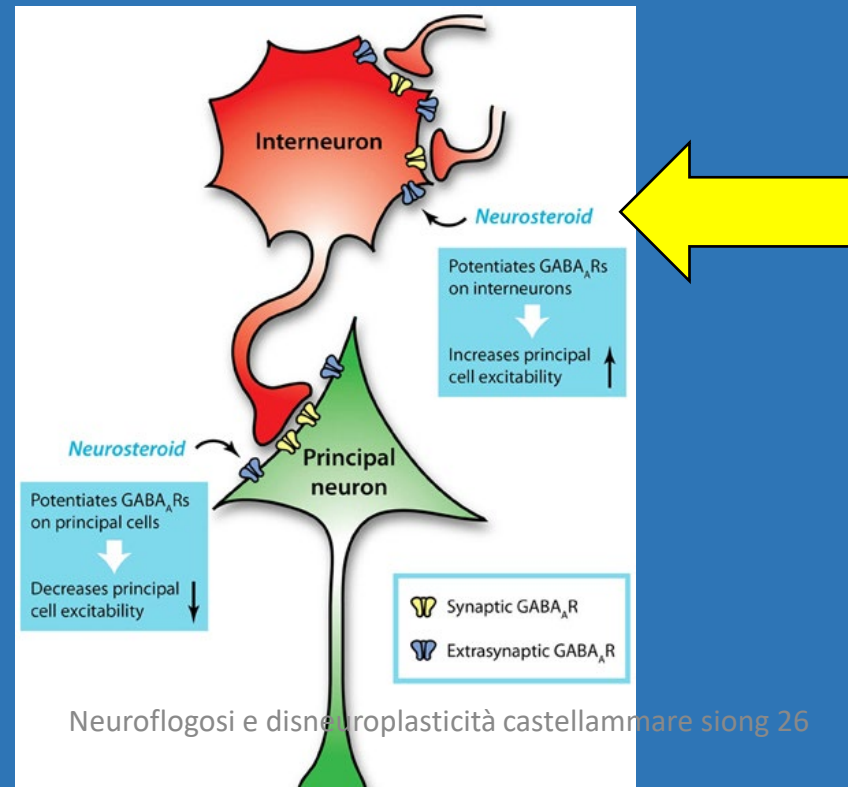
Gli ormoni steroidei sono ormoni lipofili sintetizzati dalle surreni e dalle gonadi a partire dal colesterolo

<b>Mineralocorticoidi:</b> aldosterone	
<b>Glucocorticoidi:</b> cortisolo, cortisone	
<b>Androgeni:</b> androstenedione, testosterone, diidrotestosterone	
<b>Progestinici ed Estrogeni:</b> estradiolo, estrone, estriolo, progesterone	

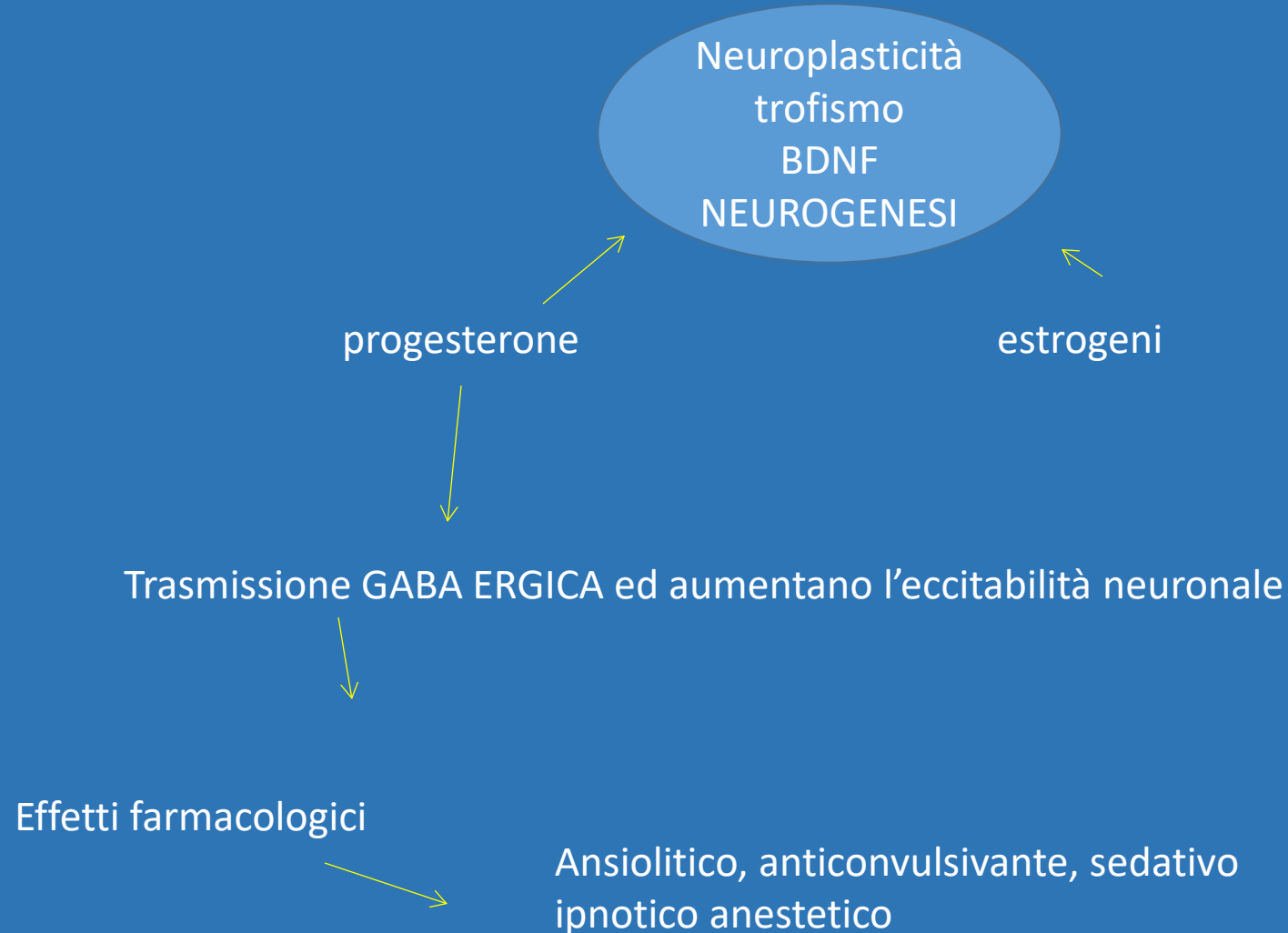
Neuroflogosi e disneuroplasticità castellammare siong 26  
benessere350.com

# Per capire l'importanza: Neurosteroidi modulano GABA

- Tra i modulatori naturali del GABA vi sono i neurosteroidi metaboliti naturali degli ormoni steroidei per questo usati in anestesologia (nalfaxolone, alfadolone, idrossidione e minaxolone) alcuni in senso eccitatorio altri inibitorio



# Estrogeni-progesterone e Neurogenesi



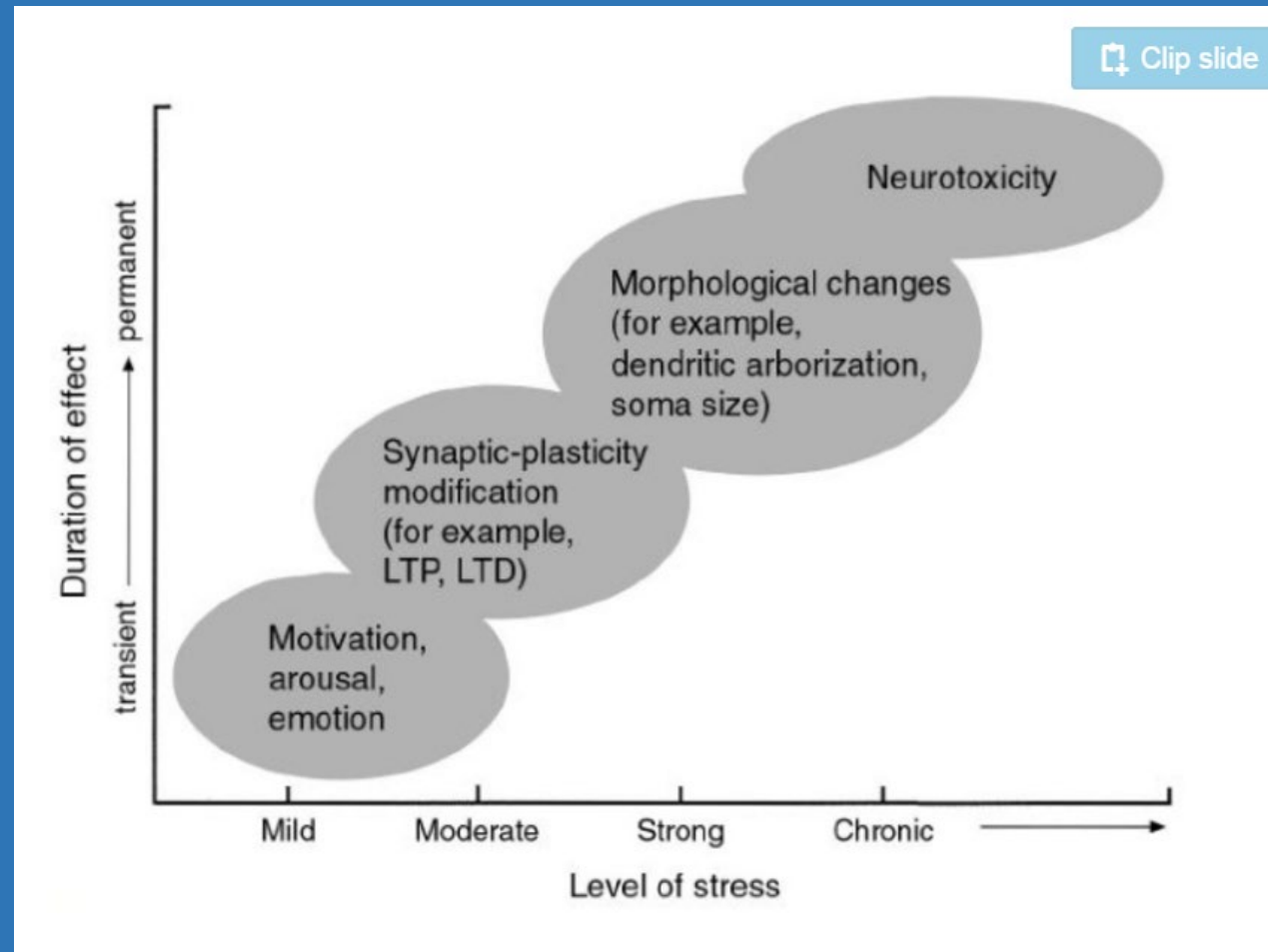
# Menopausa, fattori proneurotossici e neurodegenerazione

Sulla base di questi dati si può affermare che la fase di transizione menopausale rappresenti una “finestra temporale critica” nella quale si sviluppa un assetto ormonale caratterizzato da un forte sbilanciamento di diversi fattori ormonali e dalla netta prevalenza delle influenze proneurotossiche (in particolare, la riduzione della protezione esercitata dagli estrogeni, che, anche in presenza di livelli normali di IGF-1, non sono in grado di stimolare l’espressione di PR-A/B e di ridurre la produzione di IL-6) rispetto a quelle neuroprotettive. Ciò potrebbe rappresentare un elemento favorente lo sviluppo di processi neurodegenerativi.



Che stress!

# Gradi di Stress: dalla neurogenesi alla neurotossicità



# Ne sono esempio i Glucocorticoidi (cortisolo)

## **EFFETTI DEI GLUCOCORTICOIDI**

- I glucocorticoidi sono potenti stimolatori della neurogenesi e della plasticità sinaptica anche nell'adulto
- Possono anche regolare attività come l'apoptosi (morte cellulare programmata)
- Possono quindi indurre profondi cambiamenti nelle regioni bersaglio (soprattutto l'ippocampo)

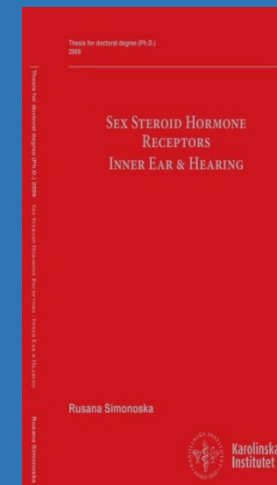
Stress e ippocampo



Ma noi siamo  
ORL!!!

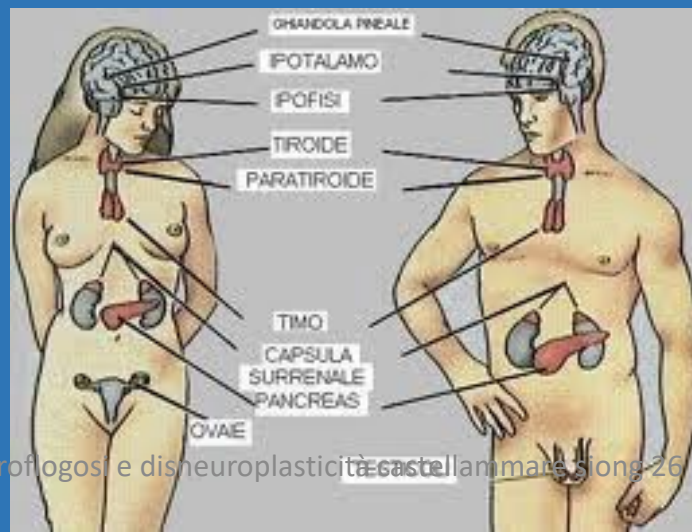


- Alcuni ormoni possono modulare, seppur indirettamente, la funzione uditiva:
- Steroidi
- Ormoni correlati allo stress
- Ormoni che regolano l'equilibrio idroelettrolitico (Vasopressina ADH)
- La Melatonina



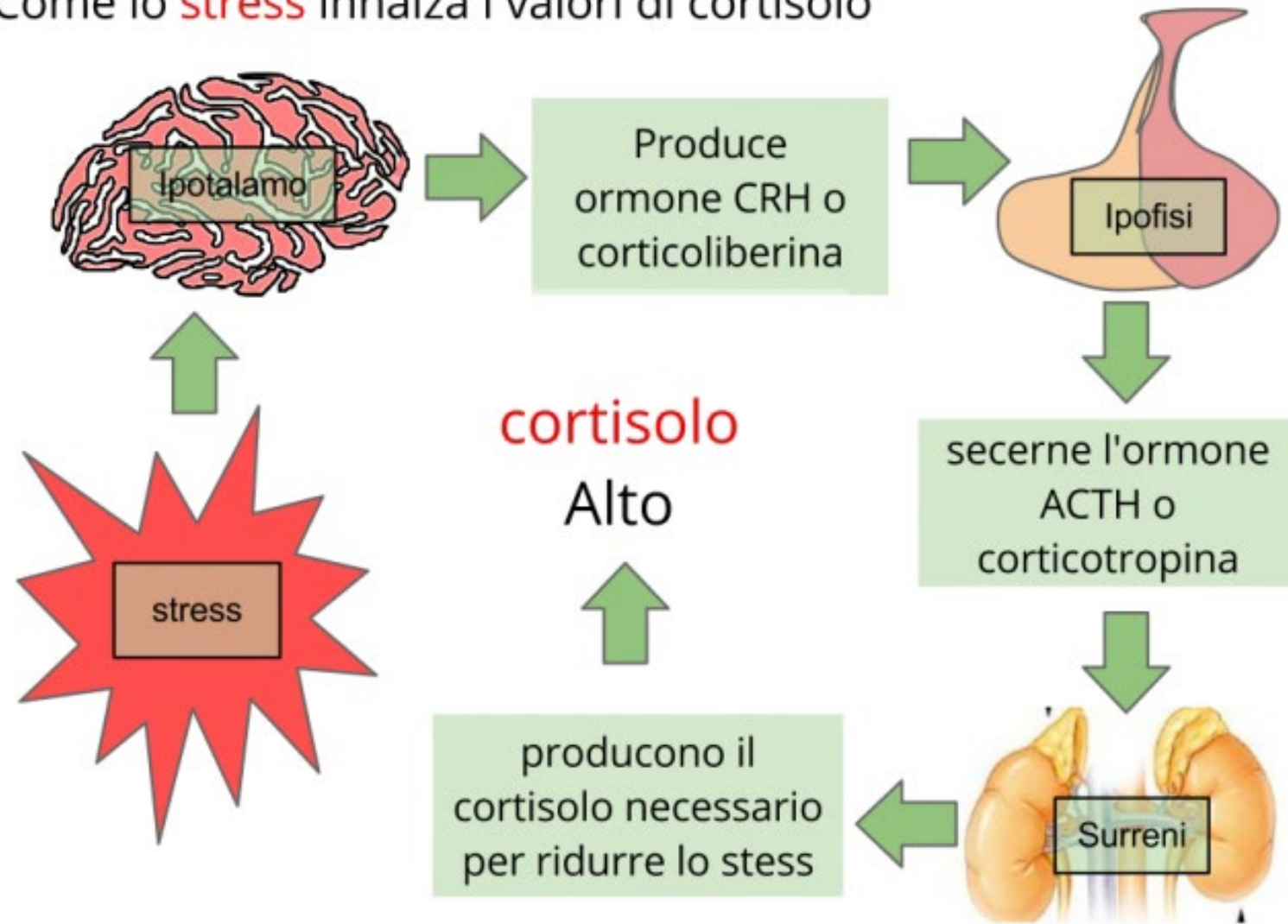
# Ruolo degli ormoni nella neuroplasticità

- - Possono innescare la formazione di connessioni sinaptiche
- Possono influenzare la direzione di crescita dei neuroni
- Possono evitare fenomeni di necrosi neuronale

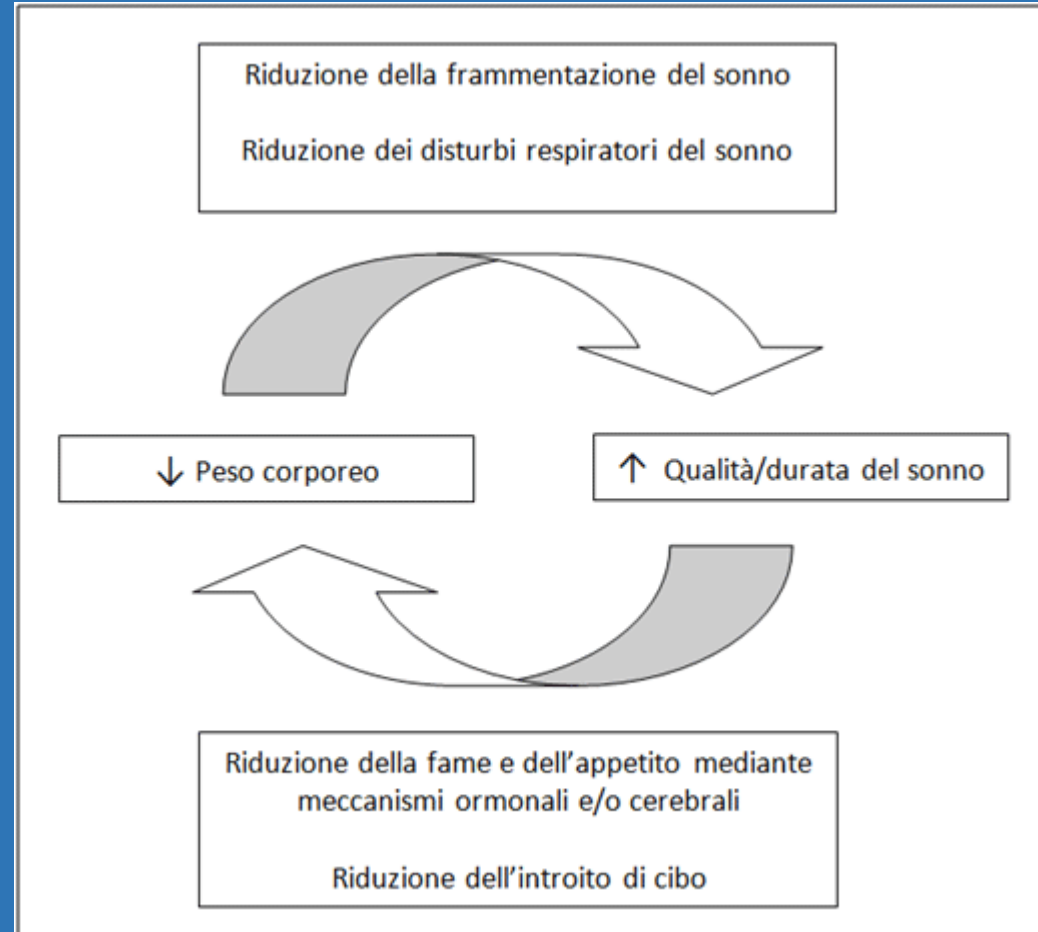


# Andare a letto stressati altera il cortisolo

Come lo **stress** innalza i valori di cortisolo



# Sonno e obesità



> J Pain. 2010 Jul;11(7):628-35. doi: 10.1016/j.jpain.2009.10.004. Epub 2010 Mar 24.

## **Chronic pain, overweight, and obesity: findings from a community-based twin registry**

Lisa Johnson Wright <sup>1</sup>, Ellen Schur, Carolyn Noonan, Sandra Ahumada, Dedra Buchwald, Niloofar Afari

Noti gli effetti della obesità, mediata dalla neuroflogosi

# OBESITA'

- RIDUZIONE ADIPOCHINE ANTINFIAMMATORIE (Omentina e adiponectina)

Ne Consegue

Aumento citochine proinfiammatorie

Aumento fattori associati disfunzione endoteliale

Sintesi VCAM( vascular cell adhesion molecule) e ICAM (intercellular adhesion molecule)

Ne Consegue

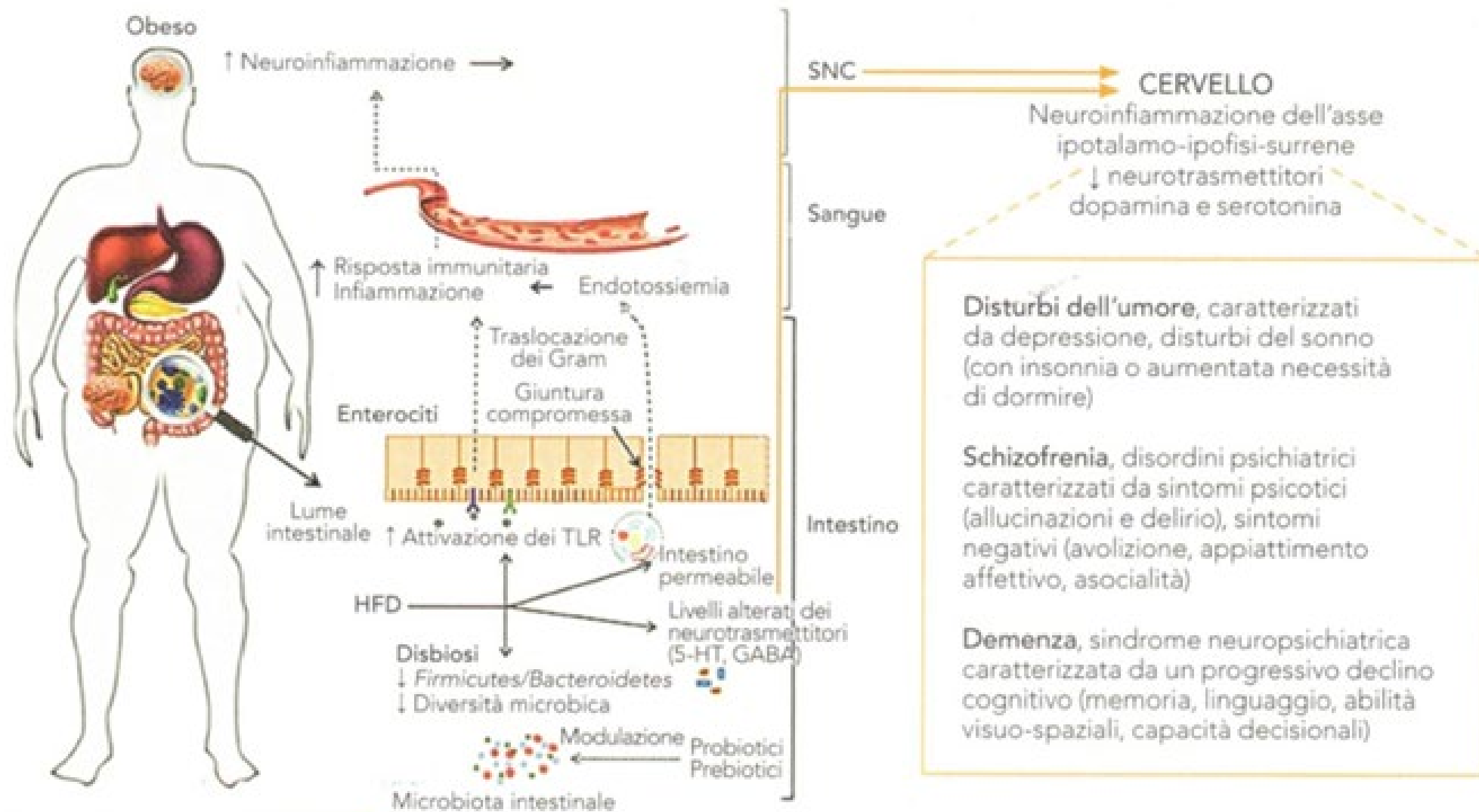
Placca ateromasica

Review > [Obes Rev. 2024 Jun;25\(6\):e13724. doi: 10.1111/obr.13724. Epub 2024 Feb 26.](#)

## **Inflammation-mediated metabolic regulation in adipose tissue**

Neuroflogosi e disneuroplasticità castellammare siong 26  
Shujie Xu<sup>1</sup>, Feng Lu<sup>1</sup>, Jianhua Gao<sup>1</sup>, Yi Yuan<sup>1</sup>

**Figura 3** Interazione tra microbiota e asse intestino-cervello nell'obesità



Fonte: Agusti et al., 2018 [7], mod.

# metainfiammazione

- Basso ma costante stato flogistico conseguente a dismetabolismo causa di dolore cronico

# Obesità= disbiosi intestinale

Nel soggetto obeso prevale la fermentazione proteolitica con proliferazione di gram negativi

ne consegue (A cascata)

Endotossiemia batterica e alterazione permeabilità intestinale

Alterazione tight junction e passaggio di batteri intestinali nel torrente ematico

Infiammazione cronica di basso grado

Alterazione Asse Intestino Cervello

NEUROFLOGOSI

Review > [Front Neurosci.](#) 2021 Dec 6:15:761456. doi: 10.3389/fnins.2021.761456.

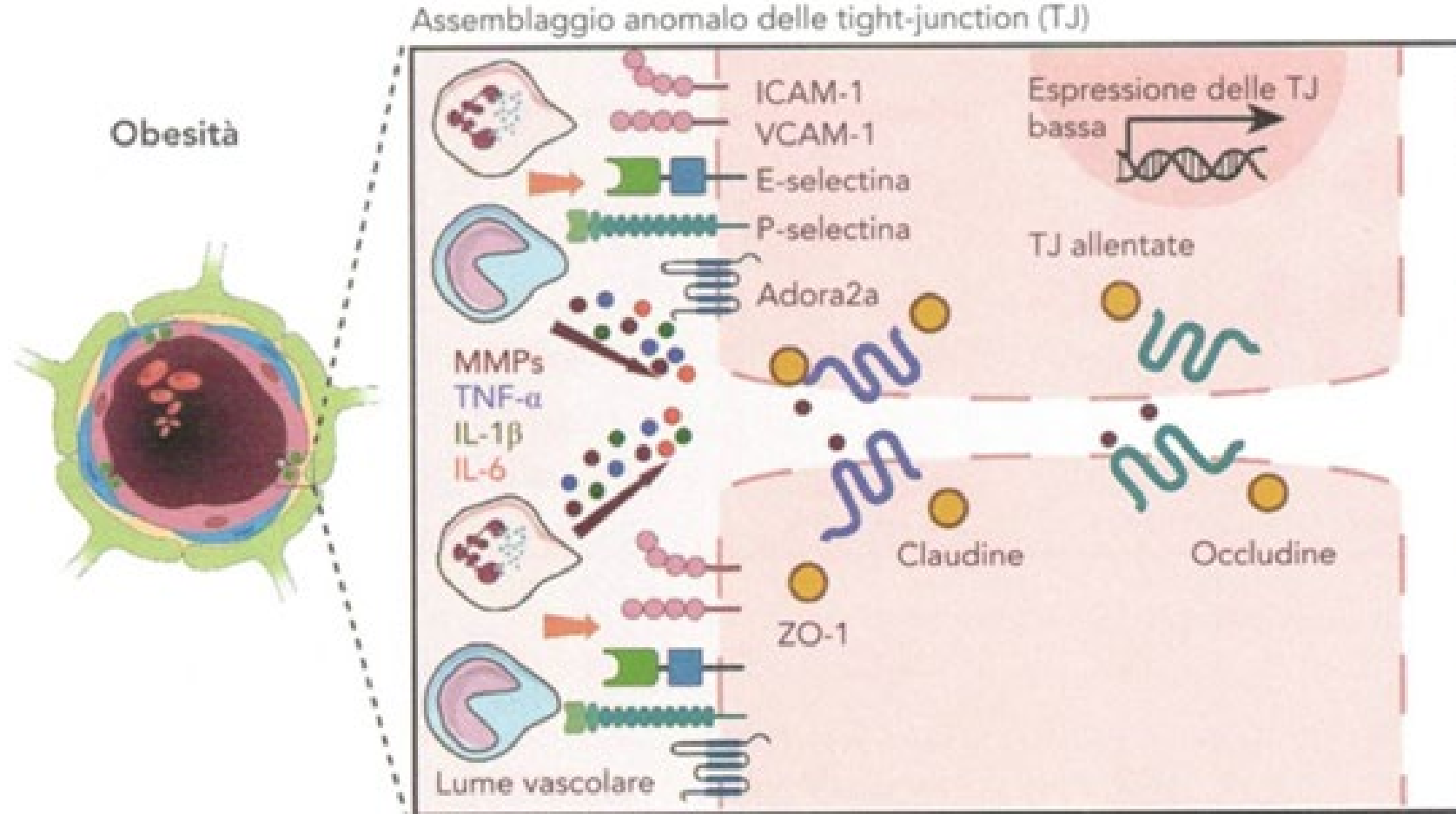
eCollection 2021.

## **Gut Microbiome, Inflammation, and Cerebrovascular Function: Link Between Obesity and Cognition**

Neuroflogosi e disneuroplasticità castellammare siong 26

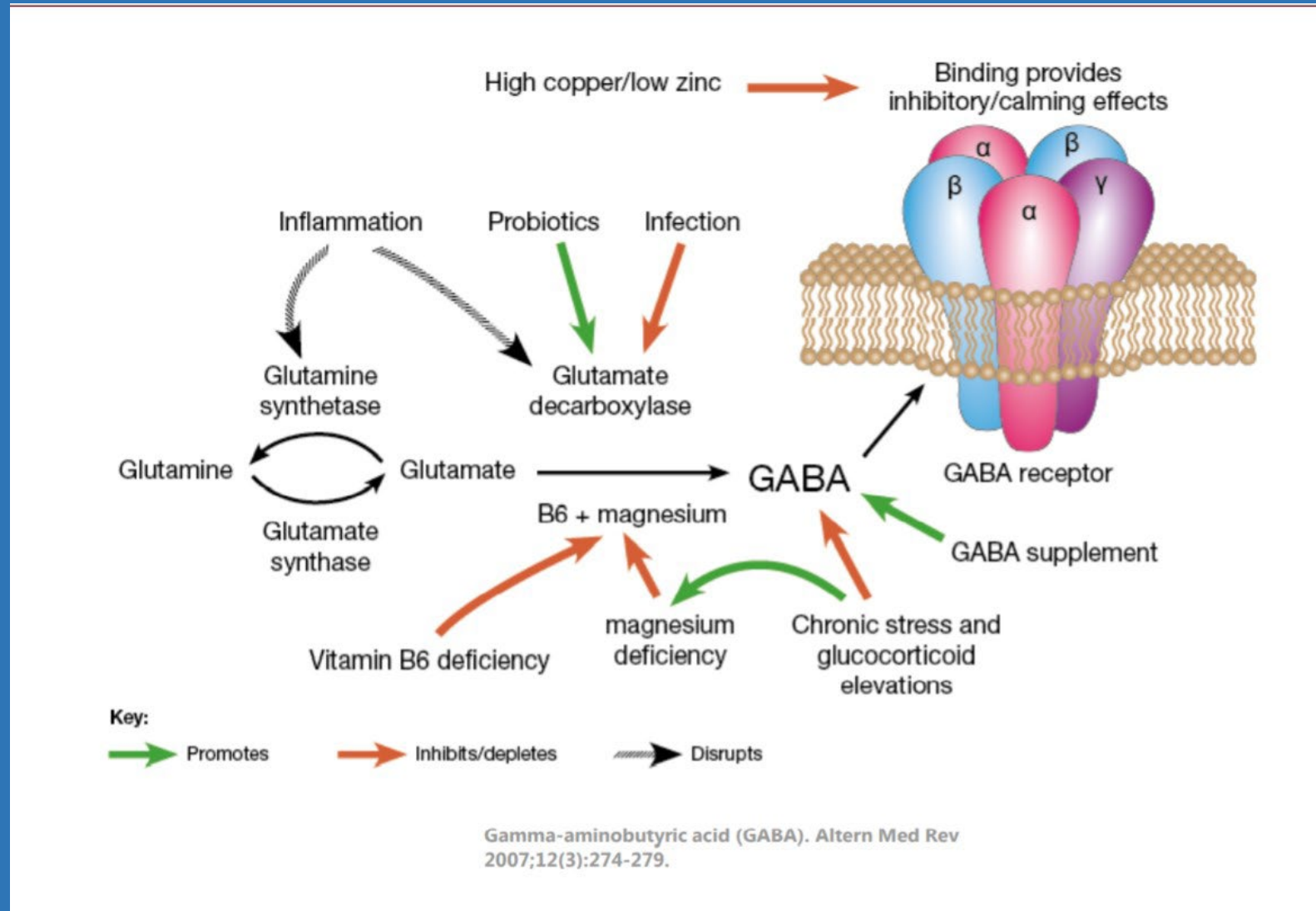
Lisette Olsthoorn <sup>1</sup>, Debby Vreeken <sup>1 2</sup>, Amanda J Kiliaan <sup>1</sup>

**Figura 5** Alterazioni della barriera ematoencefalica nell'obesità



Fonte: Feng et al., 2024 [15], mod.

# Microbiota e GABA



Studi recenti hanno rivelato che i membri del microbiota intestinale sono in grado di produrre GABA modulando la risposta dell'asse intestino-cervello. Tra i membri del microbiota intestinale umano, i bifidobatteri sono ben noti per stabilire molte interazioni metaboliche e fisiologiche con l'ospite. In questo studio, abbiamo eseguito analisi del genoma di oltre 1.000 ceppi bifidobatterici pubblicamente disponibili, rivelando che il taxon di *Bifidobacterium adolescentis* potrebbe rappresentare un produttore modello di GABA nel tratto gastrointestinale umano.

> [Sci Rep. 2020 Aug 24;10\(1\):14112. doi: 10.1038/s41598-020-70986-z.](#)

## **Bifidobacterium adolescentis as a key member of the human gut microbiota in the production of GABA**

Sabrina Duranti <sup>1</sup>, Lorena Ruiz <sup>2 3</sup>, Gabriele Andrea Lugli <sup>1</sup>, Héctor Tames <sup>2 3</sup>, Christian Milani <sup>1 4</sup>, Leonardo Mancabelli <sup>1</sup>, Walter Mancino <sup>1</sup>, Giulia Longhi <sup>5</sup>, Luca Carnevali <sup>6</sup>, Andrea Sgoifo <sup>4 6</sup>, Abelardo Margolles <sup>2 3</sup>, Marco Ventura <sup>1 4</sup>, Patricia Ruas-Madiedo <sup>7 8</sup>, Francesca Turrioni <sup>9 10</sup>

Affiliations + expand

PMID: 32839473 PMID: [PMC7445748](#) DOI: [10.1038/s41598-020-70986-z](#)

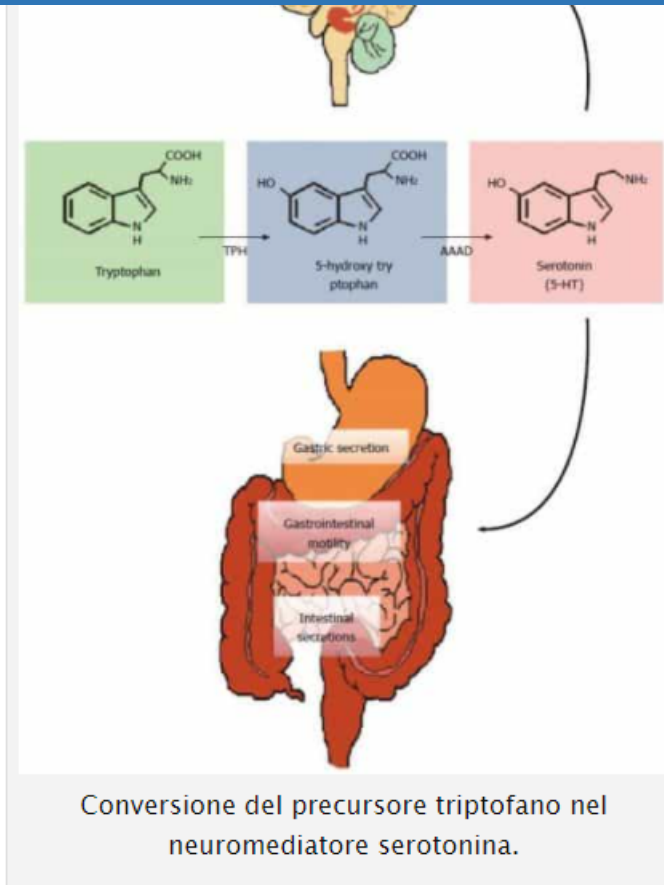
[Free PMC article](#)

### **Abstract**

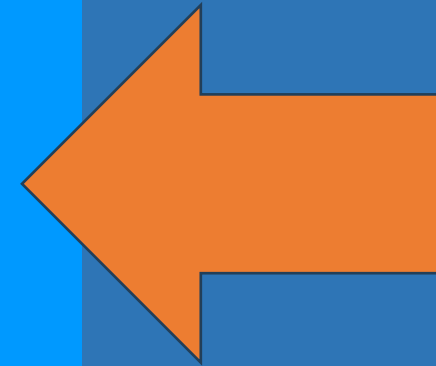
Gamma aminobutyric acid (GABA) is the principal inhibitory neurotransmitter playing a key role in anxiety and depression disorders in mammals. Recent studies revealed that members of the gut microbiota are able to produce GABA modulating the gut-brain axis response. Among members of the human gut microbiota, bifidobacteria are well known to establish many metabolic and physiologic interactions with the host. In this study, we performed genome analyses of more than 1,000 bifidobacterial strains publicly available revealing that *Bifidobacterium adolescentis* taxon might represent a model GABA producer in human gastrointestinal tract. Moreover, the *in silico* screening of human/animal metagenomic datasets showed an intriguing association/correlation between *B. adolescentis* load and mental disorders such as depression and anxiety. Interestingly, *in vitro* screening of 82 *B. adolescentis* strains allowed identifying two high GABA producers, i.e. *B. adolescentis* PRL2019 and *B. adolescentis* HD17T2H, which were employed in an *in vivo* trial in rats. Feeding Groningen rats with a supplementation of *B. adolescentis* strains, confirmed the ability of these microorganisms to stimulate the *in vivo* production of GABA highlighting their potential implication in gut-brain axis interactions.

# Microbiota e serotonina

**sistema nervoso centrale**, in particolar modo di situazioni cliniche causate da uno squilibrio nelle concentrazioni di neuromediatori come l'acido gamma-amminobutirrico (GABA) e la serotonina. Una diminuzione nelle quantità circolanti di queste sostanze è stata associata a fenomeni di depressione e ansia. D'altra parte, è stato osservato che un aumento nell'attività della componente microbica può invece portare ad una maggiore quantità di neuromediatori in circolo e che, ad esempio, alcuni ceppi di *Lactobacillus* e di *Bifidobatteri* sono in grado di produrre **GABA** attraverso la stessa via biosintetica operata dai tessuti neuronali, che coinvolge la conversione del glutammato monosodico ad opera dell'enzima glutammato decarbossilasi e la vitamina piridossalfosfato. Parallelamente si è osservata una abilità, da parte degli stessi ceppi, di influenzare il metabolismo del triptofano, molecola precursore della **serotonina**, nota per la sua attività antidepressiva. Questo effetto sembra mediato dal ruolo del microbiota sull'espressione di un enzima, la indoleamina-2,3-diossigenasi, fondamentale nella via metabolica del triptofano. Questo suggerisce un ruolo decisivo della popolazione microbica intestinale, lasciando presupporre come una mirata integrazione di determinati ceppi batterici possa portare ad un ripristino nelle concentrazioni di alcuni neuromediatori con conseguenze positive sul quadro clinico di pazienti affetti da ansia e depressione.



- il 99% della nostra componente genetica deriva dai batteri: un secondo genoma. Altro che razza pura!
- Questo ci permette di considerare il microbiota come un organo endocrino aggiuntivo che fornisce un ampio numero di composti fondamentali al funzionamento degli organi umani.



# Interplay Between the Gut-Brain Axis, Obesity and Cognitive Function

Ana Agustí<sup>1</sup>, Maria P García-Pardo<sup>1</sup>, Inmaculada López-Almela<sup>1</sup>, Isabel Campillo<sup>1</sup>, Michael Maes<sup>2</sup>, Marina Romaní-Pérez<sup>1</sup>, Yolanda Sanz<sup>1</sup>

Nei soggetti predisposti questo meccanismo può slatentizzare sia disturbi del tono umore che s psichiatriche o essere , specie nell'anziano, fattore catalizzante di disturbi cognitivi

# E il «nostro» ippocampo?

Figura 4 Relazione tra ippocampo e obesità



Fonte: De Paula et al., 2021 [9], mod.

# E l'ippocampo?

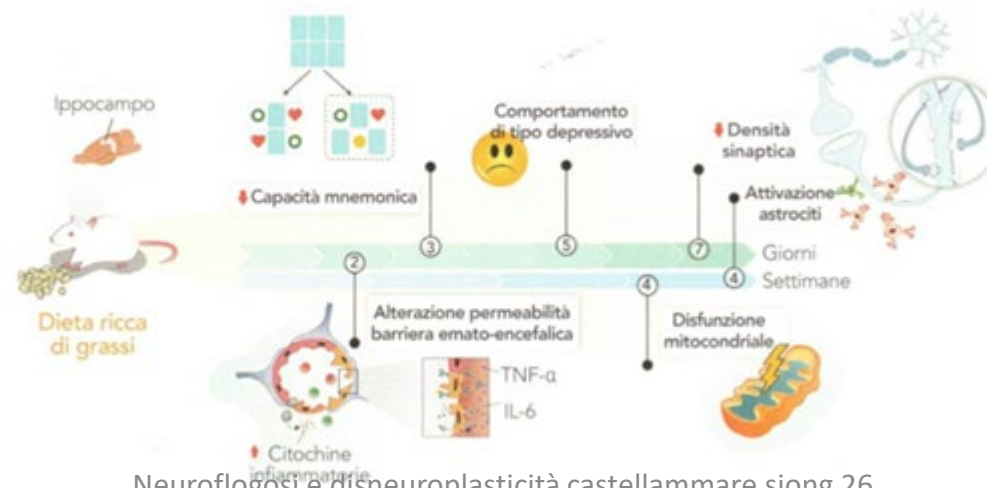
> Front Neurosci. 2021 Nov 4;15:734158. doi: 10.3389/fnins.2021.734158. eCollection 2021.

## Hippocampal Function Is Impaired by a Short-Term High-Fat Diet in Mice: Increased Blood-Brain Barrier Permeability and Neuroinflammation as Triggering Events

Gabriela Cristina de Paula<sup>1,2</sup>, Henvier S Brunetta<sup>2</sup>, Daiane F Engel<sup>3,4</sup>, Joana M Gaspar<sup>1</sup>, Licio A Velloso<sup>4</sup>, David Engblom<sup>5</sup>, Jade de Oliveira<sup>6</sup>, Andreza Fabro de Bem<sup>5,7</sup>

Nel soggetto obeso possono osservarsi alterazioni del SN poiché l'eccessiva assunzione di grassi altera la funzione dell'ippocampo

Figura 4 Relazione tra ippocampo e obesità



Neuroflogosi e disneuroplasticità castellammare siong 26

Fonte: De Paula et al., 2021 [9], mod.

# Ad una lesione vestibolare segue un deficit ippocampale sinistra



[Ann Neurol](#). 2010 Aug;68(2):241-9. doi: 10.1002/ana.22063.

## Voxel-based morphometry depicts central compensation after vestibular neuritis.

zu [Eulenburg P<sup>1</sup>](#), [Stoeter P](#), [Dieterich M](#).

### ⊕ Author information

#### Abstract

**OBJECTIVE:** Patients who have had vestibular neuritis (VN) show a remarkable clinical improvement especially in gait and posture >6 months after disease onset.

**METHODS:** Voxel-based morphometry was used to detect the VN-induced changes in gray and white matter by means of structural magnetic resonance imaging. Twenty-two patients were compared an average 2.5 years after onset of VN to a healthy sex and age-matched control group.

**RESULTS:** Our analysis revealed that all patients had signal intensity increases for gray matter in the medial vestibular nuclei and the right gracile nucleus and for white matter in the area of the pontine commissural vestibular fibers. A relative atrophy was observed in the left posterior hippocampus and the right superior temporal gyrus. Patients with a residual canal paresis also showed an increase of gray matter in middle temporal (MT)/V5 bilaterally.

**INTERPRETATION:** These findings indicate that the processes of central compensation after VN seem to occur in 3 different sensory systems. First of all, the vestibular system itself showed a white matter increase in the commissural fibers as a direct consequence of an increased internuclei vestibular crosstalk of the medial vestibular nuclei. Second, to regain postural stability, there was a shift to the somatosensory system due to an elevated processing of proprioceptive information in the right gracile nucleus. Third, there was a bilateral increase in the area of MT/V5 in VN patients with a residual peripheral vestibular hypofunction. This seems to be the result of an increased importance of visual motion processing.

# Lo sviluppo dell'ippocampo e del n dentato è condizionato dalle cure materne ricevute

## Maternal support in early childhood predicts larger hippocampal volumes at school age

Joan L. Luby,<sup>a,1</sup> Deanna M. Barch,<sup>a,b,c</sup> Andy Belden,<sup>a</sup> Michael S. Gaffrey,<sup>a</sup> Rebecca Tillman,<sup>a</sup> Casey Babb,<sup>a</sup> Tomoyuki Nishino,<sup>a</sup> Hideo Suzuki,<sup>a</sup> and Kelly N. Botteron<sup>a,c</sup>

[Author information](#) ▶ [Copyright and License information](#) ▶

This article has been [cited by](#) other articles in PMC.

### ABSTRACT

Go to: 

Early maternal support has been shown to promote specific gene expression, neurogenesis, adaptive stress responses, and larger hippocampal volumes in developing animals. In humans, a relationship between psychosocial factors in early childhood and later amygdala volumes based on prospective data has been demonstrated, providing a key link between early experience and brain development. Although much retrospective data suggests a link between early psychosocial factors and hippocampal volumes in humans, to date there has been no prospective data to inform this potentially important public health issue. In a longitudinal study of depressed and healthy preschool children who underwent neuroimaging at school age, we investigated whether early maternal support predicted later hippocampal volumes. Maternal support observed in early childhood was strongly predictive of hippocampal volume measured at school age. The positive effect of maternal support on hippocampal volumes was greater in nondepressed children. These findings provide prospective evidence in humans of the positive effect of early supportive parenting on healthy hippocampal development, a brain region key to memory and stress modulation.

**Keywords:** depression, parental support, nurturance, neurodevelopment

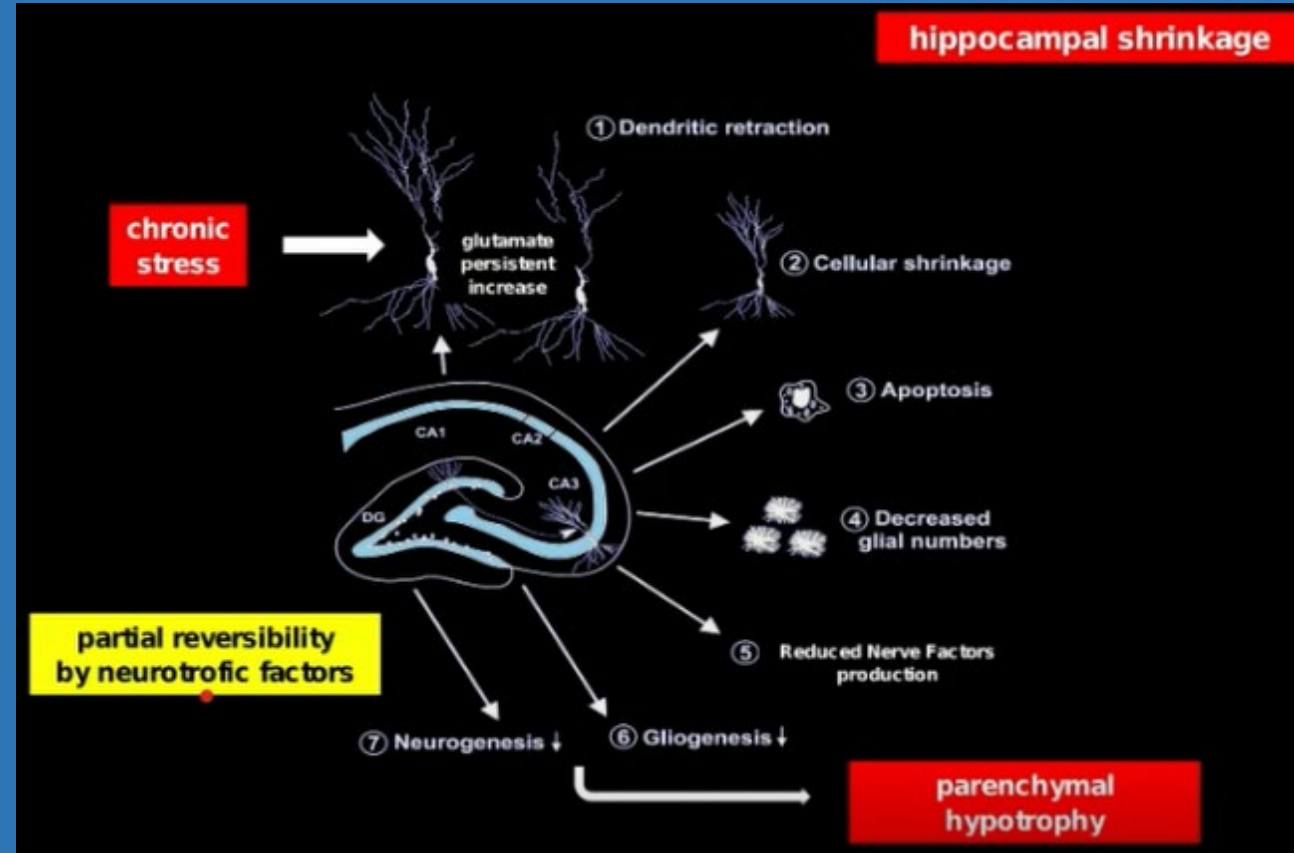
Review > Mol Psychiatry. 2005 Feb;10(2):160-84. doi: 10.1038/sj.mp.4001579.

## **MR-based in vivo hippocampal volumetrics: 2. Findings in neuropsychiatric disorders**

E Geuze <sup>1</sup>, E Vermetten, J D Bremner

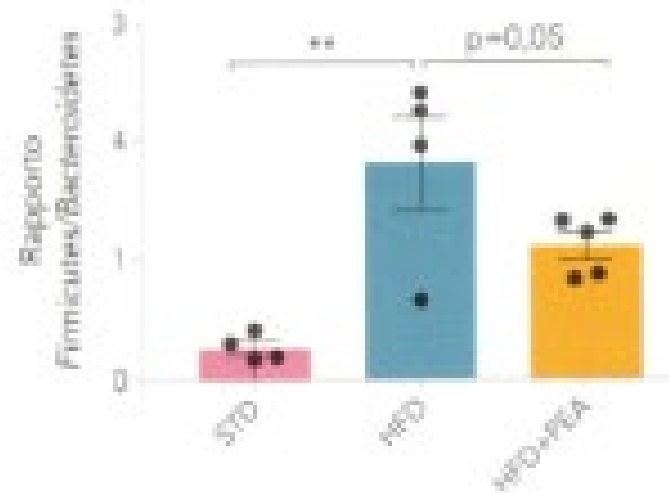
hippocampal volumetry, yielding a database of 423 records. Smaller hippocampal volumes have been reported in epilepsy, Alzheimer's disease, dementia, mild cognitive impairment, the aged, traumatic brain injury, cardiac arrest, Parkinson's disease, Huntington's disease, Cushing's disease, herpes simplex encephalitis, Turner's syndrome, Down's syndrome, survivors of low birth weight, schizophrenia, major depression, posttraumatic stress disorder, chronic alcoholism, borderline personality disorder, obsessive-compulsive disorder, and antisocial personality disorder. Significantly larger hippocampal volumes have been correlated with autism and children with fragile X syndrome.

# Ricordate stress e ippocampo ? Da R. Torta



# PEA E MICROBIOTA

**Figura 5** Effetto della PEA sul rapporto *Firmicutes/Bacteroidetes*



STD: dieta standard; HFD: dieta ricca di grassi

Fonte: Pirozzi et al., 2023 [13], mod.

# Obesità e dolore nell'anziano

Non è solo un problema di sovrappeso sull'articolazione  
ma

Di maggiore frequenza di polineuropatia diabetica  
dolorosa

**Tabella 1** Sintomi dolorosi e diagnosi di dolore

	Sovrappeso vs normale		Obeso vs normale	
	OR	95% CI	OR	95% CI
<b>Diagnosi di dolore</b>				
Low back pain	<b>1,55</b>	<b>1,28-1,87</b>	<b>2,11</b>	<b>1,67-2,67</b>
Cefalea di tipo tensivo o emicrania	1,16	0,92-1,46	<b>1,70</b>	<b>1,32-2,19</b>
Sindrome del colon irritabile	0,86	0,58-1,28	<b>1,44</b>	0,96-2,16
Disfunzione dell'articolazione temporo-mandibolare o disturbi muscolari	<b>1,49</b>	<b>1,03-2,17</b>	1,45	0,95-2,17
Fibromialgia	0,92	0,46-1,84	<b>2,31</b>	<b>1,21-4,42</b>
<b>Sintomi dolorosi</b>				
Dolore addominale	<b>1,45</b>	<b>1,14-1,85</b>	<b>1,30</b>	<b>1,07-1,58</b>
Dolore all'articolazione temporo-mandibolare o dolori muscolari	1,31	0,96-1,79	1,13	0,87-1,48
Dolore cronico diffuso	<b>3,02</b>	<b>2,14-4,25</b>	1,11	0,77-1,58

Risultati basati su analisi di regressione con equazioni di stima generalizzate. Le associazioni significative sono evidenziate in grassetto.

OR: odds ratio; CI: intervallo di confidenza.

Fonte: Wright et al. 2016, 2011, 2010. **Neuroflogosi e disneuroplasticità castellammare siong 26**

# Alimentazione e riduzione del dolore



## 6 CONSIGLI PER L'ALIMENTAZIONE E LA GESTIONE DEL DOLORE

Alimentazione e Dolore cronico

- 1 RIDURRE L'INFIAMMAZIONE PER PROTEGGERE L'ORGANISMO DAL DANNO OSSIDATIVO**  
I polifenoli sono composti presenti nella frutta e nelle verdure e hanno proprietà antiossidanti e antinfiammatorie.
- 2 GRASSI DI BUONA QUALITÀ**  
I grassi Omega-3 e l'olio d'oliva contribuiscono a ridurre l'infiammazione e a rafforzare il sistema immunitario.

- 3 PREVENIRE LA CARENZA DI VITAMINE E MINERALI**  
Le carenze di micronutrienti più comuni nelle persone affette da dolore includono la vitamina D, la vitamina B12 e il magnesio.
- 4 BERE ACQUA**  
La disidratazione può aumentare la sensibilità al dolore e può avere anche altri effetti negativi sulla salute, soprattutto nelle popolazioni più anziane, come ad esempio compromettere la guarigione delle ferite e la regolarità intestinale.

- 5 AUMENTARE LE FIBRE**  
Le fibre sono importanti per una corretta digestione, per il mantenimento di un microbioma sano e per la gestione del peso.
- 6 RIDURRE E LIMITARE GLI ALIMENTI ULTRAPROCESSATI E L'ASSUNZIONE DI ZUCCHERO**  
Bevande e alimenti ultraprocesati, che contengono elevate quantità di energia e quantità molto basse (o nulle) di nutrienti benefici, possono aumentare l'infiammazione e l'ossidazione peggiorando le esperienze di dolore.

Fonte: IASP, 2020 [18].

# Vago intestino microbiota



Questi risultati sottolineano l'importanza vitale della connessione intestino-cervello nel trattamento dei disturbi neurologici.

## The Vagus Nerve at the Interface of the Microbiota-Gut-Brain Axis



Bruno Bonaz <sup>1,2\*</sup>



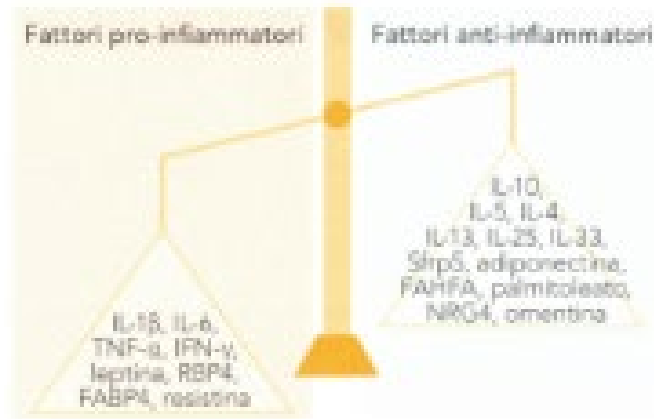
Thomas Bazin <sup>3,4</sup>



Sonia Pellissier <sup>5</sup>

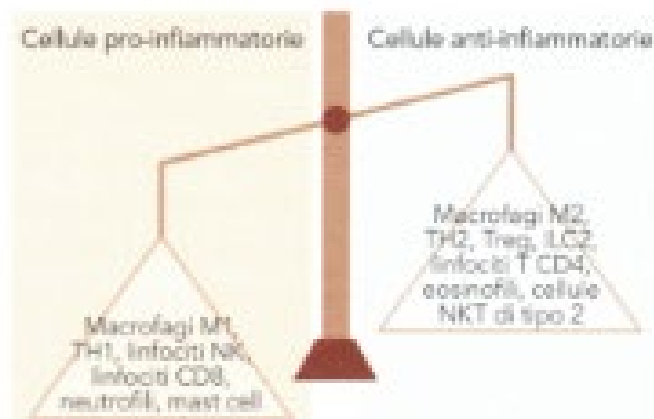
- Una riduzione del tono vagale, indice di disautonomia, è stata riscontrata nella sindrome dell'intestino irritabile (IBS) e nelle malattie infiammatorie croniche intestinali (IBD) (Pellissier et al., 2010 , 2014 ), caratterizzate da permeabilità intestinale e disbiosi (Bonaz et al., 2016b ). Di conseguenza, il monitoraggio del tono vagale rappresenterebbe un interessante marker dell'asse microbiota-intestino-cervello.
- il monitoraggio e la modulazione del tono vagale tramite VNS, la modulazione del microbiota (utilizzando prebiotici, probiotici, trapianto di microbiota fecale, dieta...), farmaci che agiscono sul sistema colinergico e/o la medicina complementare (ipnosi, meditazione), le terapie cognitivo-comportamentali, la respirazione profonda e un'attività fisica moderata e sostenibile sarebbero di interesse per ripristinare un asse microbiota-intestino-cervello omeostatico.

**Figura 1** Fattori pro-infiammatori e anti-infiammatori



Fonte: Xu et al., 2024 [2], mod.

**Figura 2** Cellule pro-infiammatorie e anti-infiammatorie

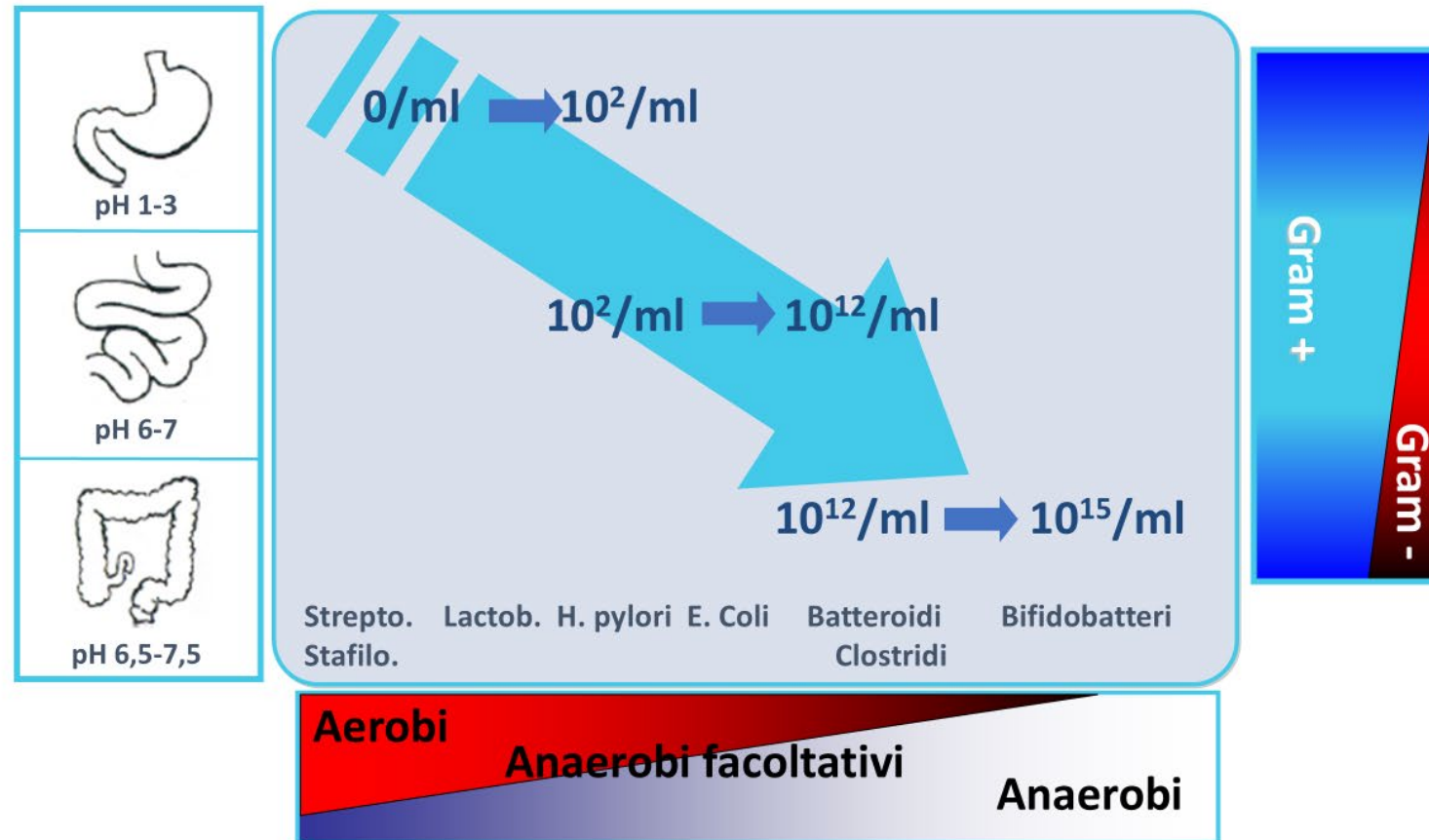


Fonte: Xu et al., 2024 [2], mod.

- **Il microbiota:**
- - regola l'attività metabolica
- - influisce sulla nostra condizione psichica e l'asse ipotalamo-ipofisi-surrene
- - Partecipa al sistema serotonergico e GABA ergico .
- - svolge un ruolo nello sviluppo del sistema immunitario durante la prima parte dell'infanzia e, di conseguenza, sullo stato di infiammazione del corpo.
- **Regola il nostro desiderio di cibo**

# Allora assumo probiotici?

## Flora batterica intestinale



Film e TV

# Guerra tra

**Gram+**  
(Attinobatteri,  
Bifidobatteri)

**Gram-**  
(Proteobatteri e  
Bacteroidetes)



The image shows a 3D white figure standing in the center, holding a green checkmark in its right hand and a red X in its left hand. The checkmark is inside a green circle, and the X is inside a red circle. This visual metaphor represents the 'war' between Gram-positive and Gram-negative bacteria.



# A desiderare un cibo non siamo «noi» ma il nostro microbiota intestinale

› Obesity (Silver Spring). 2020 Aug;28(8):1477-1486. doi: 10.1002/oby.22870.

## **A Distinct Brain-Gut-Microbiome Profile Exists for Females with Obesity and Food Addiction**

Tien S Dong<sup>1 2 3 4</sup>, Emeran A Mayer<sup>1 2 3 4 5</sup>, Vadim Osadchiy<sup>4 5</sup>, Candace Chang<sup>3</sup>, William Katzka<sup>3</sup>, Venu Lagishetty<sup>1 3 4</sup>, Kimberly Gonzalez<sup>1 4 5</sup>, Amir Kalani<sup>1 4</sup>, Jean Stains<sup>1 2 4 5</sup>, Jonathan P Jacobs<sup>1 2 3 4 5 6</sup>, Valter D Longo<sup>7</sup>, Arpana Gupta<sup>1 2 3 4 5</sup>

- 
- prendere di mira l'asse cervello-intestino-microbioma per il trattamento dell'AF e dell'obesità.

"Ed elli avea del cul fatto trombetta" (Canto XXI dell'Inferno della Divina Commedia di Dante Alighieri. Descrive il diavolo Barbariccia.

Il microbiota intestinale è fondamentale per la digestione: questa comunità di microrganismi scompone sostanze indigeribili (come la cellulosa), produce vitamine (gruppo B, K) e metabolizza nutrienti, migliorando l'assimilazione. Un equilibrio sano (eubiosi) garantisce una corretta digestione, mentre la disbiosi (squilibrio) causa sintomi come gonfiore, meteorismo e dispepsia.



DALLA SALUTE DEL MICROBIOTA  
DIPENDONO NON SOLO LA SALUTE  
DEL NOSTRO INTESTINO MA  
ANCHE...



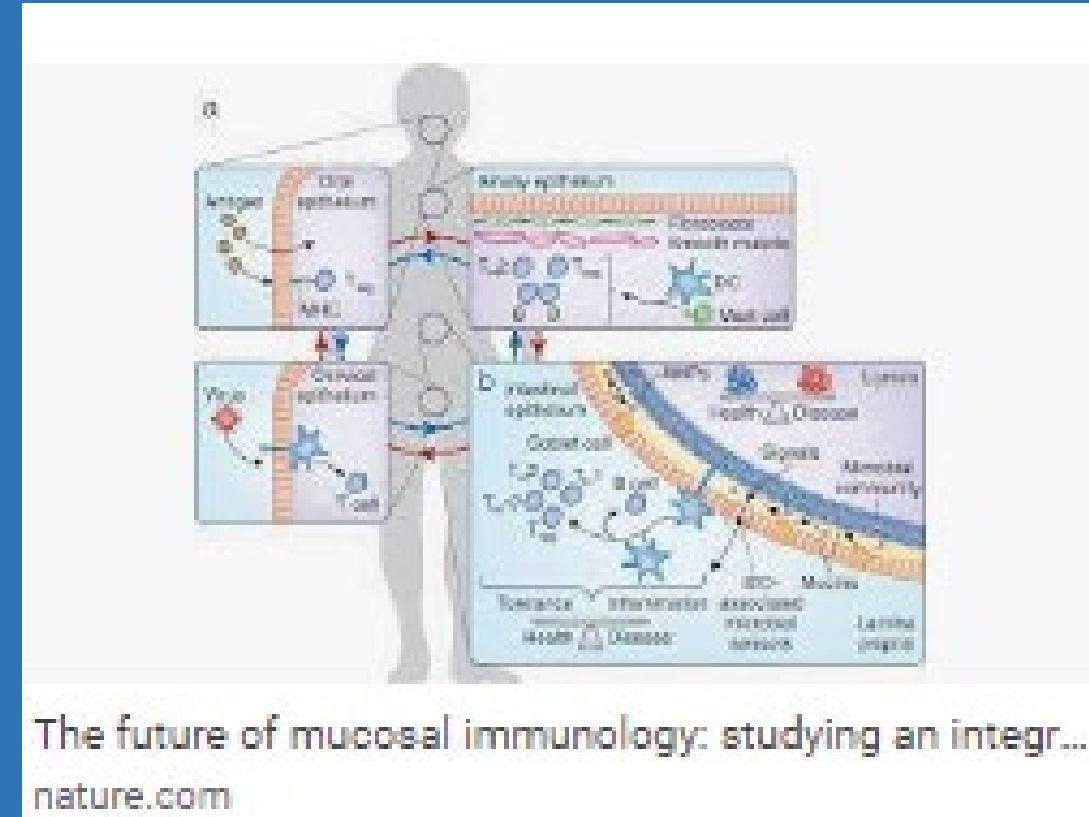
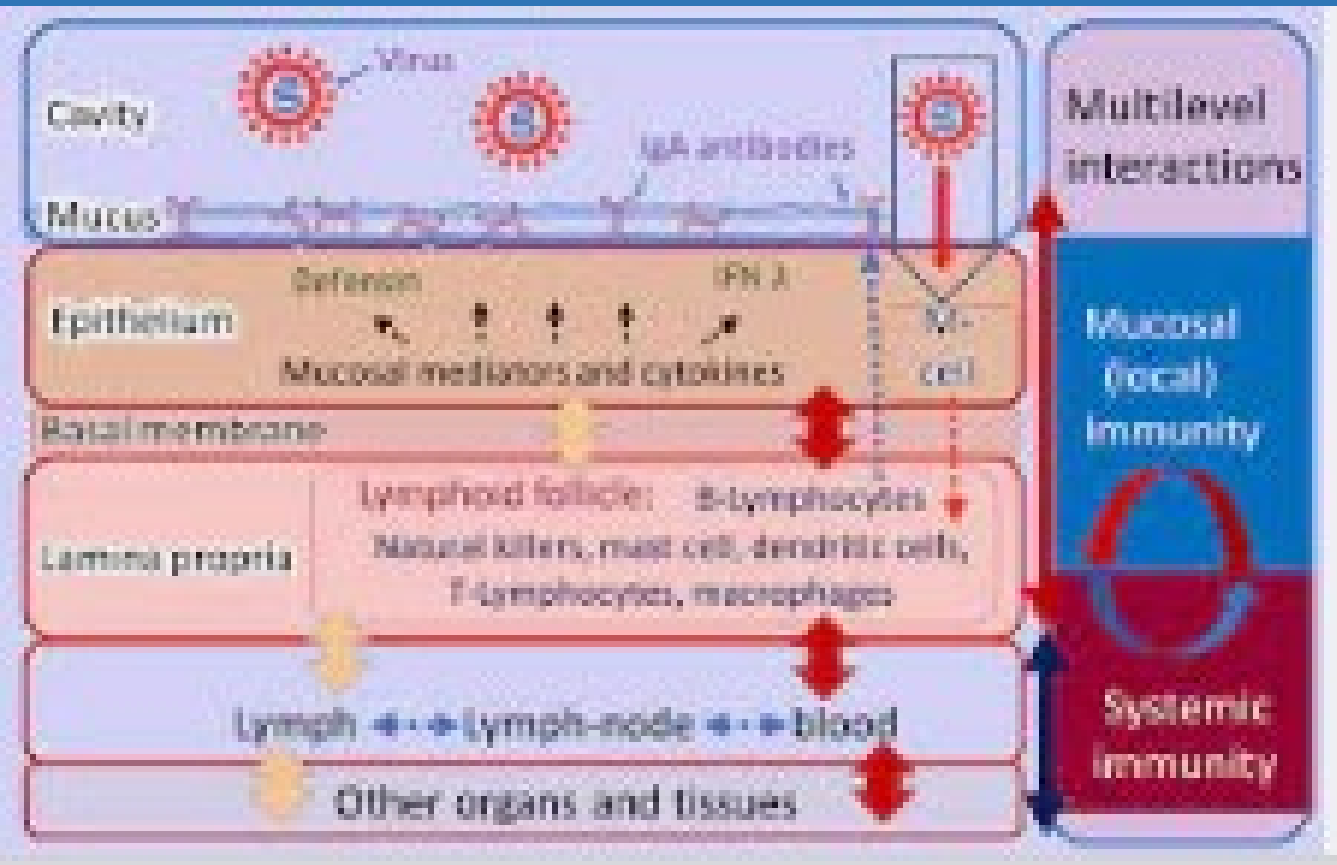
**Nuovi studi collegano lo squilibrio della flora batterica a epilessia infantile e danni all'udito e aprono la strada a nuove terapie basate anche su dieta, prebiotici e probiotici.**



stema nervoso periferico: il team di Anna Rita Fetoni, otorinolaringoiatra, audiologa dell'Università Federico II di Napoli ha scoperto in animali da esperimento che le alterazioni del microbiota che aumentano l'infiammazione intestinale si associano ad anomalie nella forma e nella funzione della coclea, una parte dell'orecchio fondamentale per l'udito. Spiega Fetoni che tali anomalie «aumentano per esempio lo stress ossidativo, il danno infiammatorio e l'attivazione immunitaria; la modulazione del microbiota al contrario potrebbe far regredire i danni cocleari». **F**

DALLA SALUTE DEL MICROBIOTA  
DIPENDONO NON SOLO LA SALUTE  
DEL NOSTRO INTESTINO MA ANCHE  
DEL NOSTRO SISTEMA IMMUNITARIO  
E I FENOMENI DI NEUROFLOGOSI

# Partecipa alla risposta immune

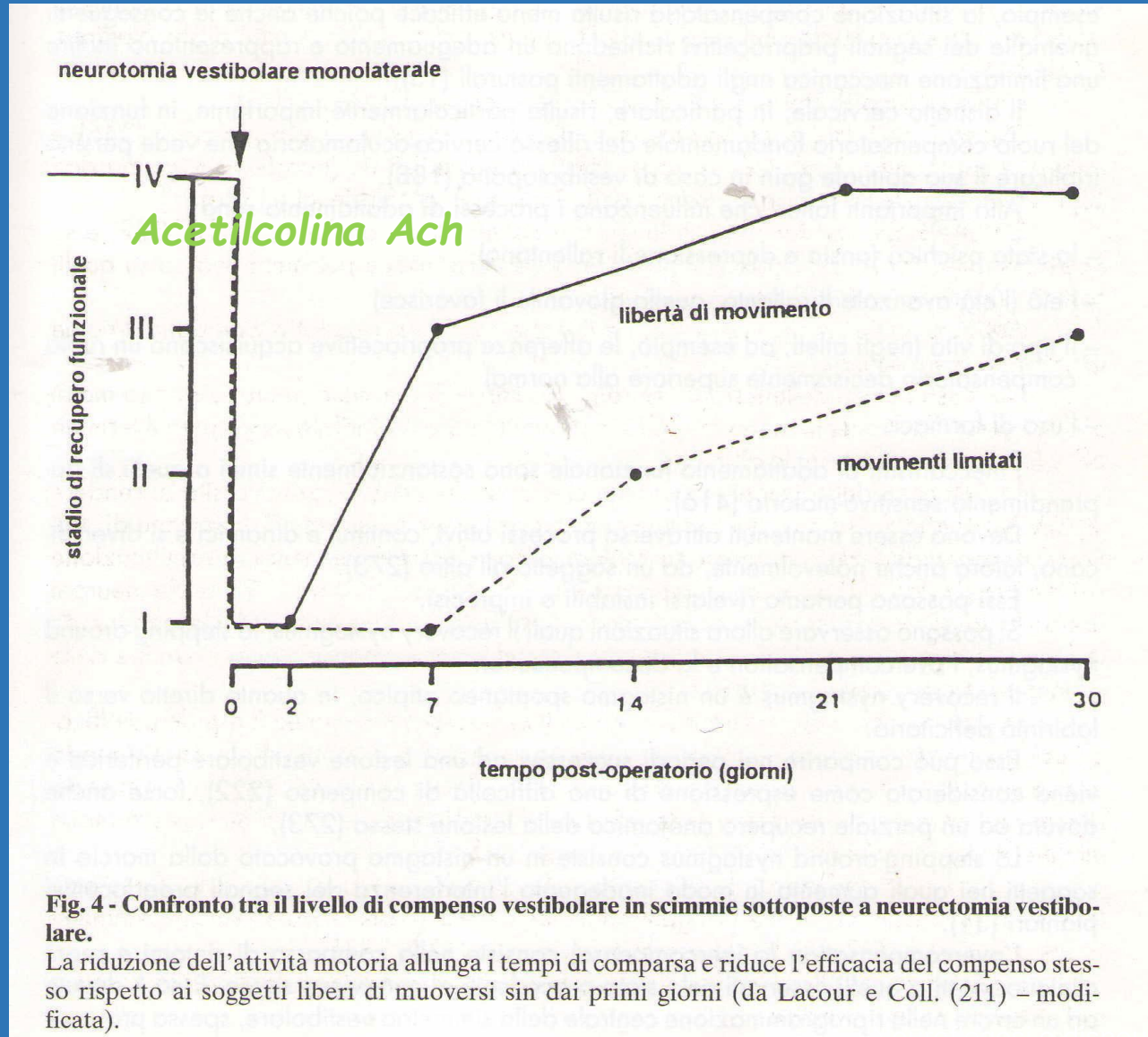


# Cortisolo stress e Sistema dell equilibrio

**Lo stress cronico mantiene attivo il sistema simpatico (fight or flight), inibendo il vago. I segnali d'allarme:**

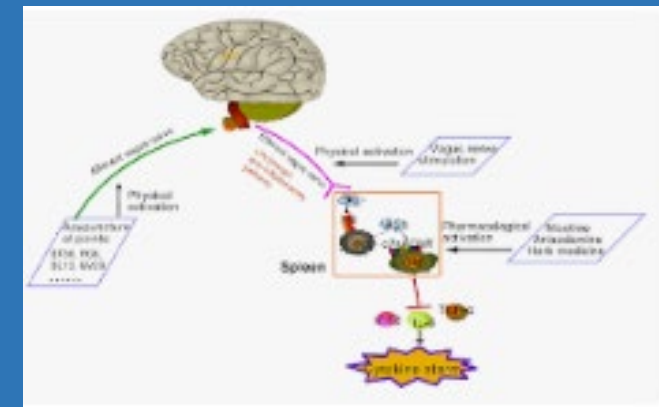
**Parasimpatico= Riposa e digerisci**

# L'acetilcolina

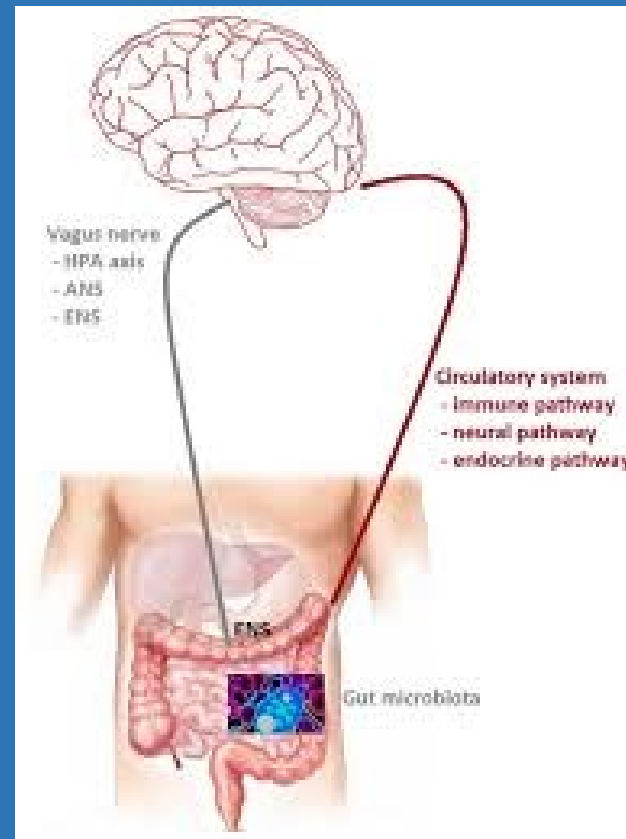


# La via colinergica antinfiammatoria CAP. Ponte tra cervello e immunità

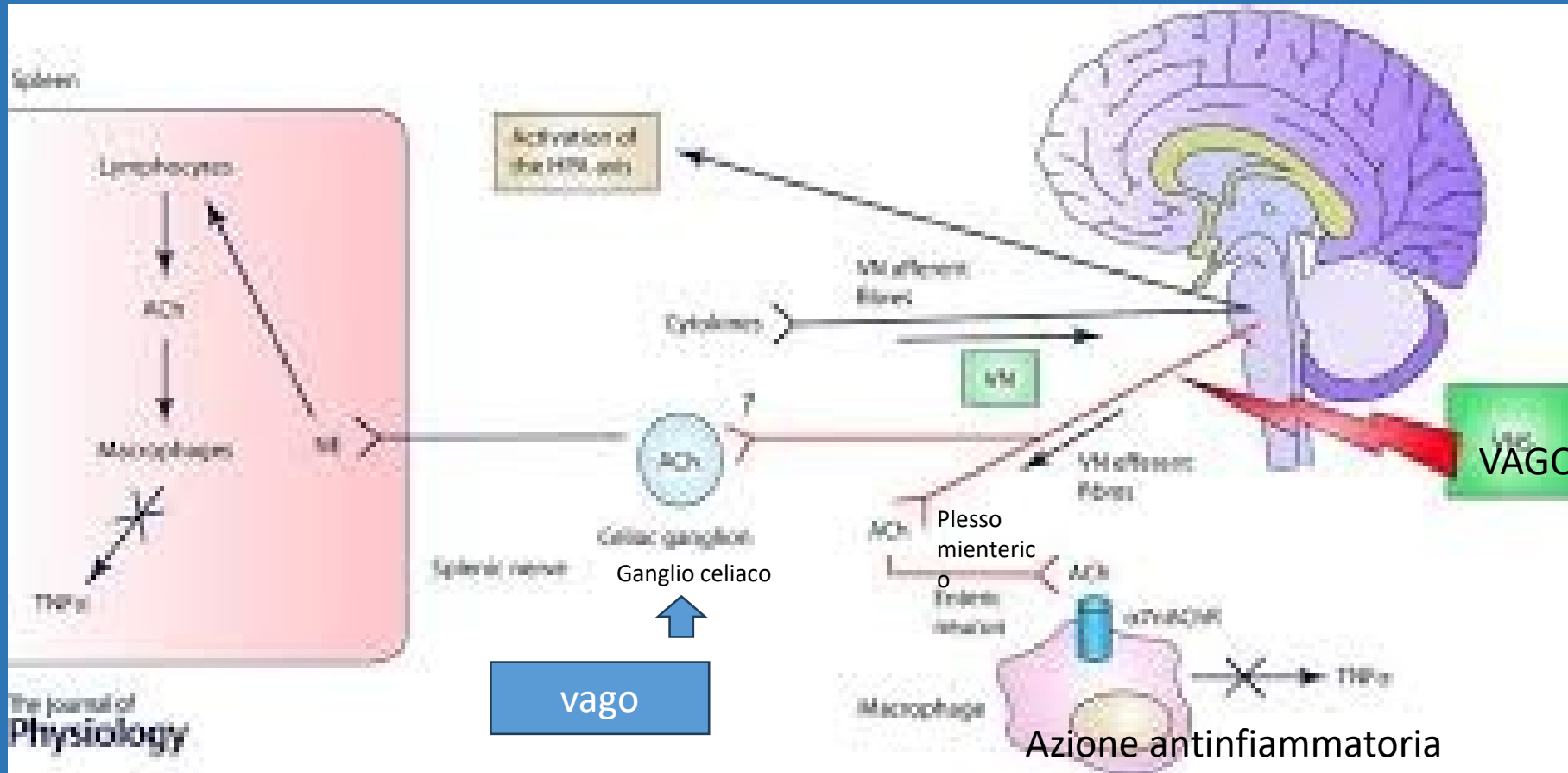
- La via colinergica antinfiammatoria (CAP - Cholinergic Anti-inflammatory Pathway) è un meccanismo neuro-immunitario in cui il nervo vago, parte del sistema parasimpatico, riduce l'infiammazione sistemica. Rilasciando acetilcolina, inibisce la produzione di citochine pro-infiammatorie (come il TNF-)



# Il nervo vago (parasimpatico) è la principale efferenza del cervello



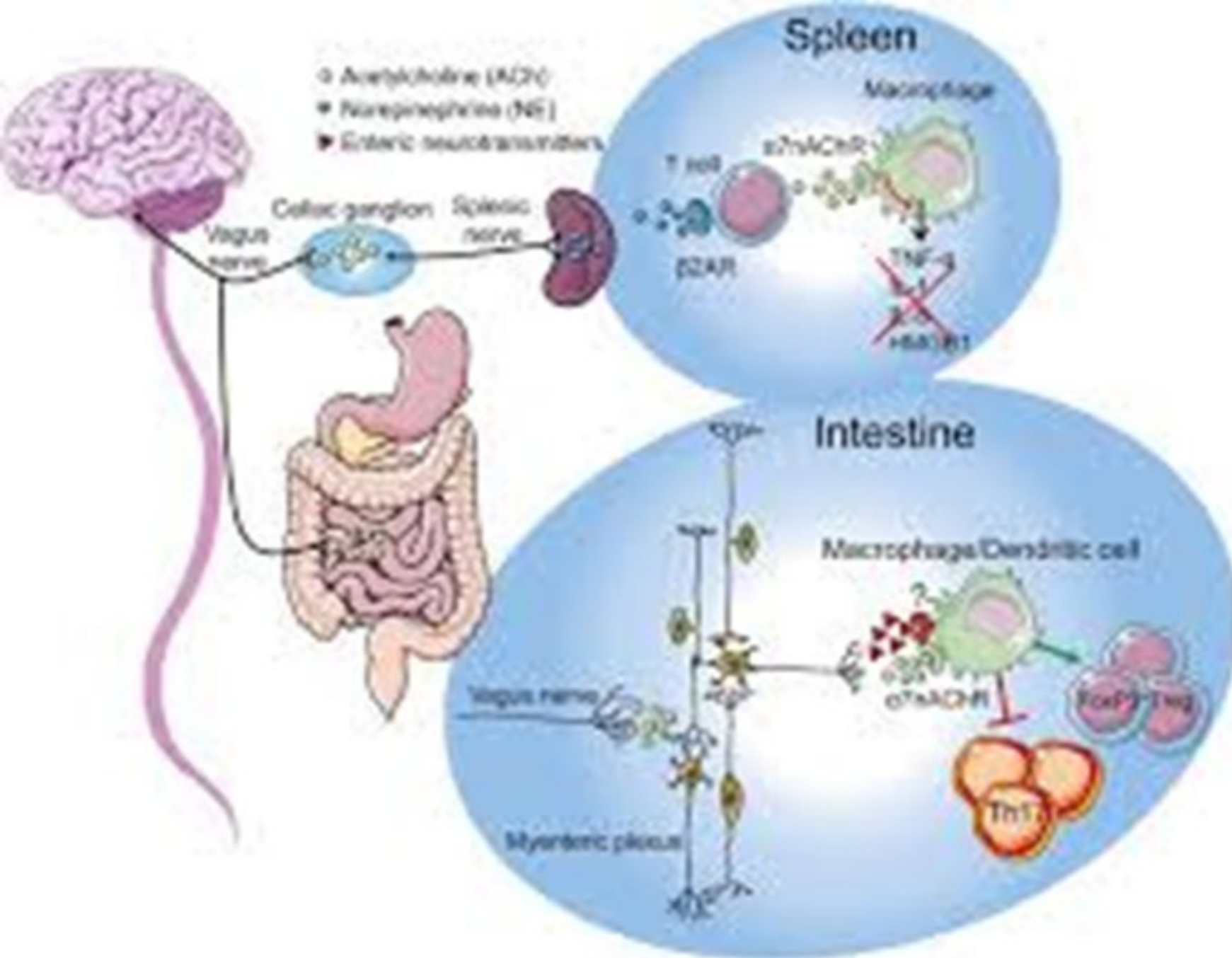
# Via colinergica e cervello



# Controllo vegetativo della neuroinfiammazione

- Via colinergica antinfiammatoria
- Ruolo dei recettori nicotinici  $\alpha 7$  n AchR
- Controllo del sistema vegetativo sull'infiammazione cerebrale



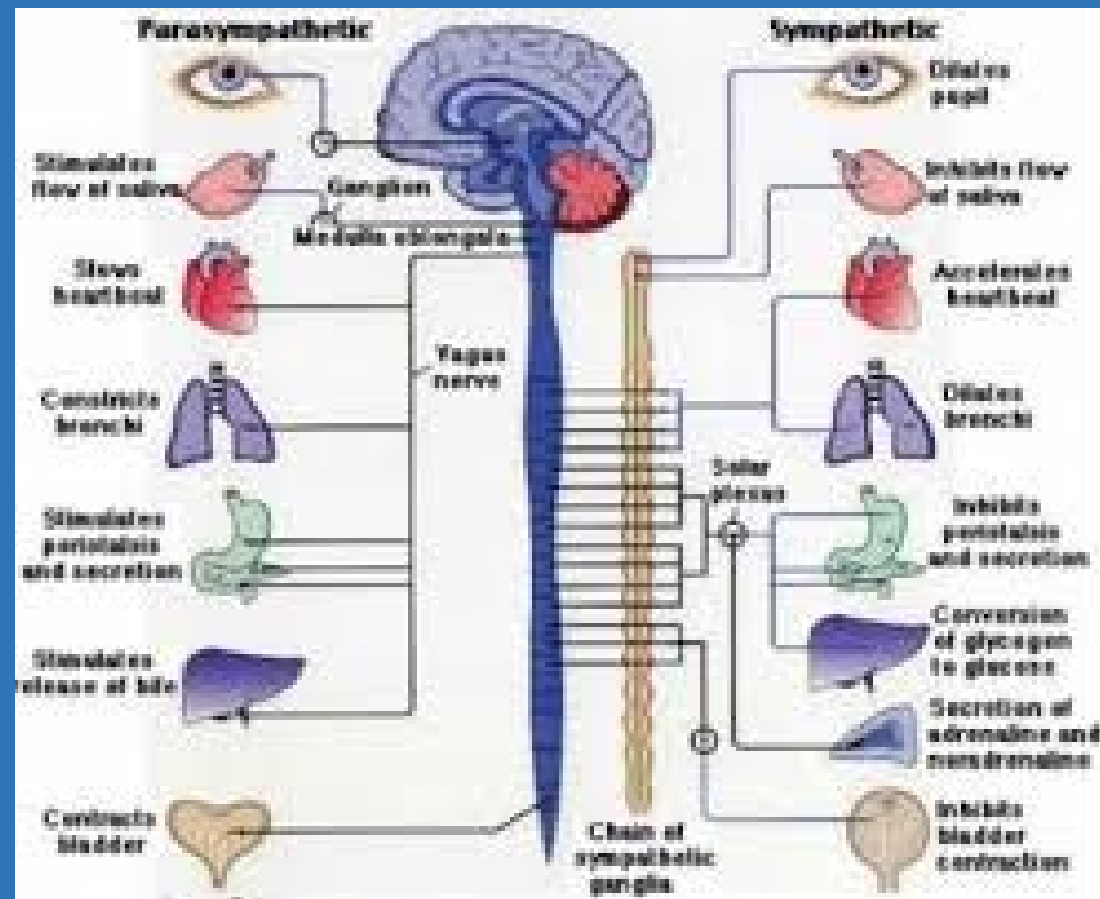


1) GANGLIO CELIACO → Ach  
 → nervo splenico e milza → Nadr  
 → recettori beta adrenergici del  
 sistema immunitario ( specie linfocita  
 T) Ach → recettori nicotinici  
 a 7 n AchR immunomodulazione  
 macrofagi  
 → AZIONE ANTINFIAMMATORIA

2) Vago – Plesso mienterico  
 Ach → Alfa 7 nicotini

# Via colinergica antinfiammatoria(CAP)

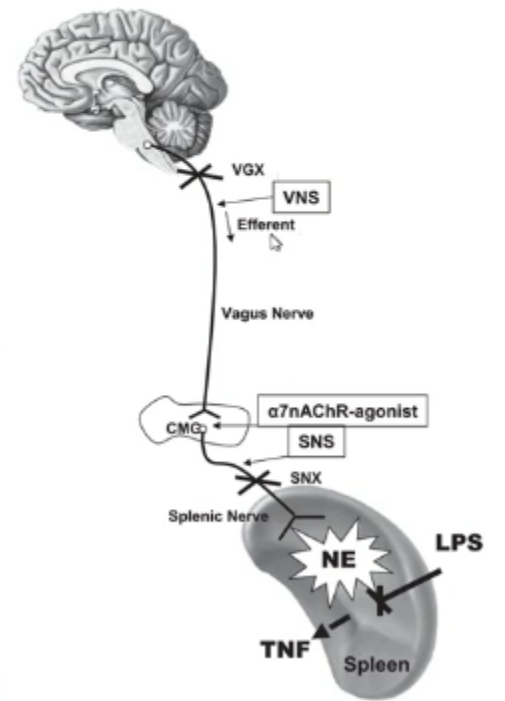
- Non agisce sui visceri ma sul sistema immunitario



# Recidendo I nervo splenico non si osserva attività colinergica antinfiammatoria

La milza è necessaria per gli effetti anti-infiammatori della stimolazione vagale

Vida G et al, J Immunol 2011



Analogamente nei topi che non possiedono recettori alfa 7 la stimolazione vagale non dà attività antinfiammatoria colinergica



► Biomolecules. 2020 Jul 16;10(7):1057. doi: [10.3390/biom10071057](https://doi.org/10.3390/biom10071057)

## **The Constitutive Lack of $\alpha 7$ Nicotinic Receptor Leads to Metabolic Disorders in Mouse**

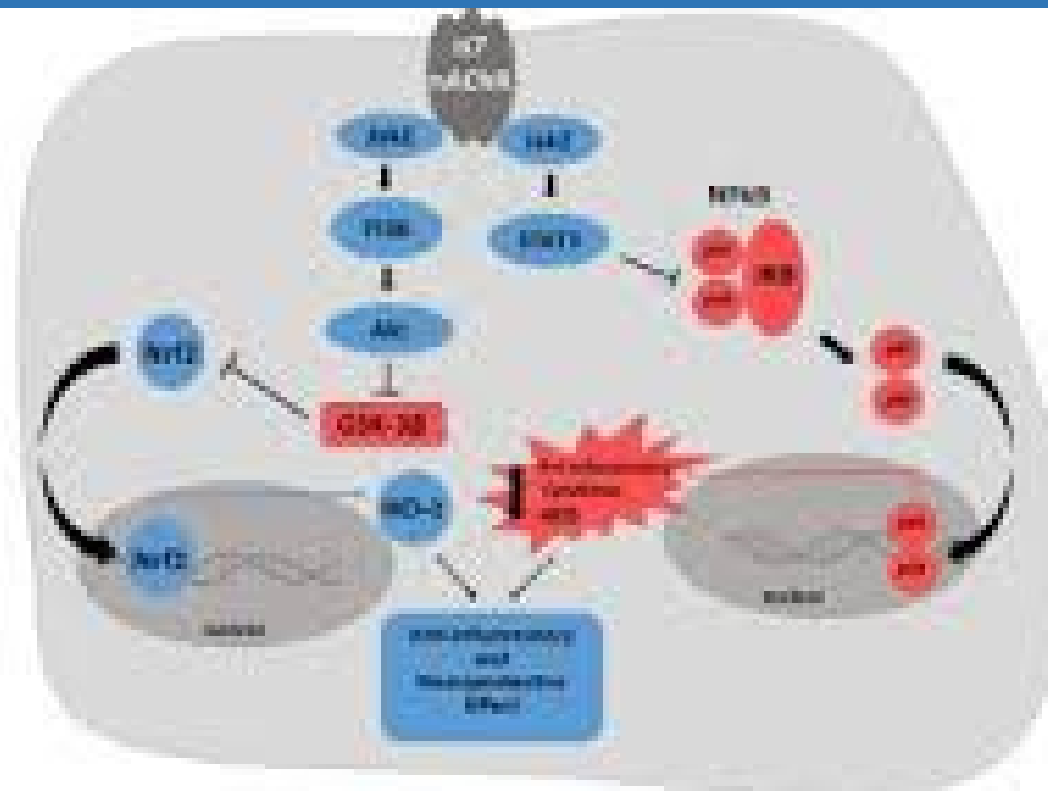
[Blandine Gausserès](#)<sup>1,†</sup>, [Junjun Liu](#)<sup>1,†</sup>, [Ewout Foppen](#)<sup>2,§</sup>, [Cécile Turrel-Cuzin](#)<sup>1</sup>, [Ana Rodriguez Sanchez-Archidona](#)<sup>3</sup>, [Etienne Delangre](#)<sup>1</sup>, [Céline Cruciani-Guglielmacci](#)<sup>2</sup>, [Stéphanie Pons](#)<sup>4</sup>, [Uwe Maskos](#)<sup>4</sup>, [Bernard Thorens](#)<sup>3</sup>, [Christophe Magnan](#)<sup>2</sup>, [Jamileh Movassat](#)<sup>1</sup>, [Kamel Maouche](#)<sup>1,\*</sup>

Review > Biochem Pharmacol. 2015 Oct 15;97(4):463-472. doi: 10.1016/j.bcp.2015.07.032.

Epub 2015 Jul 29.

## Anti-inflammatory role of microglial alpha7 nAChRs and its role in neuroprotection

Javier Egea<sup>1</sup>, Izaskun Buendia<sup>2</sup>, Esther Parada<sup>3</sup>, Elisa Navarro<sup>2</sup>, Rafael León<sup>3</sup>, Manuela G Lopez<sup>2</sup>




# « Alfa 7 Ach » Un recettore che ci protegge da gravi malattie




INTERNATIONAL JOURNAL OF  
BIOLOGICAL SCIENCES

[Home](#) | [Editorial board](#) | [Author info](#) | [Submit a manuscript](#)

► [Int J Biol Sci. 2017 Jan 1;13\(1\):46–56. doi: 10.7150/ijbs.16404](#) 

## **The Protective Effect of Alpha 7 Nicotinic Acetylcholine Receptor Activation on Critical Illness and Its Mechanism**

[Chao REN](#)<sup>1</sup>, [Ya-lin TONG](#)<sup>2</sup>, [Jun-cong LI](#)<sup>1</sup>, [Zhong-qiu LU](#)<sup>3</sup>, [Yong-ming YAO](#)<sup>1,4</sup> 

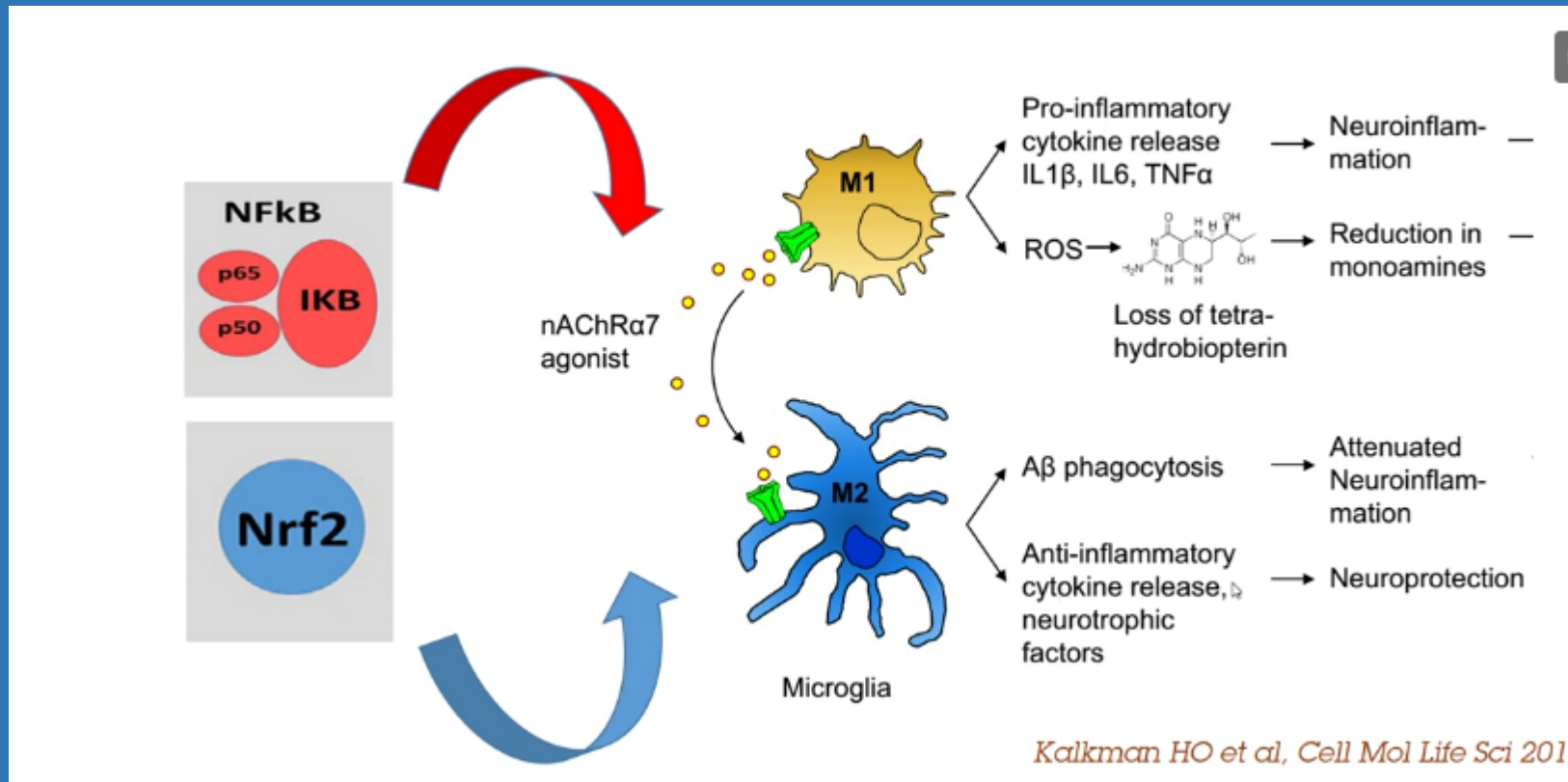
# Che attiva la microglia

› J Neurochem. 2004 Apr;89(2):337-43. doi: 10.1046/j.1471-4159.2004.02347.x.

## **Cholinergic modulation of microglial activation by alpha 7 nicotinic receptors**

R Douglas Shytle <sup>1</sup>, Takashi Mori, Kirk Townsend, Martina Vendrame, Nan Sun, Jin Zeng, Jared Ehrhart, Archie A Silver, Paul R Sanberg, Jun Tan

# In particolare la Microglia M2 antinfiammatoria e neuropotettiva (in blu)



Pertanto la stimolazione vagale riduce le citochine proinfiammatorie e prevalentemente TNF alfa

> [J Mol Cell Cardiol. 2010 Aug;49\(2\):234-44. doi: 10.1016/j.yjmcc.2010.03.007. Epub 2010 Mar 17.](#)

**Differential regulation of TNF receptors by vagal nerve stimulation protects heart against acute ischemic injury**

Rajesh G Katare <sup>1</sup>, Motonori Ando, Yoshihiko Kakinuma, Mikihiko Arikawa, Fumiyasu Yamasaki, Takayuki Sato

# PEA e inibitore $\alpha 7$ nACh(= PNU)

Per esaminare ulteriormente una possibile interazione *in vivo* tra  $\alpha 7$  nAChR e PPAR- $\alpha$ , abbiamo verificato se dosi sub-soglia di PEA, un agonista endogeno di PPAR- $\alpha$ , e PNU282987 potessero produrre effetti antinocicettivi potenziati nel test della formalina.

Sorprendentemente, la somministrazione combinata di dosi inattive di PNU282987 e PEA ha ridotto significativamente il dolore indotto dalla formalina rispetto alla somministrazione singola di questi farmaci, supportando ulteriormente l'interazione farmacologica tra gli effetti antinocicettivi degli agonisti di  $\alpha 7$  nAChR e PPAR- $\alpha$ .

Poiché è stato dimostrato che la PEA potenzia gli effetti dell'anandamide sui recettori CB1 e CB2 competendo per il loro enzima idrolitico comune, l'idrolasi degli ammididi degli acidi grassi, un fenomeno noto come "effetto entourage" ( [Jonsson et al., 2001](#) ), dato questo possibile coinvolgimento della segnalazione dei recettori cannabinoidi, abbiamo studiato se gli antagonisti dei recettori CB1 o CB2 potessero invertire gli effetti antinocicettivi del PNU282987 nei topi a cui era stata iniettata formalina. Tuttavia, il fatto che né l'antagonista del recettore CB1 né quello del recettore CB2 abbiano bloccato questi effetti antinocicettivi supporta ulteriormente l'idea di un'interazione diretta  $\alpha 7$  nAChR/PPAR- $\alpha$  in questo modello di dolore tonico.

► Exp Neurol. Author manuscript; available in PMC: 2018 Sep 1.

Published in final edited form as: Exp Neurol. 2017 Jun 9;295:194–201. doi: [10.1016/j.expneurol.2017.06.014](https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2017.06.014)


**The interaction between alpha 7 nicotinic acetylcholine receptor and nuclear peroxisome proliferator-activated receptor- $\alpha$  represents a new antinociceptive signaling pathway in mice**

[Giulia Donvito](#)<sup>a,\*</sup>, [Deniz Bagdas](#)<sup>a,b,\*</sup>, [Wisam Toma](#)<sup>a</sup>, [Elnaz Rahimpour](#)<sup>a</sup>, [Asti Jackson](#)<sup>a</sup>, [Julie A Meade](#)<sup>a</sup>, [Shakir AlSharari](#)<sup>a,c</sup>, [Abhijit R Kulkarni](#)<sup>f</sup>, [E Ivy Carroll](#)<sup>d</sup>, [Aron H Lichtman](#)<sup>a</sup>, [Roger L Papke](#)<sup>e</sup>, [Ganesh A Thakur](#)<sup>f</sup>, [M Imad Damaj](#)<sup>a</sup>

Il sistema vegetativo controlla non solo la flogosi periferica ma anche quella centrale ...anzi corticale

# N alfa 7ACh R e dolore

► Exp Neurol. Author manuscript; available in PMC: 2018 Sep 1.

Published in final edited form as: Exp Neurol. 2017 Jun 9;295:194–201. doi: [10.1016/j.expneurol.2017.06.014](https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2017.06.014) 

**The interaction between alpha 7 nicotinic acetylcholine receptor and nuclear peroxisome proliferator-activated receptor- $\alpha$  represents a new antinociceptive signaling pathway in mice**

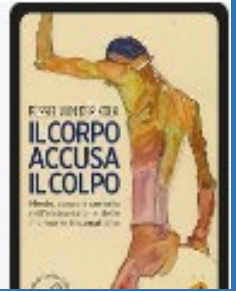
[Giulia Donvito](#)<sup>a,\*</sup>, [Deniz Bagdas](#)<sup>a,b,\*</sup>, [Wisam Toma](#)<sup>a</sup>, [Elnaz Rahimpour](#)<sup>a</sup>, [Asti Jackson](#)<sup>a</sup>, [Julie A Meade](#)<sup>a</sup>, [Shakir AlSharari](#)<sup>a,c</sup>, [Abhijit R Kulkarni](#)<sup>f</sup>, [F Ivy Carroll](#)<sup>d</sup>, [Aron H Lichtman](#)<sup>a</sup>, [Roger L Papke](#)<sup>e</sup>, [Ganesh A Thakur](#)<sup>f</sup>, [M Imad Damaj](#)<sup>a</sup>

- recettori nicotinici dell'acetilcolina (nAChR) svolgono un ruolo attivo nella modulazione delle vie di trasmissione del dolore ( Khan et al., 2003 ), in cui la loro stimolazione produce antinocicezione
- La PEA è un agonista dei recettori  $\alpha 7$  nAChR
- La somministrazione sistemica di PEA potenzia gli effetti antinocicettivi di PNU282987(agonista del  $\alpha 7$  nAChR

# Principi terapeutici

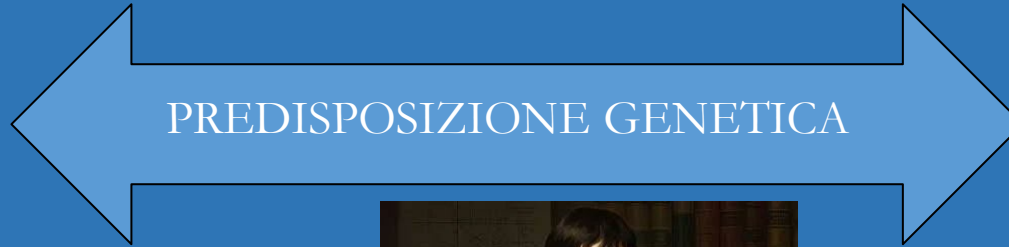
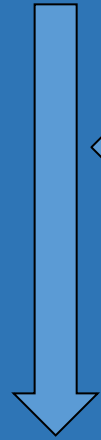
**Table 1. Main potential therapeutic treatments currently considered as acting upstream to decrease TNF $\alpha$  release**

Therapy	Target/therapy sub-type	Mechanism	References
Pharmacological therapy	GTS-21	$\alpha$ 7nAChR agonists	van Westerloo <i>et al.</i> (2006) The <i>et al.</i> (2007)
	AR-R17779		
	Galantamine	Central cholinergic pathway stimulation	Pavlov <i>et al.</i> (2009); Ji <i>et al.</i> (2014)
Nutritional therapy	Semapimod (CNI 1493)	p38 mitogen-activated protein kinase inhibitor	Borovikova <i>et al.</i> (2000a); Bernik <i>et al.</i> (2002b)
	Fat nutrition	Stimulation of vagal afferent fibres through fat-induced CCK release and, in return, of the CAP	Luyer <i>et al.</i> (2005)
	Choline	Precursor in the biosynthesis of ACh and selective natural $\alpha$ 7nAChR agonist	Parrish <i>et al.</i> (2008)
Complementary therapy	Ghrelin	Activation of the CAP	Mao <i>et al.</i> (2015a,b,c)
	Acupuncture	Stimulation of vagal efferent fibres and CAP	Gamus (2011)
	Hypnosis		
	Meditation		
Tai chi			
Physical activity and exercise		Stimulation of vagal efferent fibres and CAP	Heffernan <i>et al.</i> (2009); Jae <i>et al.</i> (2009a,b)



FISICO

EMOZIONALE



Da «Fatto» locale a generalizzato



Da «Fatto» psichico a somatico

*ATTIVAZIONE GLIALE (Micro e macro)*  
*INTERVENTO CELLULE IMMUNITARIE*  
*RILASCIO CITOCHINE*



**DOLORE CRONICO**

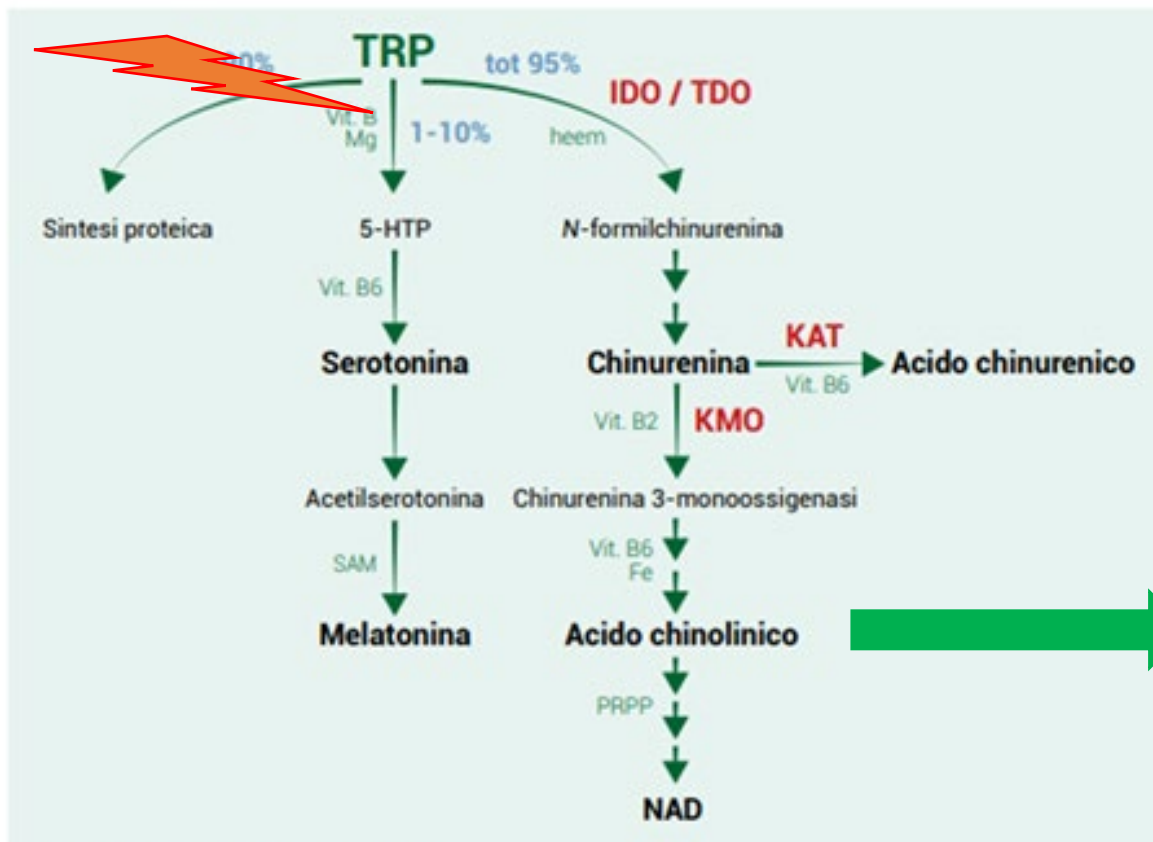
# Neuroplasticità « Maladattativa »

- La risposta neuroflogistica talvolta però può risultare mal adattativa , anche perchè ripristinare il sistema Nervoso è cosa più complicata rispetto alla stessa azione antiflogistica riparatoria rivolta ad altri tessuti . Non solo il Sistema Nervoso non può ripararsi con una cicatrice ma si deve “ricreare” un tessuto che determini funzione equipollente con quella dell'emisistema controlaterale e pertanto occorre ricreare input neurologici bilanciati con quelli prodotti dall'analogo neurone controlaterale. Viceversa le risposte funzionali saranno asimmetriche.
- Sono esempio di risposta neuroplastica mal adattativa l'ipereccitabilità (acufeni, cicatrice vestibolare) e la risposta neurotossica.



# Con la neuroflogosi la microglia produce citochine che:

- Il triptofano blocca la funzione e:
- -- non si forma né serotonina (onde depressione) né melatonina (onde insonnia)
- -- **lo riversa nel circuito dell'acido chinolinico** con aumentata produzione di acido glutammico e ulteriore aumento della depressione
- -- **lo riversa anche nel circuito acido chirunenico** onde riduzione dopamina e depressione



dopamina

Glutammato

Immagine 1: via del metabolismo

- TRP** = Tryptofano
- TDO** = Tryptofano 2,3-diossigenasi (soprattutto fegato, cuore, polmoni, cervello)
- IDO** = Indoloamina 2,3-diossigenasi (restanti tessuti)
- 5-HTP** = 5-idrossitriptofano
- KMO** = Chinurenina monoossigenasi
- KAT** = kynurenine-oxoglutarat-transaminase
- NAD** = Nicotinamide adenina dinucleotide (equivalente di riduzione, co-fattore)
- SAM** = S-adenosil metionina

# Ruolo del glutammato sia sul dolore che sulla depressione

- Iperattività del glu scatena sintomatologia depressiva
- Il Glu è cointeressato sia nel dolore, che nello stress e depressione

## The chemotherapy long-term effect on cognitive functions and brain metabolism in lymphoma patients

B Baudino <sup>1</sup>, F D'agata, P Caroppo, G Castellano, S Cauda, M Manfredi, E Geda, L Castelli, P Mortara, L Orsi, F Cauda, K Sacco, R B Ardito, L Pinessi, G Geminiani, R Torta, G Bisi

- L'elevato livello di citochine si associa a depressione dell'umore , DISFUNZIONE COGNITIVA , DOLORE e CONDIZIONE DI STRESS (post COVID ma anche semplice influenza??)



# Depressione sistemica (R.Torta)e PNEI

- Sino a qualche anno fa si riteneva che la depressione fosse conseguenza di riduzione dei circuiti monoaminergici (serotonina, dopamina, Noradrenalina) o di disfunzione della neurotrasmissione E' SOLO UNA PARTE DELLA DEPRESSIONE. Ma esistono quelle da disfunzione ormonale (PNEI) – si pensi a menopausa e post partum, ciclo; testosterone nei tumori della prostata; tiroide; neuroflogosi(citochine proinfiammatorie depressogene)-

# E la depressione facilita il circuito del dolore

[Journal List](#) > [Neural Plast](#) > [v.2017;2017](#) > PMC5494581



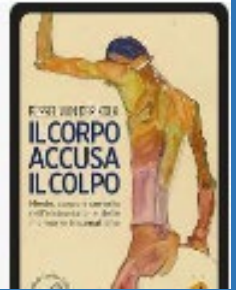
Hindawi

[Neural Plast](#), 2017; 2017: 9724371. PMCID: PMC5494581  
Published online 2017 Jun 19. doi: [10.1155/2017/9724371](https://doi.org/10.1155/2017/9724371) PMID: [28706741](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28706741/)

**The Link between Depression and Chronic Pain: Neural Mechanisms in the Brain**

[Jiyao Sheng](#), <sup>1</sup> [Shui Liu](#), <sup>1</sup> [Yicun Wang](#), <sup>2</sup> [Ranji Cui](#), <sup>1,\*</sup> and [Xuewen Zhang](#) <sup>1,\*</sup>

- Negli ultimi anni, gli studi hanno riscontrato notevoli sovrapposizioni tra i cambiamenti della neuroplasticità indotti dal dolore e dalla depressione e i cambiamenti dei meccanismi neurobiologici. **Tali sovrapposizioni sono vitali per facilitare l'insorgenza e lo sviluppo del dolore cronico e della depressione indotta dal dolore cronico**



FISICO

EMOZIONALE



Da «Fatto» locale a generalizzato

Da «Fatto» psichico a somatico

*ATTIVAZIONE GLIALE (Micro e macro)*  
*INTERVENTO CELLULE IMMUNITARIE*  
*RILASCIO CITOCHINE*



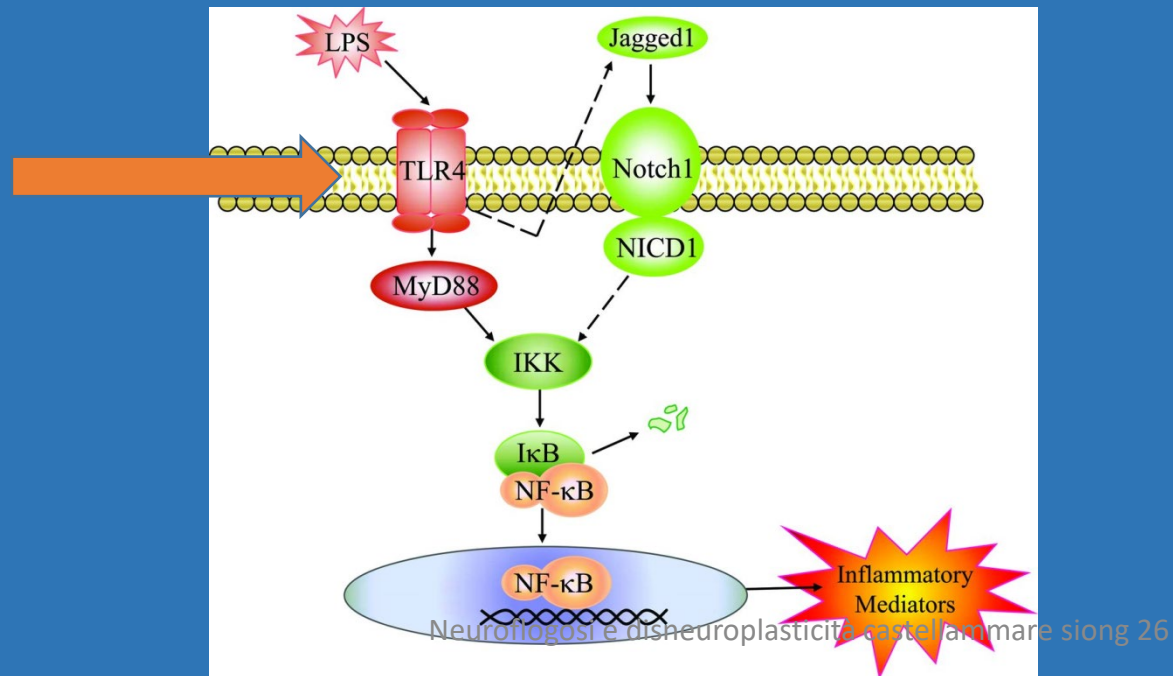
**DOLORE CRONICO**

# LA DISNEUROPLASTICITA' Perché un suono inutile come l'acufene non è inibito dal sistema fronto limbico striatale?



# Dolore cronico come sensibilizzazione centrale

- Mentre l'infiammazione acuta produce una sensibilizzazione centrale transitoria, il dolore cronico è associato ad una sensibilizzazione centrale di lungo periodo e perfino permanente che persiste dopo che l'infiammazione acuta si è risolta. Per esempio, si è visto che il Toll-like receptor 4 (TLR4) espresso nel midollo spinale media la transizione dell'ipersensibilità meccanica da acuta a persistente dopo la risoluzione dell'infiammazione in un modello di artrite nei roditori



# Iperalgesia, allodinia, dolore neuropatico

Il dolore cronico è tipicamente caratterizzato da iperalgesia ed allodinia in cui ci sono risposte nocicettive a stimoli normalmente innocui come un leggero tocco (conosciuto come allodinia meccanica). Il dolore neuropatico è caratterizzato anche da dolore bruciante, parestesia (una sensazione di formicolio e solletico, punture e forature) e disestesia (un anormale, spiacevole senso tattile).

EMICRANIA

ACUFENI



# Acufene e dolore cronico

- Acufene e dolore neuropatico condividono molte somiglianze nella fisiopatologia, nelle aree cerebrali interessate e nella percezione esistente di sensazioni soggettive che possono diventare croniche
- Nel dolore neuropatico i cambiamenti nella nocicezione si verificano a seguito di infiammazione o lesione analogamente a quanto avviene nel trauma acustico
- L'infiammazione porta a uno squilibrio sinaptico con aumentata trasmissione eccitatoria o diminuita trasmissione inibitoria
- Le CK pro infiammatorie aumentano l'eccitabilità anche nel sistema uditivo guidando la percezione dell'acufene

## IL DOLORE

### Aspetti psicologici e psicopatologici

a cura di  
Ferdinando Pellegrino

con il contributo di  
Federica Baracchini  
Luciano Casolari  
Paolo Catanzaro  
Gabriella De Benedetta  
Mauro Ercolani  
Giuseppe Ruggiero  
Annalisa Suman  
Claudio Venturelli

# DOLORE CRONICO

Il dolore cronico viene definito da un criterio temporale: è un dolore che dura da più di tre mesi (IASP) oppure un dolore che dura oltre il normale tempo di guarigione (John J. Bonica). Non è necessario che sia sempre presente, può presentare interruzioni di qualche ora o di qualche giorno, ma di solito si ripresenta in genere senza elementi scatenanti riconosciuti. Questo lo rende particolarmente insidioso e fastidioso per il paziente che comin-

Anche ammettendo un elemento scatenante iniziale, diventa col tempo difficile riconoscere a quella situazione un valore determinante; intanto è passato del tempo e la sintomatologia dolorosa è diventata cronica, con alti e bassi, incomprensibili e misteriosi. Il pazien-

# TINNITO Vs DOLORE CRONICO

## tinnito

percezione di un suono in assenza di stimoli acustici provenienti dall'ambiente esterno. Pertanto corrisponde ad un segnale "bio-elettrico" generato a livello dell'apparato uditivo o del sistema nervoso centrale; da qui la definizione di "percezione uditiva fantasma" (P.J.Jastreboff, 1993).

## Dolore Cronico

- dolore che si protrae oltre il normale decorso di una malattia acuta o al di là del tempo di guarigione previsto (definizione della International Association for the Study of Pain IASP)

FANTASMI SENSORIALI



# Momento terapeutico ( e classificazione acufeni A. Messina)

## **DOLORE**

- Nocicettivo (da stimolazione periferica)
- Neuropatico( da lesione centrale o periferica)
- Nociplastico( conprevalente componente emozionale e cognitiva)

## **ACUFENE**

- Nocicettivo (da lesione uditiva più o meno evidente)
- Neuropatico( da disritmia talamo corticale ed effetto Edge)
- Nociplastico( con prevalente componente emozionale e cognitiva)

Nel dolore cronico (e nell'acufene) il trattamento farmacologico spesso fallisce poiché non associato a studio...

- Della componente cognitiva
- Della componente emozionale
- Della componente relazionale sociale



Utili ad evitare la cronicizzazione e migliorare la compliance farmacologica

DEPRESSIONE → DOLORE → Dolore Cronico → Acufene

# Ruolo del glutammato sia sul dolore che sulla depressione

- Iperattività del glu scatena sintomatologia depressiva
- Il Glu è cointeressato sia nel dolore, che nello stress e depressione

# Anche gli acufenopatici sono depressi e sensibili al glu

## Cochlear damage changes the distribution of vesicular glutamate transporters associated with auditory and nonauditory inputs to the cochlear nucleus.

Zeng C, Nannapaneni N, Zhou J, Hughes LF, Shore S.

Kresge Hearing Research Institute, Department of Otolaryngology, University of Michigan, Ann Arbor, Michigan 48109-0506, USA.

### Abstract

Integration of multimodal information is essential for understanding complex environments. In the auditory system, multisensory integration first occurs in the cochlear nucleus (CN), where auditory nerve and somatosensory pathways converge (Shore, 2005). A unique feature of multisensory neurons is their propensity to receive cross-modal compensation after deafening. Based on our findings that the vesicular glutamate transporters, VGLUT1 and VGLUT2, are differentially associated with auditory nerve and somatosensory inputs to the CN, respectively (Zhou et al., 2007), we examined their relative distributions after unilateral deafening. After unilateral intracochlear injections of kanamycin (1 and 2 weeks), VGLUT1 immunoreactivity (ir) in the magnocellular CN ipsilateral to the cochlear damage was significantly decreased, whereas VGLUT2-ir in regions that receive nonauditory input was significantly increased 2 weeks after deafening. The pathway-specific amplification of VGLUT2 expression in the CN suggests that, in compensatory response to deafening, the nonauditory influence on CN is significantly enhanced. One undesirable consequence of enhanced glutamatergic inputs could be the increased spontaneous rates in CN neurons that occur after hearing loss and that have been proposed as correlates of the phantom auditory sensations commonly called tinnitus.

# Acufene dolore cronico?

Format: Abstract ▾ Send to ▾

[Trends Cogn Sci](#), 2015 Oct;19(10):567-578. doi: 10.1016/j.tics.2015.08.002.

## Frontostriatal Gating of Tinnitus and Chronic Pain.

[Rauschecker JP](#)<sup>1,2,3</sup>, [May ES](#)<sup>#2</sup>, [Maudoux A](#)<sup>#1</sup>, [Ploner M](#)<sup>2</sup>.

⊕ Author information

### Abstract




Tinnitus and chronic pain are sensory-perceptual disorders associated with negative affect and high impact on well-being and behavior. It is now becoming increasingly clear that higher cognitive and affective brain systems are centrally involved in the pathology of both disorders. We propose that the ventromedial prefrontal cortex and the nucleus accumbens are part of a central 'gatekeeping' system in both sensory modalities, a system which evaluates the relevance and affective value of sensory stimuli and controls information flow via descending pathways. If this frontostriatal system is compromised, long-lasting disturbances are the result. Parallels in both systems are striking and mutually informative, and progress in understanding central gating mechanisms might provide a new impetus to the therapy of tinnitus and chronic pain.

Copyright © 2015 Elsevier Ltd. All rights reserved.

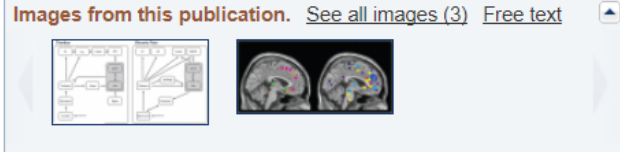
**KEYWORDS:** Tinnitus; chronic pain; nucleus; ventral striatum; ventromedial prefrontal cortex

PMID: 26412095 PMCID: [PMC4587397](#) DOI: [10.1016/j.tics.2015.08.002](#)

[Indexed for MEDLINE] [Free PMC Article](#)

Images from this publication. [See all images \(3\)](#) [Free text](#) ▲



Se questo sistema frontostriatale viene compromesso, ne derivano disturbi di lunga durata. I paralleli in entrambi i sistemi sono sorprendenti e reciprocamente informativi e il progresso nella comprensione dei meccanismi di gating centrale potrebbe fornire un nuovo

Neuroflogosi e disneuroplasticità castellammare siong  
impulso alla terapia ditinnito e dolore cronico26

# Neuroflogosi e sonno

Review > Sleep Med Rev. 2021 Jun;57:101467. doi: 10.1016/j.smrv.2021.101467.

Epub 2021 Mar 11.

## Prevalence of sleep disturbances in patients with chronic non-cancer pain: A systematic review and meta-analysis

Yishi Sun<sup>1</sup>, Isabelle Laksono<sup>1</sup>, Jananii Selvanathan<sup>1</sup>, Aparna Saripella<sup>1</sup>, Mahesh Nagappa<sup>2</sup>, Chi Pham<sup>1</sup>, Marina Englesakis<sup>3</sup>, Philip Peng<sup>1</sup>, Charles M Morin<sup>4</sup>, Frances Chung<sup>5</sup>

- La prevalenza relativamente alta dei disturbi del sonno nei pazienti con dolore cronico sottolinea l'importanza di caratterizzare ulteriormente la relazione tra sonno e dolore cronico.
- L'alterazione del sonno facilita il dolore .Pertanto devo correggere anche il sonno indipendentemente dal dolore

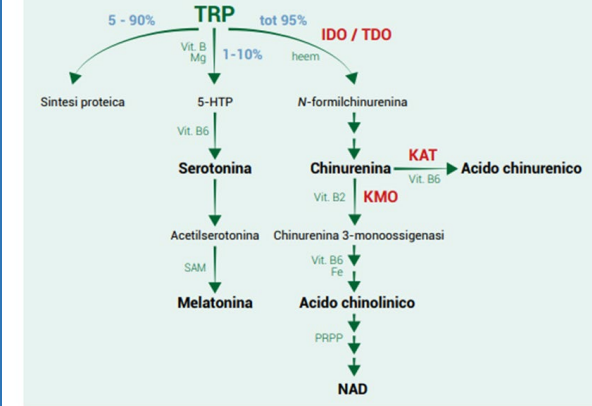


Immagine 1: via del metabolismo

**TRP** = Triptofano

**TDO** = Triptofano 2,3-diossigenasi (soprattutto fegato, cuore, polmoni, cervello)

**IDO** = Indoloammina 2,3-diossigenasi (restanti tessuti)

**5-HTP** = 5-idrossitriptofano

**KMO** = Chinurenina monoossigenasi

**KAT** = kynurenine-oxoglutarat-transaminase

**NAD** = Nicotinammide adenina dinucleotide (equivalente di riduzione, co-fattore)

**SAM** = S-adenosil metionina

**PRPP** = 5-fosforibosil-1-pirofosfato

# DIAGNOSI: i biomarcatori

- Tutto quanto si è detto (Segni distintivi della neuroinfiammazione noti per essere compromessi nei pazienti depressi: alterata permeabilità della barriera ematoencefalica, infiltrazione di cellule immunitarie, microglia, aumento della produzione di citochine e ruolo degli inflammasomi)
- ASPECIFICI : di routine VES PCR
- SPECIFICI procalcitonina (flogosi SOLO batterica s dimezza se terapia fa effetto)
  - Presepsina (Setticemie gravi siano esse batteriche virali o micotiche)
  - Proadrenomedullina (danno d'organo)
    - DELLA NEUROFLOGOSI:
      - Neurofilamenti (selettivi per l'organo cervello ma non della patologia)
      - G FAP (Specifico della astroglia)

SOGGETTO DISNEUROPLASTICO SE QUESTI BIOMARKER NON SI NORMALIZZANO DOPO TERAPIA

# Momento terapeutico

- Farmacologico: antidepressivi (non ansiolitici) e sonniferi ma non per curare gli acufeni
- Laser terapia

**The combined counseling and low level laser stimulation are effective in the treatment of disturbing chronic tinnitus**

Domenico Cuda, Antonio De Caria

Diagnosis and Treatment Tinnitus Center (CeSCA) - Department of Otolaryngology and Head and Neck Surgery, Piacenza Hospital, Piacenza, Italy

# Apelina( G Raponi)

- L'Apelina può essere considerato come nuovo parametro dello stress ossidativo nei pazienti che soffrono di Acufene. Il livello plasmatico di Apelina è  $89,8 \pm 5,3$  pg/mL.

# Non organi di senso ma sensori ambientali

- Organi (cinque!!) di senso cioè ognuno deputato ad un senso specifico
- Da un lato esistono molti organi di sottosenso

P O L I G N A N O

Quando il cuore piange  
su ciò che ha perduto,  
Lo Spirito ride su ciò  
che ha trovato.

Anonimo (ma riportato da  
Aldous Huxley).

178.2/1000/e.10