

PLASTICITA' CEREBRALE

Flessibilità malleabilità

NEUROPLASTICITA'

Il termine di neuroplasticita' indica le **modificazioni strutturali e/o funzionali** della circuiteria cerebrale che hanno luogo nel corso della vita di un individuo come conseguenza di una vasta gamma di *fattori fisiologici* (sensoriali o motori) o *patologici* (deprivazione sensoriale o la lesione) o di adattamento, evolutivi e di apprendimento di particolari abilità.

RECUPERO FUNZIONALE

L'accezione piu' ampia di recupero funzionale indica quei processi che consentono di **ridurre, minimizzare o annullare il danno biochimico, morfo-funzionale e comportamentale** indotto da una lesione del sistema nervoso centrale o periferico.

PLASTICITA' CEREBRALE

I primi 1000 giorni

Neuroplasticità

capacità biologica del sistema nervoso centrale di cambiare strutturalmente e funzionalmente in risposta all'esperienza e di adattarsi all'ambiente.

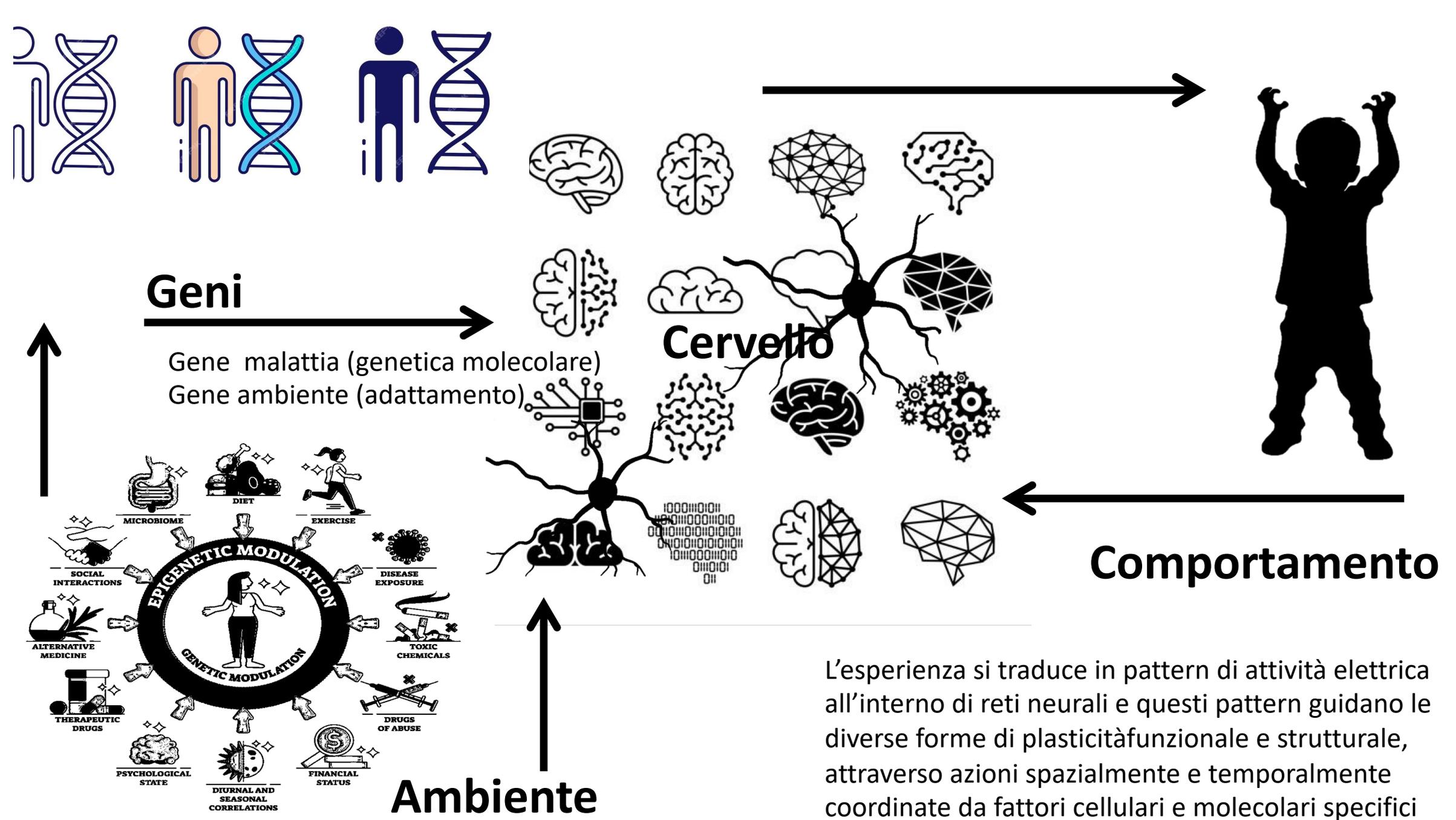
La neuroplasticità è **maggiore durante lo sviluppo cerebrale pre- e postnatale.**

Nel sistema nervoso centrale è più corretto parlare di **periodi sensitivi**, finestre temporali durante le quali l'effetto delle esperienze sullo sviluppo del cervello è più profondo che negli altri periodi della vita e può **modellare fortemente i circuiti neurali.**

(*) Moore, T., et al. "The first thousand days: an evidence paper." *Melbourne: Murdoch Children's Research Institute* (2017).

(**) Ismail, Fatima Yousif, Ali Fatemi, and Michael V. Johnston. "Cerebral plasticity: windows of opportunity in the developing brain." *European Journal of Paediatric Neurology* 21.1 (2017): 23-48.







Genotype

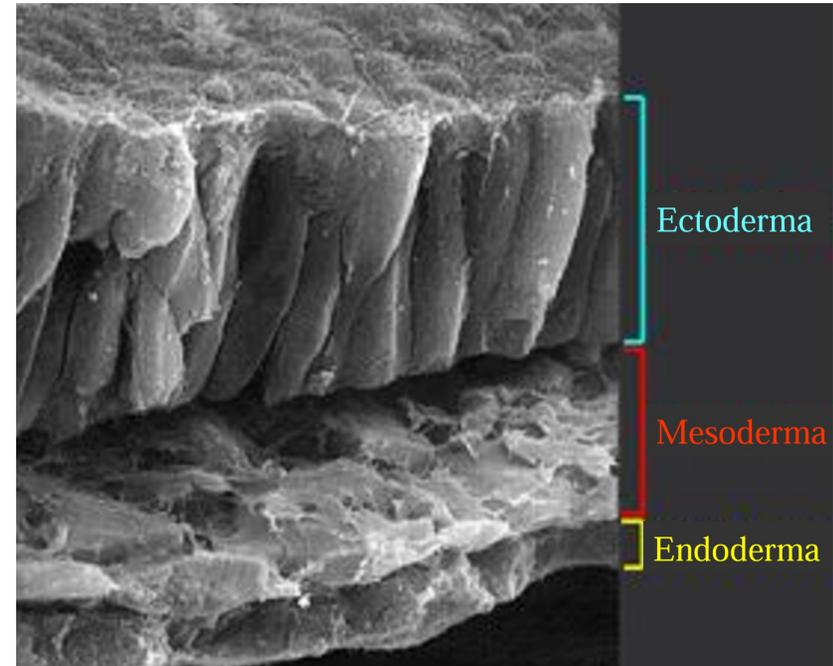
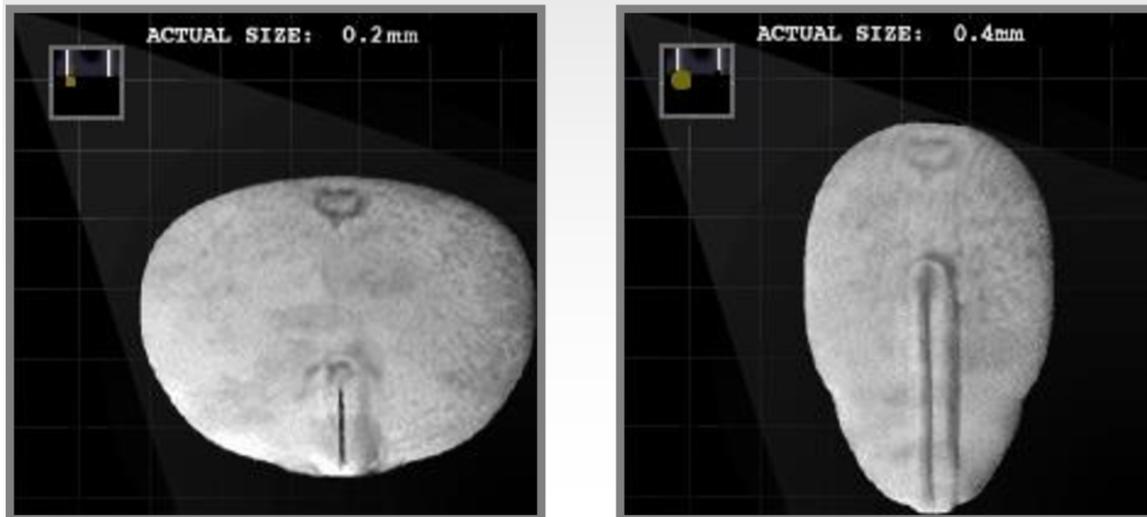
Se si sommano la percentuale che spetta ai geni e quella che dipende dall'ambiente biologico, raramente si raggiunge il 100 %

Esiste una ulteriore quota di variabilità dipendente dal caso la cui azione potrebbe avere effetti a livello molecolare e macroscopico

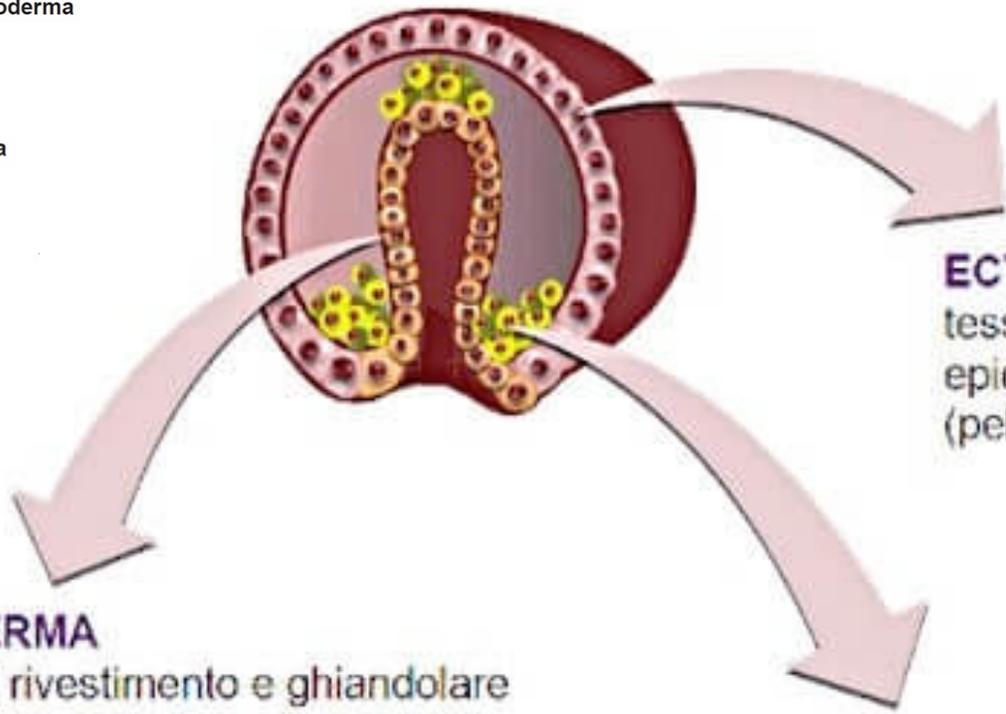
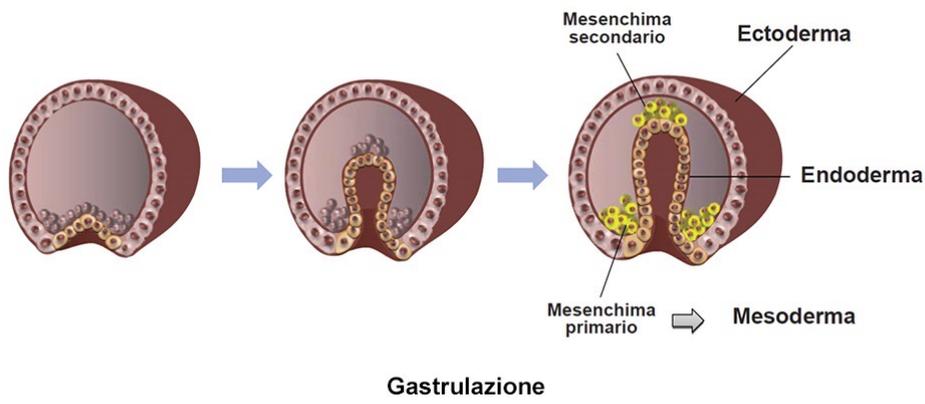
Environment



Embrione umano durante la gastrulazione



Prime tre settimane assistiamo all' accrescimento ed allungamento del disco embrionale



ECTODERMA
 tessuto nervoso;
 epidermide e suoi derivati
 (peli, capelli, unghie, smalto dentario).

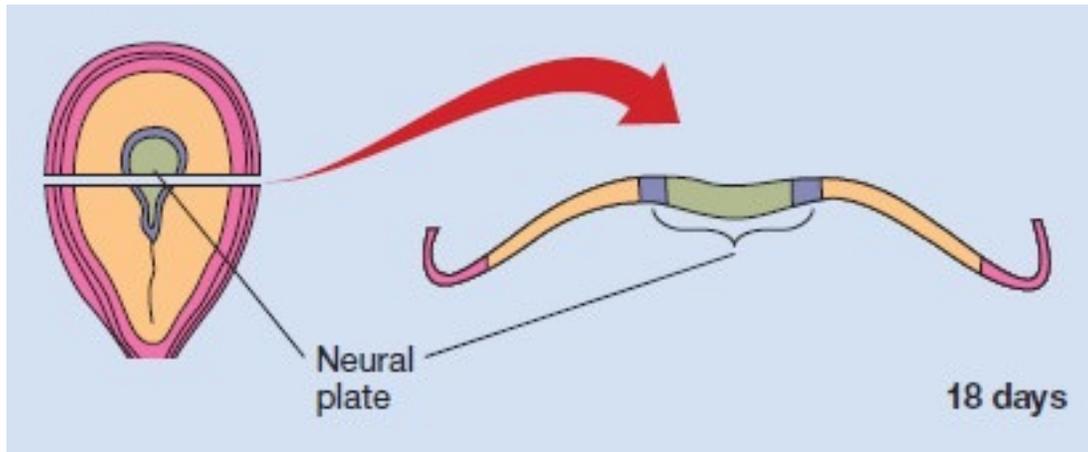


ENDODERMA
 epitelio di rivestimento e ghiandolare
 del tubo digerente, fegato, vie biliari
 e pancreas; vie respiratorie; vescica,
 uretra e prostata; tiroide,
 paratiroide e timo;
 cellule delle linee germinali
 di ovociti e spermatozoi.



MESODERMA
 scheletro; muscolatura;
 tessuto connettivo;
 apparato cardiocircolatorio;
 apparato renale.





1. Tra 3 e 4 settimana di gestazione: Sviluppo della PLACCA NEURALE indotto da segnali chimici provenienti dalla NOTOCORDA (porzione del MESODERMA, futura colonna vertebrale)
2. Placca neurale si piega e forma la DOCCIA NEURALE
3. Le *pieghe neurali* si fondono e formano il TUBO NEURALE (si chiude dal centro alle estremità) da cui originerà il SNC. Porzione ectoderma esterno → CRESTA NEURALE da cui originerà il SNP

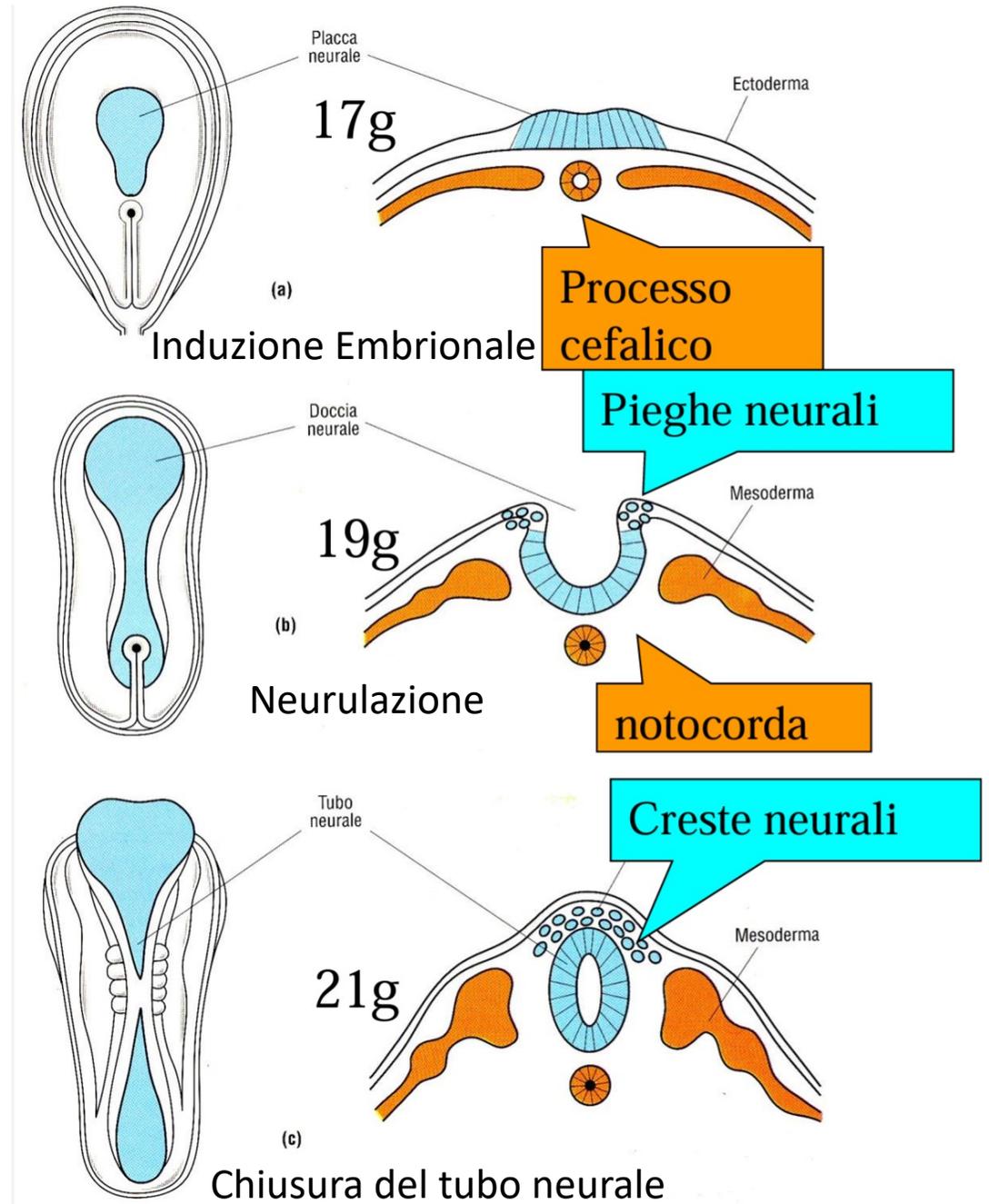
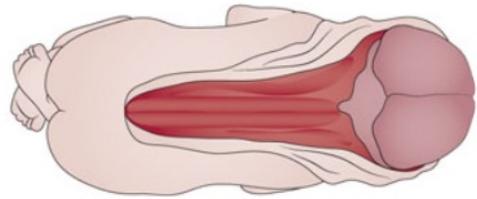


Figure 1 Overview of neural tube defects



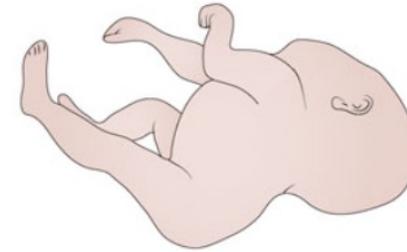
Craniorachischisis
Completely open brain and spinal cord



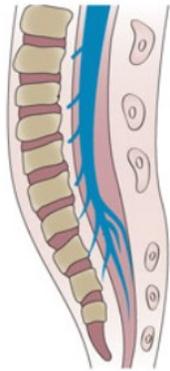
Anencephaly
Open brain and lack of skull vault



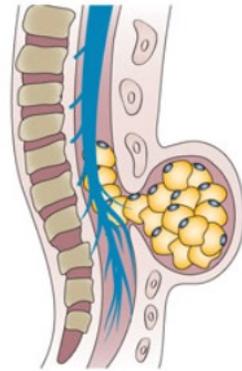
Encephalocele
Herniation of the meninges (and brain)



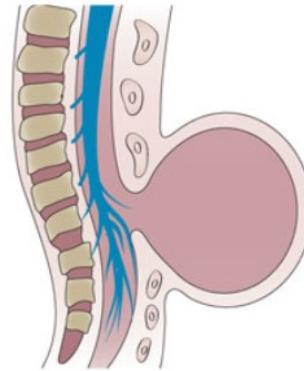
Iniencephaly
Occipital skull and spine defects with extreme retroflexion of the head



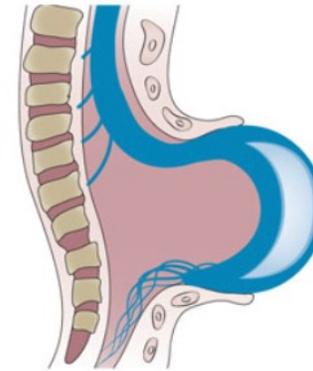
Spina bifida occulta
Closed asymptomatic NTD in which some of the vertebrae are not completely closed



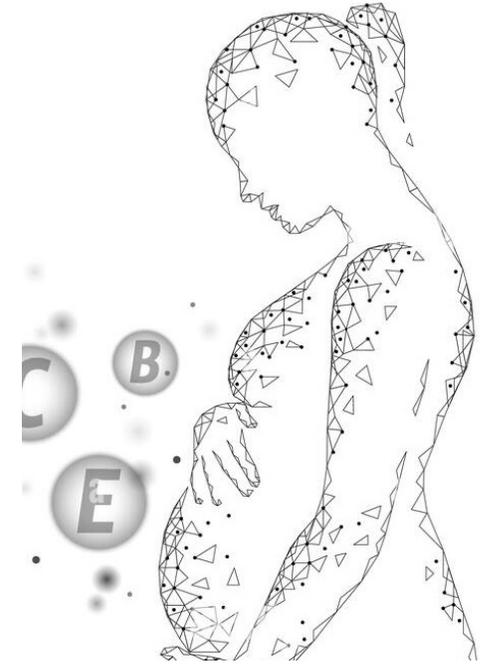
Closed spinal dysraphism
Deficiency of at least two vertebral arches, here covered with a lipoma



Meningocele
Protrusion of the meninges (filled with CSF) through a defect in the skull or spine



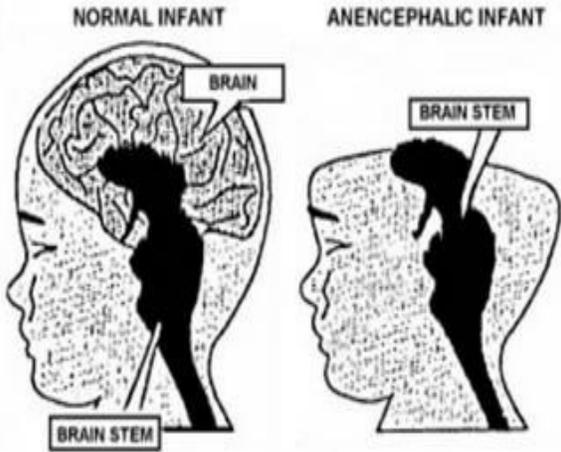
Myelomeningocele
Open spinal cord (with a meningeal cyst)



Nature Reviews | **Disease Primers**

CHIUSURA TUBO NEURALE

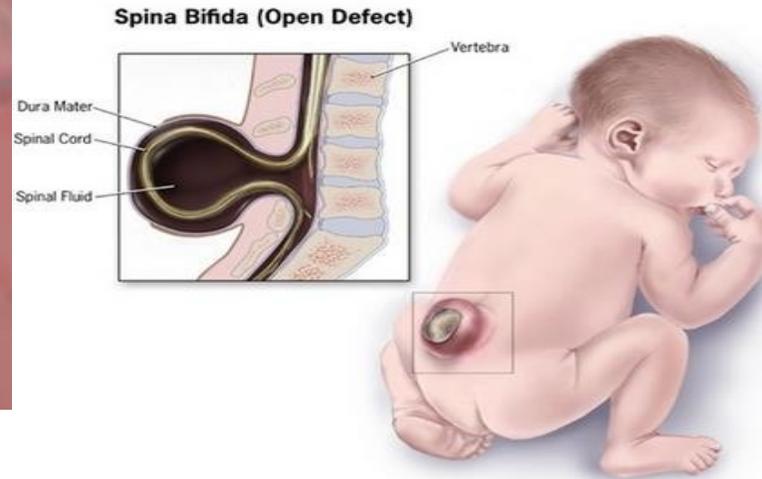
Mancata fusione parte anteriore:



Emisferi cerebrali, Cervelletto, tronco encefalico e midollo spinale possono essere presenti ma piccoli e malformati. Anencefalia caratterizzata da degenerazione della materia cerebrale, sempre fatale. Protusione di un sacco del cranio con porzioni di meningi e liquido cerebrospinale. Risultato clinico: ritardo mentale e ritardo dello sviluppo.

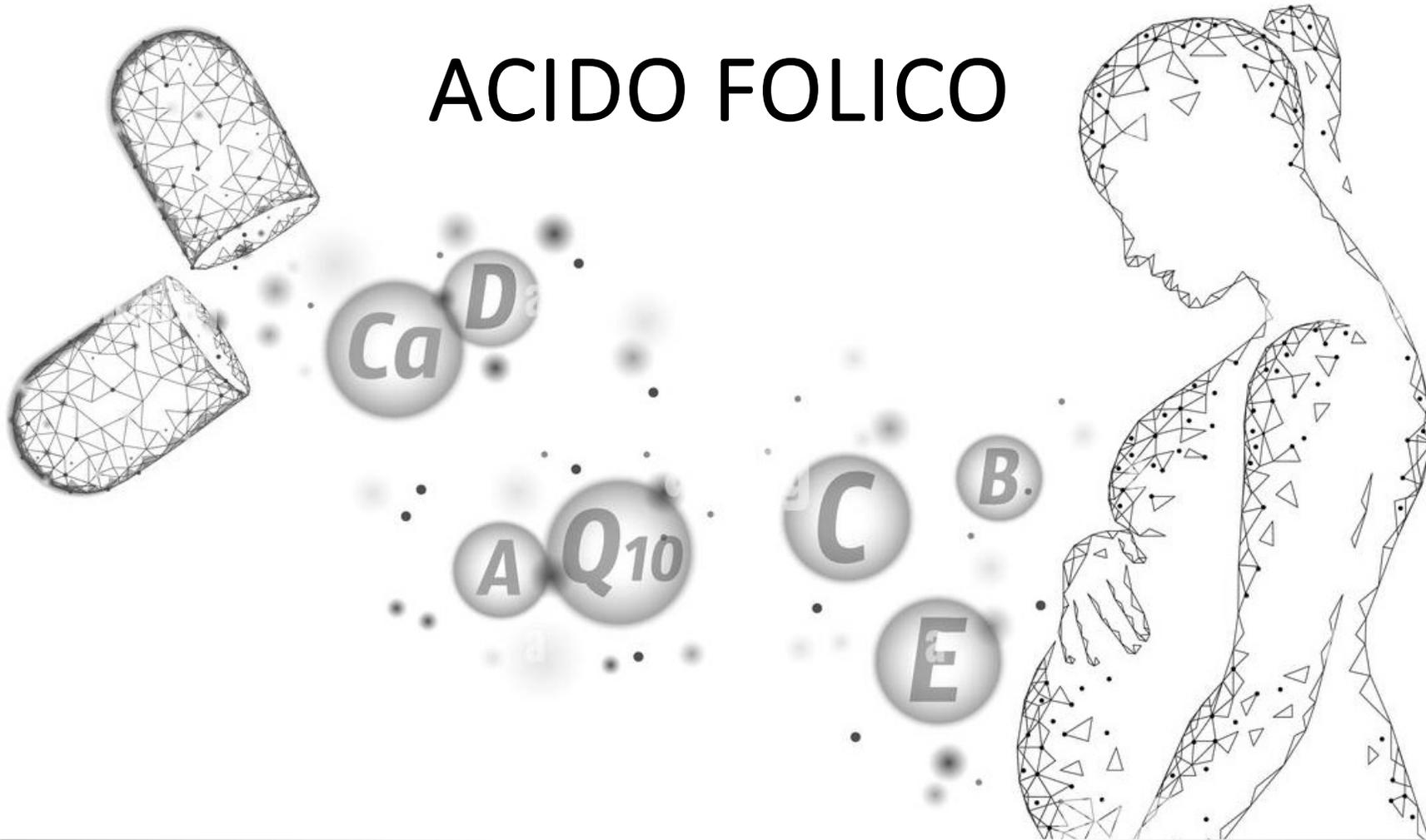
CHIUSURA TUBO NEURALE

Mancata fusione parte posteriore



Spina bifida aperta: dalla non formazione del midollo spinale dalla placca neurale a forme meno gravi con sporgenza solo di meningi (meningocele) o meningi e midollo spinale (mielomeningocele). Non è fatale. La gravità dipende dall'altezza del midollo in cui è presente

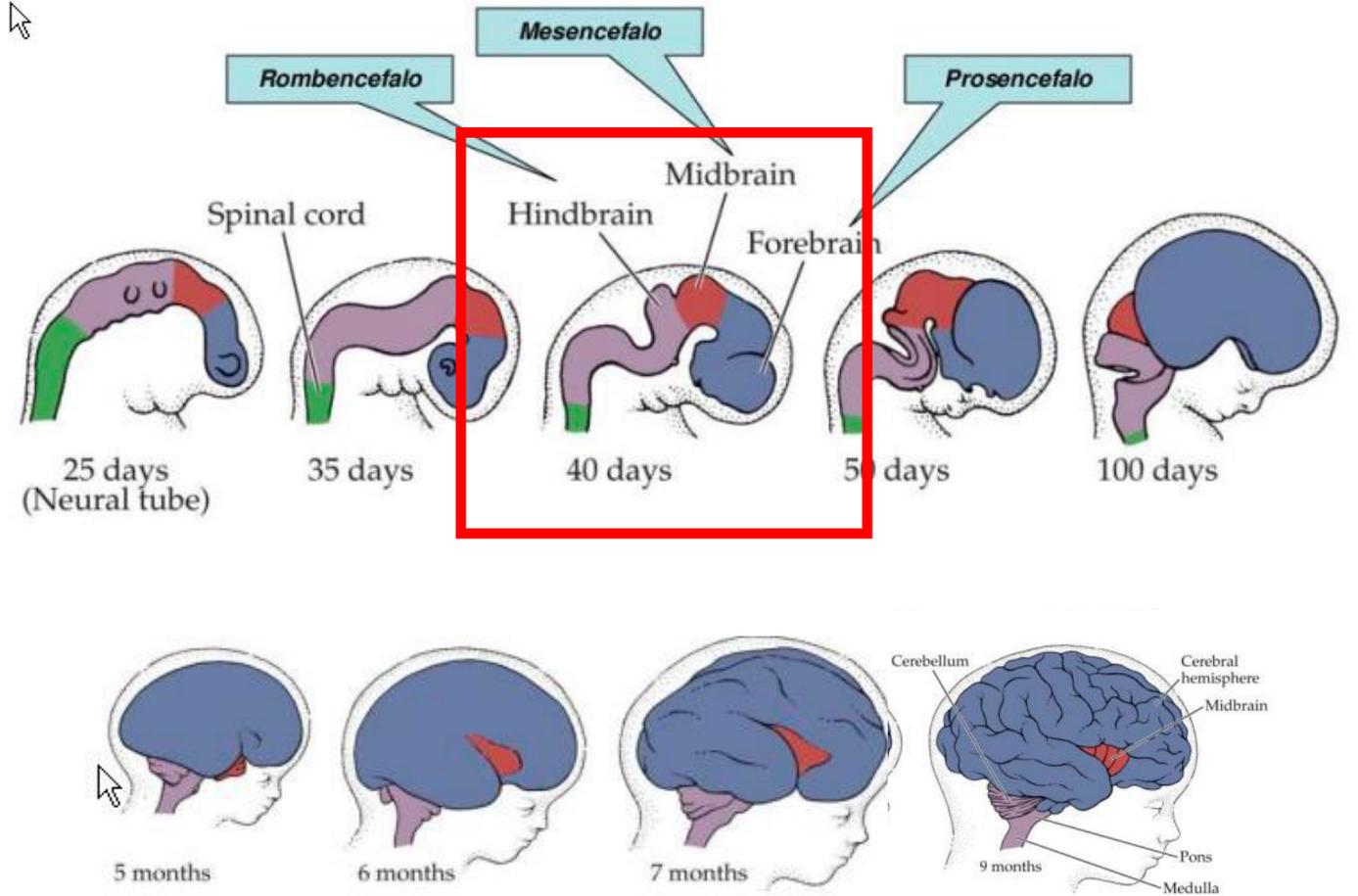
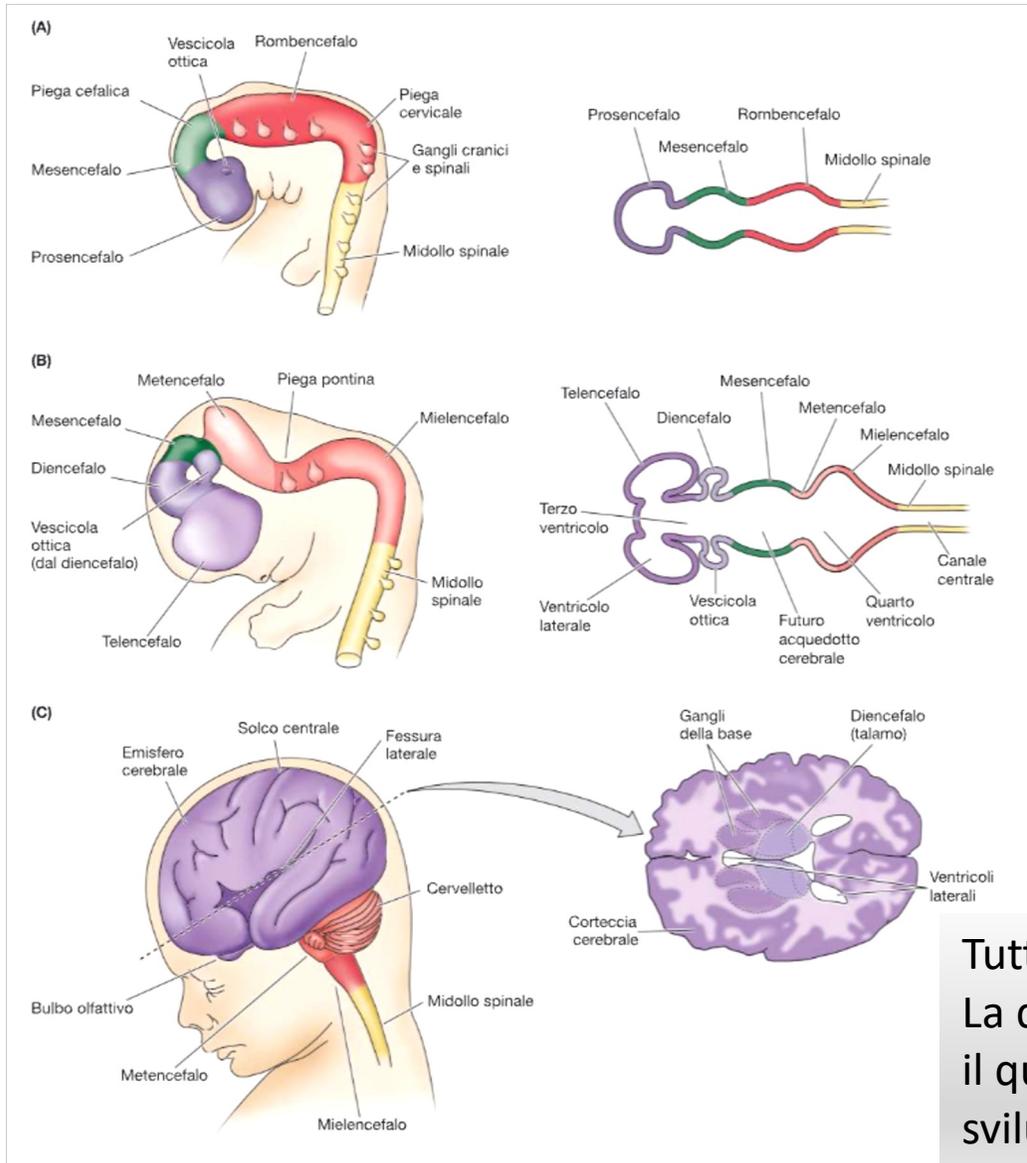
ACIDO FOLICO



L'assunzione di acido folico gioca un ruolo essenziale in numerose vie metaboliche tra cui la biosintesi del DNA, importante durante il neurosviluppo a causa della divisione cellulare

DIFFERENZIAZIONE

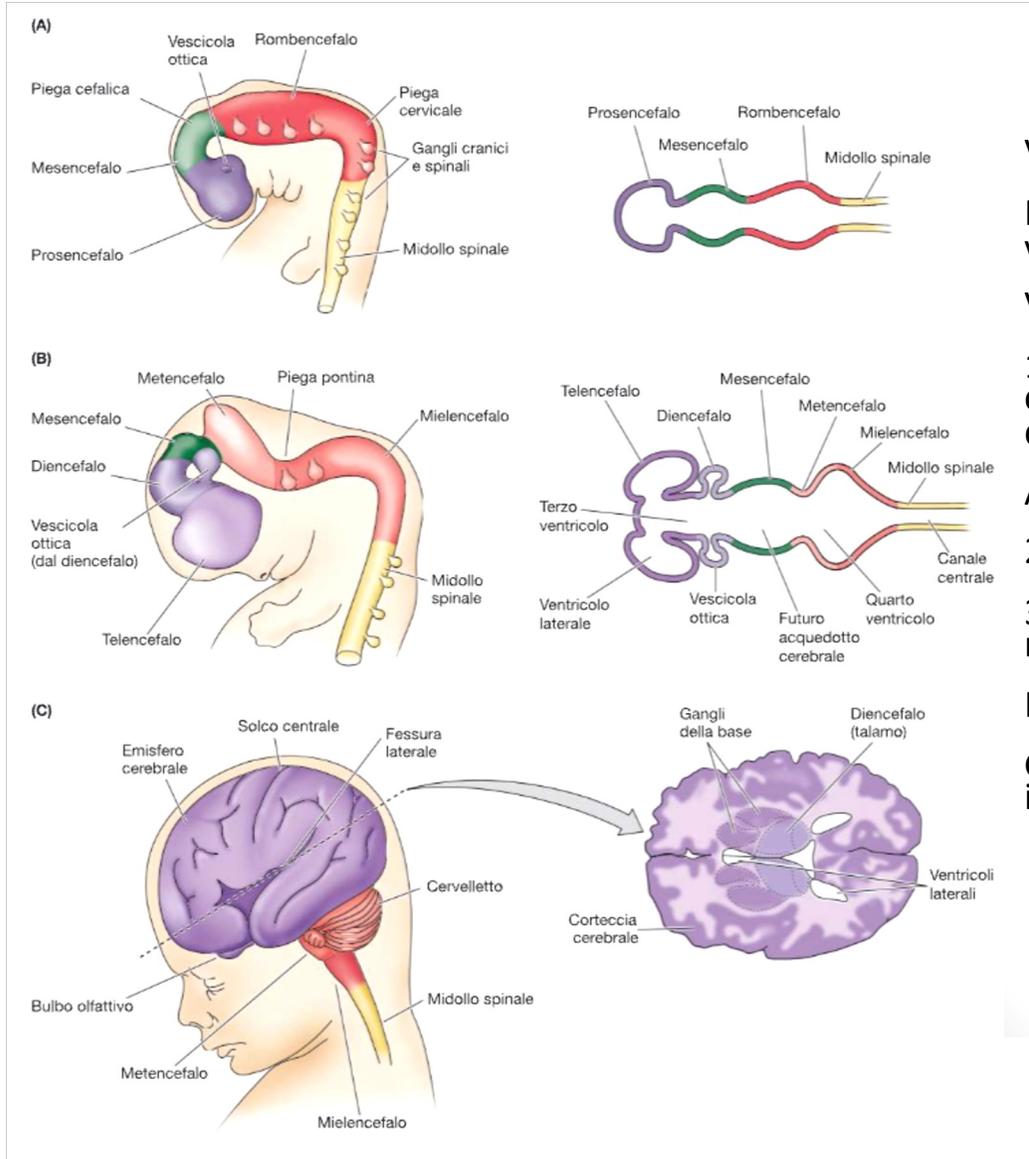
VESCICOLE PRIMARIE, SECONDARIE, TELENCEFALICHE



Tutto il cervello deriva da tre vescicole primitive del tubo neurale. La differenziazione inizia nel quarantesimo giorno ed è il processo attraverso il quale le strutture diventano più elaborate e specializzate durante lo sviluppo.

DIFFERENZIAZIONE

VEVICOLE PRIMARIE, SECONDARIE, TELENCEFALICHE



VEVICOLE PRIMARIE:

Nella parte rostrale del tubo neurale iniziano a differenziarsi tre rigonfiamenti denominati vescicole primitive: proencefalo, mesencefalo, romboencefalo

VEVICOLE SECONDARIE:

1. Dalle vescicole telencefaliche collocate alle due estremità hanno origine gli emisferi cerebrali e da queste il bulbo olfattivo e le strutture connesse. Appaiono rigonfie a causa della rilevante proliferazione neurale: si forma la corteccia e il telencefalo basale

All'interno degli emisferi si formano i ventricoli laterali e nel diencefalo il terzo ventricolo

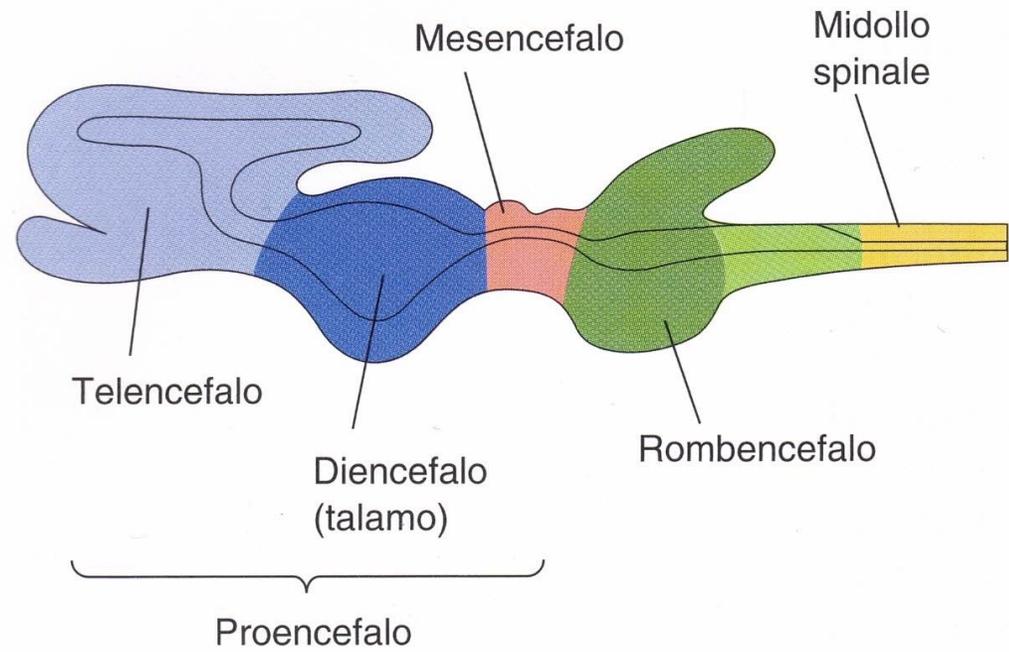
2. L'altra vescicola secondaria è il diencefalo: talamo e ipotalamo

3. Infine le vescicole ottiche, laterali al diencefalo, andranno a formare le due retine e i nervi ottici

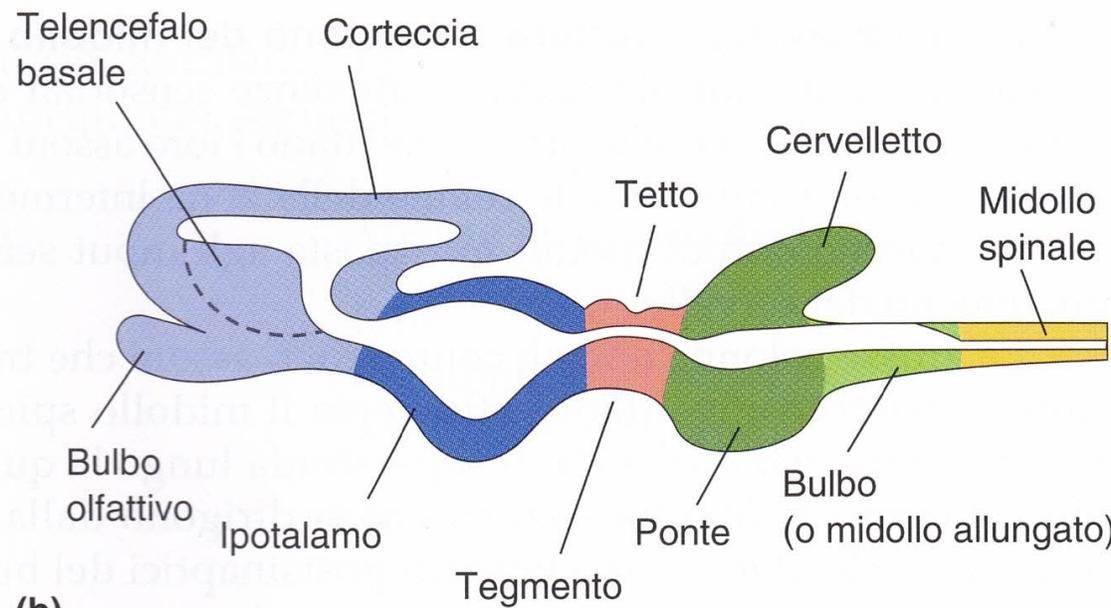
I neuroni immaturi estendono gli assoni per comunicare con altre strutture del SNC

Gli assoni formano tre sistemi di connessione: corpo calloso (due emisferi), capsula interna (corteccia e tronco)

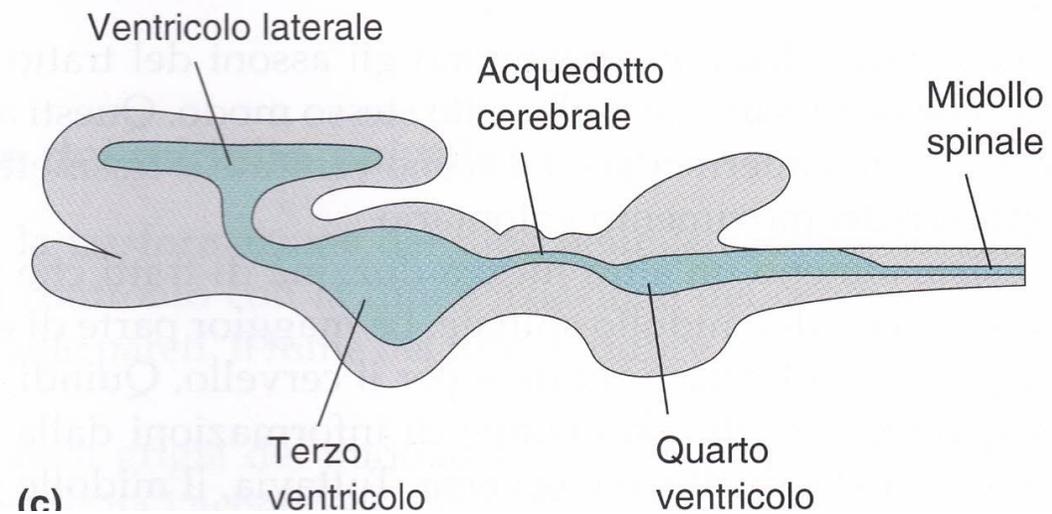
Rostrale ← → Caudale



(a)

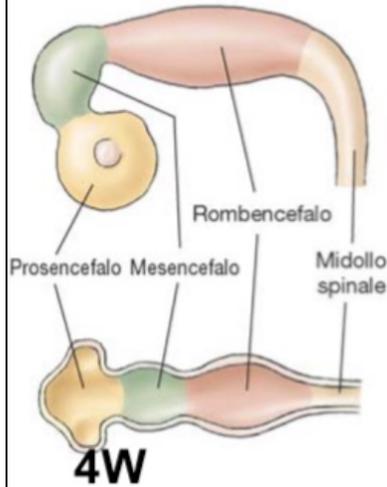


(b)

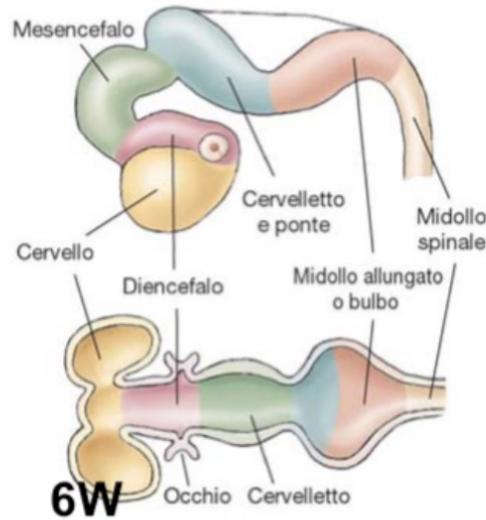


(c)

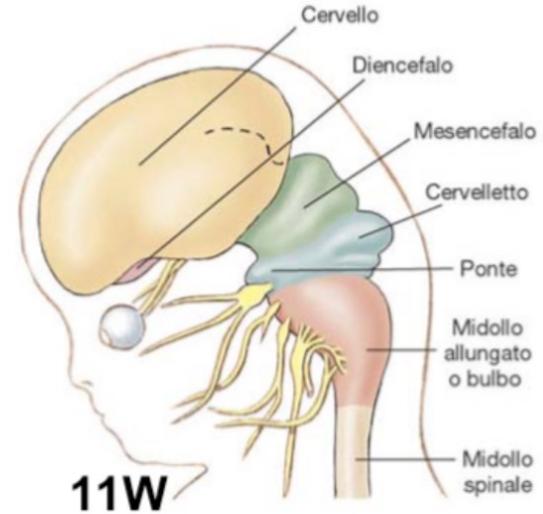
(a) Embrione umano di 4 settimane, con l'estremità anteriore del tubo neurale suddivisa in tre regioni



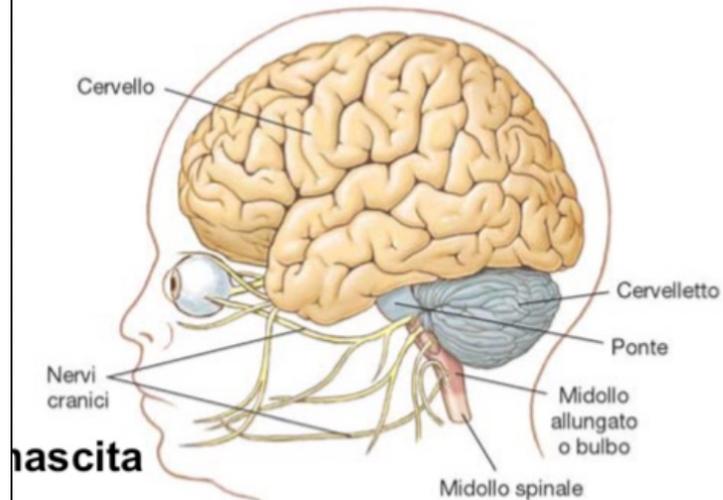
(b) A 6 settimane, il tubo neurale si è differenziato nelle regioni cerebrali che saranno presenti alla nascita. Le dilatazioni visibili in sezione diventeranno i ventricoli cerebrali. (vedi anche fig. 9-5)



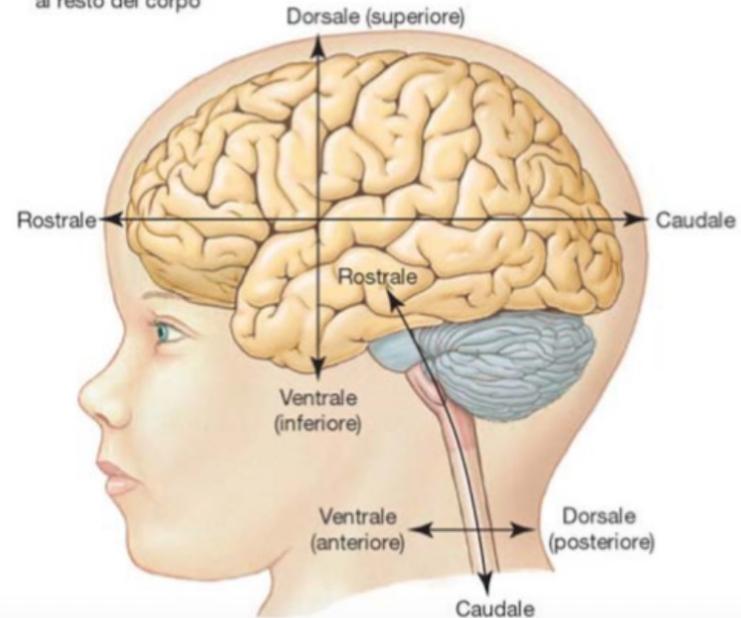
(c) All'undicesima settimana di sviluppo embrionale, la crescita del cervello è notevolmente più rapida di quella delle altre regioni dell'encefalo.

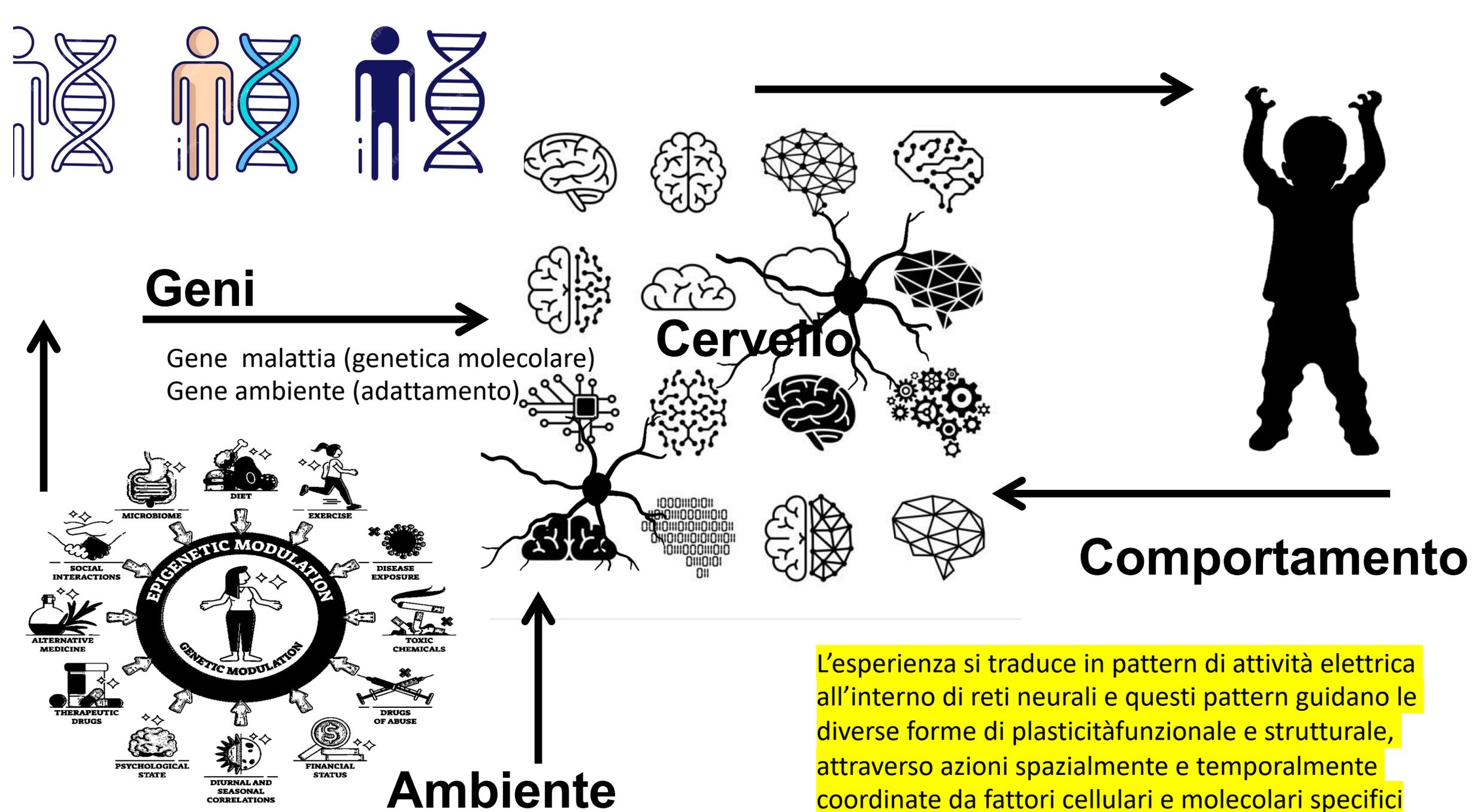


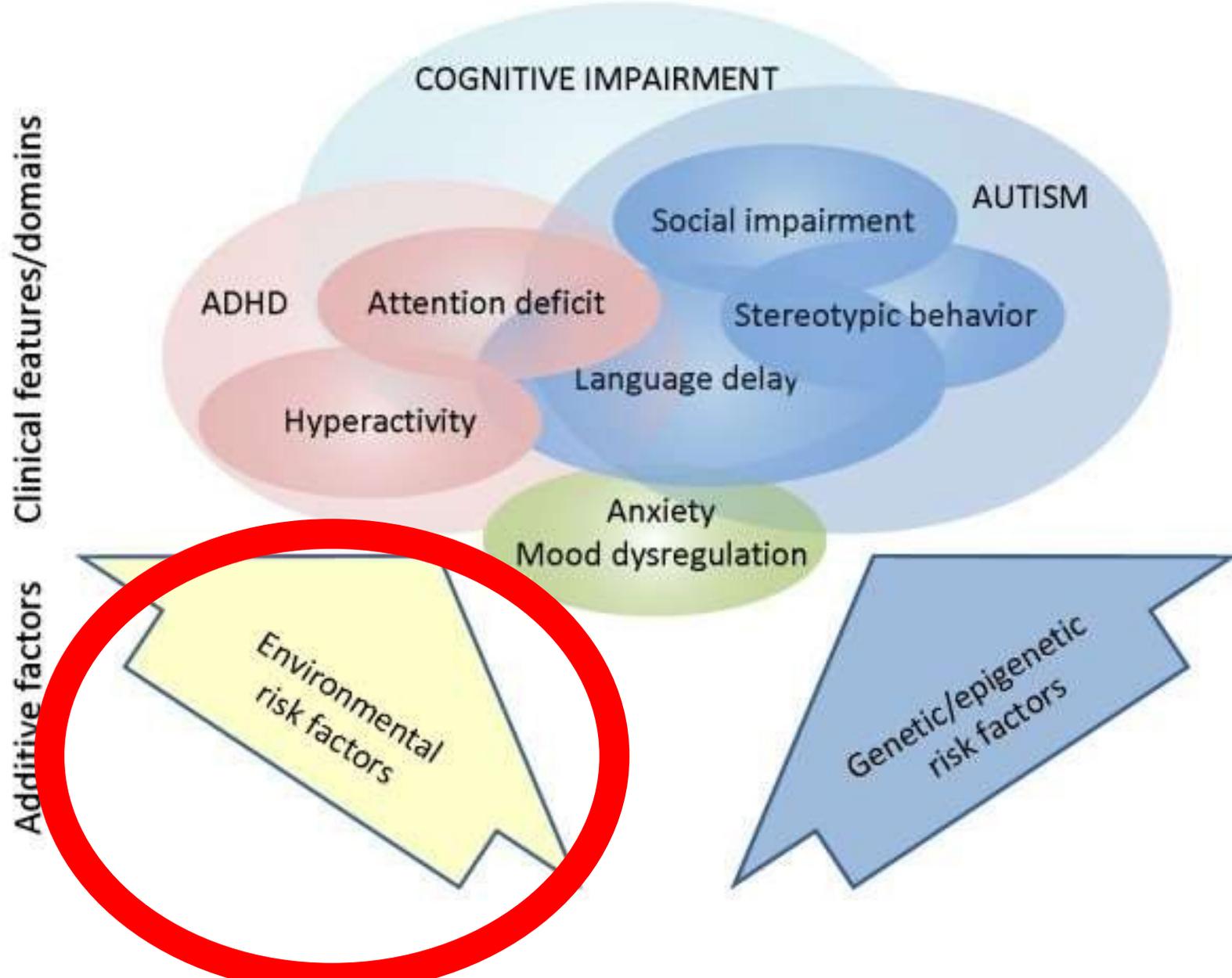
(d) Alla nascita, il cervello ricopre la maggior parte delle altre regioni dell'encefalo. A causa della sua rapida crescita nello spazio confinato del cranio, la superficie cerebrale diventa convoluta e solcata.



(e) A causa della flessione del tubo neurale durante lo sviluppo, le direzioni "dorsale" e "ventrale" hanno un significato diverso nel cervello rispetto al resto del corpo







Cause pre-, peri- e postnatali

Eziologie prenatali

- sindromi genetiche (ad esempio variazioni di sequenza o varianti del numero di copie che coinvolgono uno o più geni; disturbi cromosomici);
- errori innati del metabolismo;
- malformazioni cerebrali;
- malattia materna (compresa la malattia della placenta);
- influenze ambientali (ad esempio alcol, altre droghe, tossine, teratogeni).

Cause perinatali

- varietà di eventi legati al travaglio e al parto che portano all'encefalopatia neonatale.

Cause postnatali

- lesione ischemica ipossica;
- lesione cerebrale traumatica;
- infezioni;
- disturbi demielinizzanti;
- disturbi convulsivi (ad esempio spasmi infantili);
- grave e cronica deprivazione sociale;
- sindromi metaboliche tossiche e intossicazioni (ad esempio piombo, mercurio).

Fattori di stress gestazionale esogeno

Principali **fattori di stress gestazionale esogeno** cui si è riconosciuto un **ruolo nei Disturbi del Neurosviluppo**:

- anticonvulsivanti e altri farmaci psicotropi; (*)
- infezione materna e attivazione immunitaria; (**)
- tossine ambientali come gli inquinanti atmosferici; (***)
- composti organici volatili; (****)
- pesticidi; (*****)
- plastificanti. (*****)



(*) Christensen et al., 2013. Wood, 2014. (**) Malkova et al., 2012. Mazina et al., 2015. Zerbo et al., 2013.

(***) Ehrenstein et al., 2014 . (****) McCanlies et al., 2012. (*****) Roberts et al., 2007. Roberts & English, 2013. (*****) Kalkbrenner et al., 2014. Stein et al., 2015. Testa et al., 2012.

Nascita pretermine

Il **12%** dei bambini nasce **prima della 37° settimana** di età gestazionale.

Il parto pretermine entro **37 settimane di età gestazionale** interrompe una condizione unica di stimolazione multisensoriale protetta che permette al sistema neurale di maturare.

Il tempo di raggiungimento di ogni pietra miliare dello sviluppo nei bambini pretermine è funzione della capacità di assimilazione e di adattamento del loro cervello all'esperienza.

Anche i bambini ***moderately and late preterm*** (nati tra 32 e 36 settimane) che, in passato, erano considerati a basso rischio, mostrano **traiettorie atipiche ed outcome neurologici a breve e lungo termine.**

- Aumenta il rischio di presentare un **ritardo dello sviluppo.** (*)
- Maggiori probabilità di presentare **difficoltà scolastiche.** (**)

Esposizione alla nicotina

L'esposizione prenatale alla nicotina è associata ad un **aumento di prevalenza del Disturbo di Lettura in età scolare** anche quando vengono controllati gli altri potenziali fattori. (*)

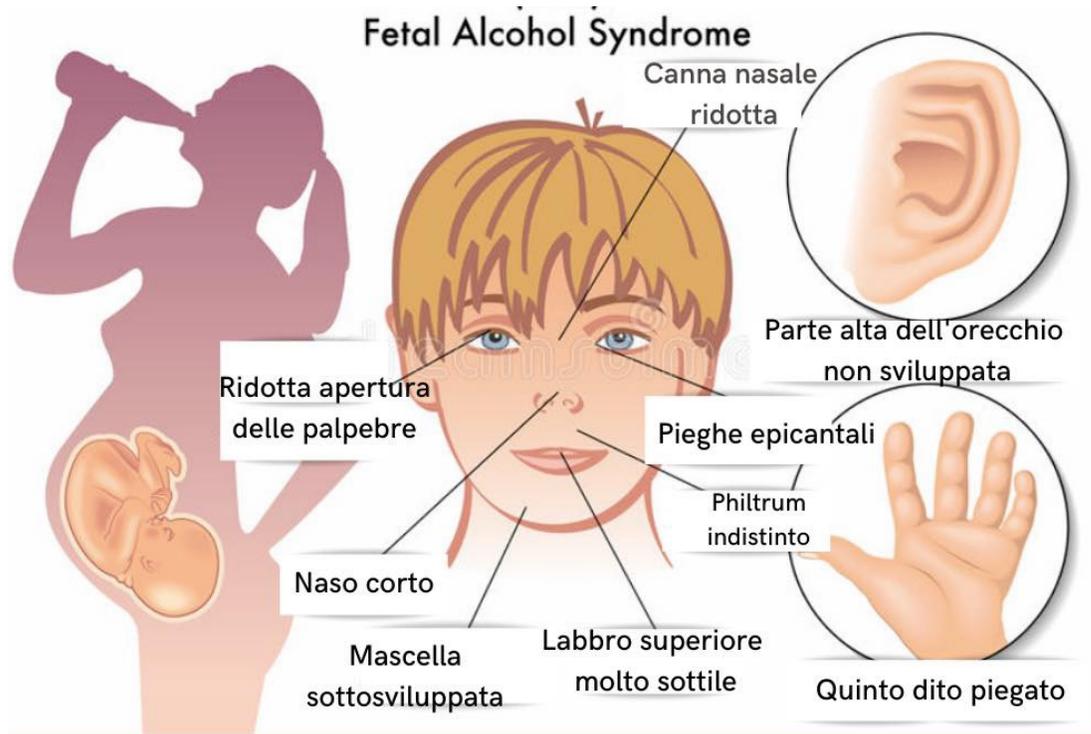


	Prenatal nicotine exposure			
	None	Low	High	Overall
Mother's age at delivery *	29.7 (4.3)	28.0 (4.9)	27.4 (5.1)	29.4 (4.5)
Phonology	20.9 (9.2)	20.6 (8.8)	19.2 (9.3)	20.8 (9.1)
Total IQ *	107.4 (15.0)	104.4 (14.3)	99.9 (13.8)	106.7 (15.0)

* Indicates χ^2 p value < .05 from univariable analyses of each covariate and prenatal nicotine exposure outcome.

(*) Cho, Kelly, et al. "Prenatal exposure to nicotine and impaired reading performance." *The Journal of pediatrics* 162.4 (2013): 713-718.

Esposizione all'alcol



I bambini esposti al *binge drinking* all'inizio e alla fine della gravidanza avevano **punteggi medi di comportamenti disfunzionali di tipo esternalizzante significativamente più alti rispetto a quelli non esposti**

37.315 bambini, di 7 anni (nati a termine).

3 Gruppi:

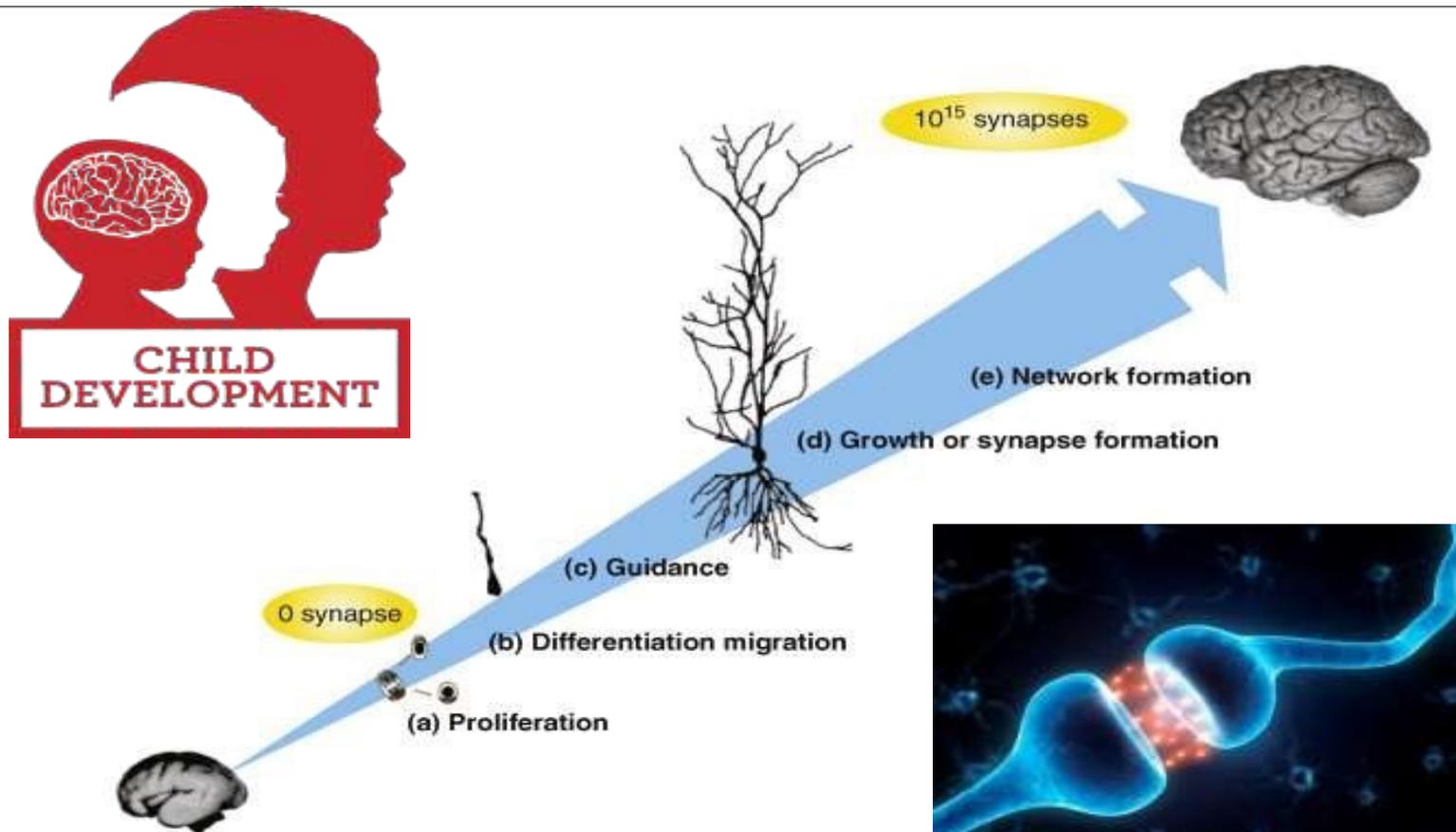
- gruppo "*no binge*" (non esposti all'alcol);
 - gruppo "*early bingers*" (esposti all'alcol nella prima fase della gravidanza);
 - gruppo "*late bingers*" (esposti all'alcol soltanto nell'ultima fase della gravidanza).
- Late binge drinking* >> *early binge drinking*.**

La sindrome feto-alcolica è una condizione grave causata dal consumo di alcol durante la gravidanza, caratterizzata da danni allo sviluppo embrionale e fetale a causa dell'effetto teratogeno dell'etanolo

Presentano deficit mentali e comportamentali con variabile espressività e con conseguenze a lungo termine

(*) Niclasen, Janni, et al. "Is alcohol binge drinking in early and late pregnancy associated with behavioural and emotional development at age 7 years?." *European child & adolescent psychiatry* 23 12 (2014): 1175-1180

I processi di differenziazione delle cellule neurali e la formazione di circuiti da contatti sinaptici tra neuroni (sinaptogenesi) si verificano nel sistema nervoso centrale durante le ultime fasi dello **sviluppo prenatale** e nei primi mesi dopo la nascita.

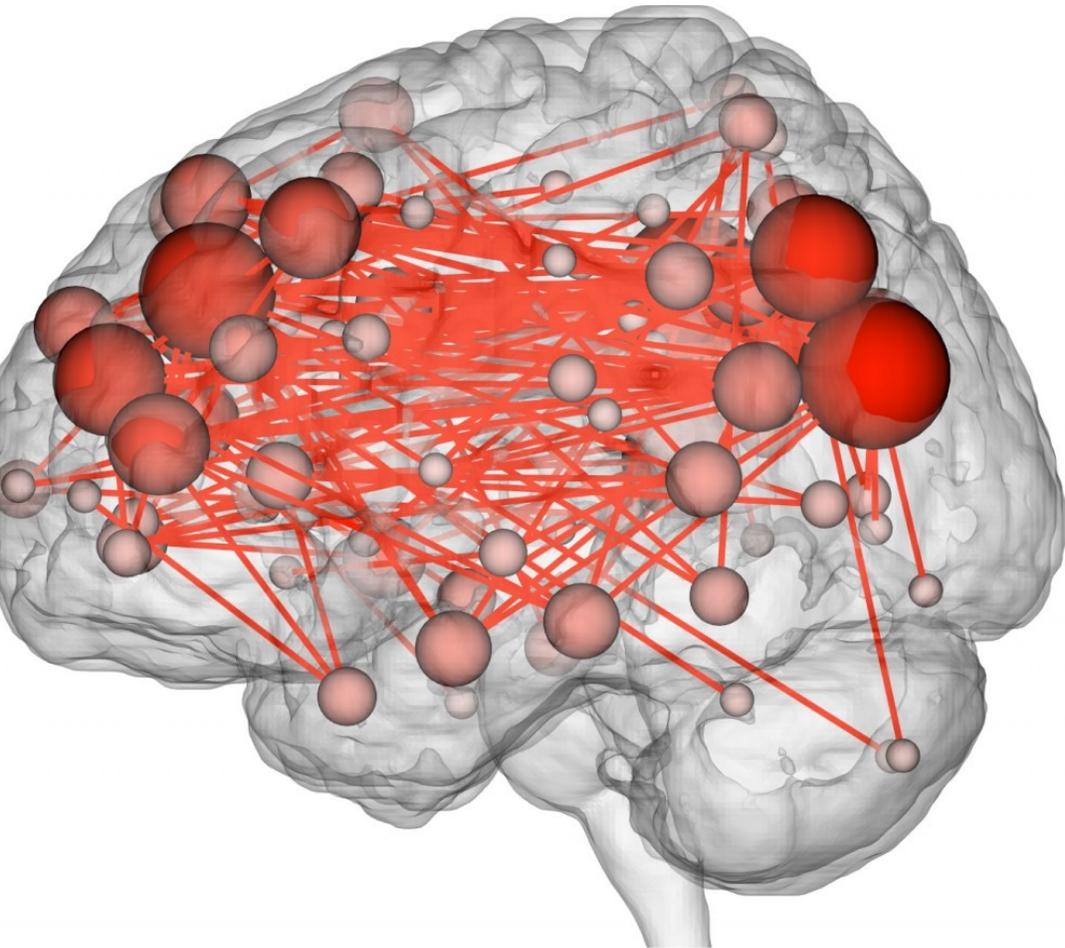


Per garantire una corretta prestazione del sistema nei diversi ambiti è necessario che le cellule nervose che compongono ogni circuito **siano connesse fra di loro in maniera altamente specifica**, fino a costituire sofisticate mappe neurali che riproducono fedelmente le superfici sensoriali o le sequenze dei comandi motori.

Milioni di miliardi di connessioni che mettono in movimento una trasformazione di ciò che siete stati e di ciò che sarete

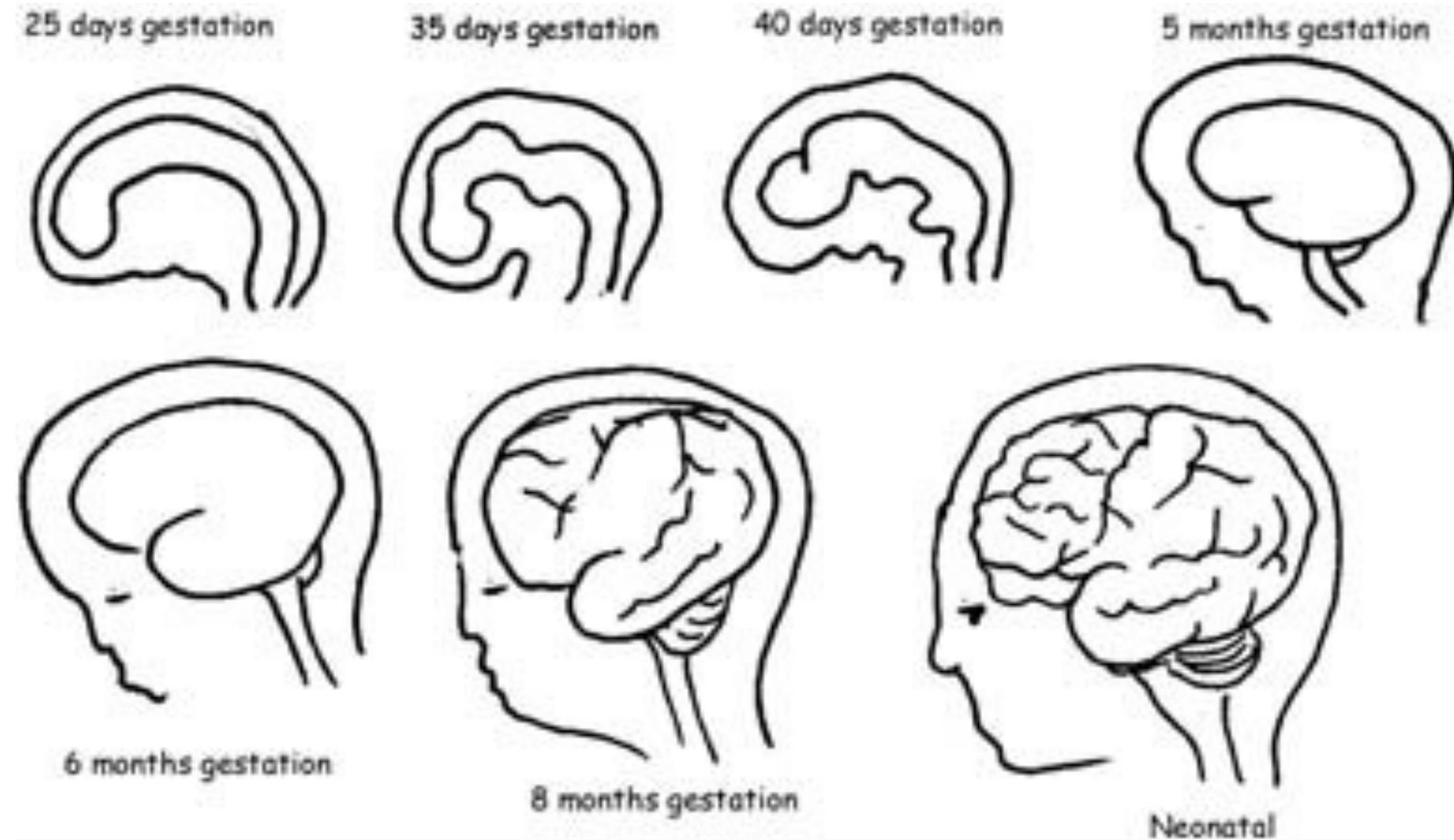
PLASTICITA' CEREBRALE

Flessibilità malleabilità



1. Incremento del numero di connessioni
2. Periodo critico
3. Ambiente arricchito
4. Programma genetico

Plasticità experience –dependent: guida la plasticità nei periodi critici

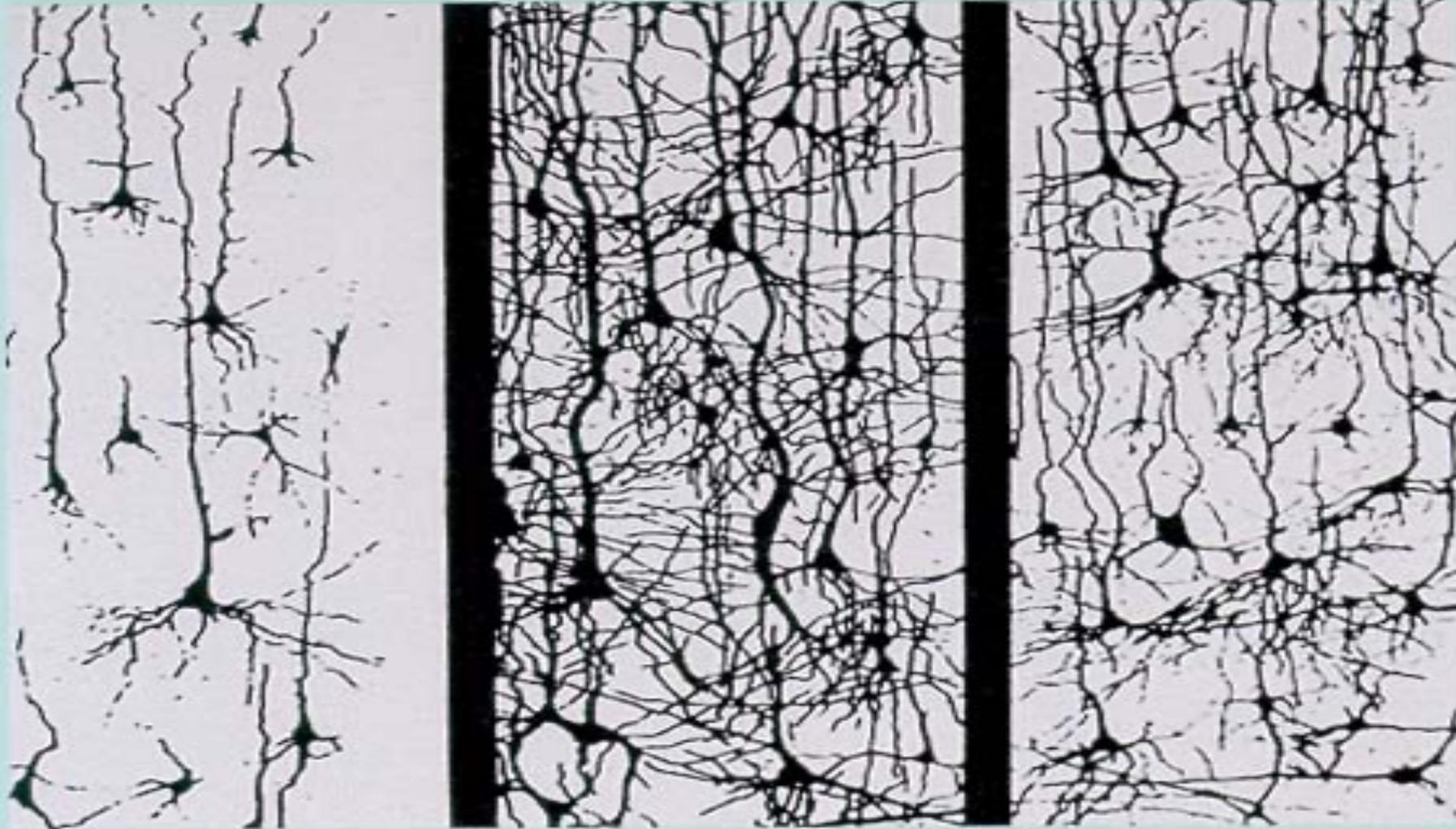


Almost all the neurons in the brain are generated well before birth—mainly in the first three months of pregnancy. After birth, the brain changes dramatically, mainly in terms of the number of synapses.

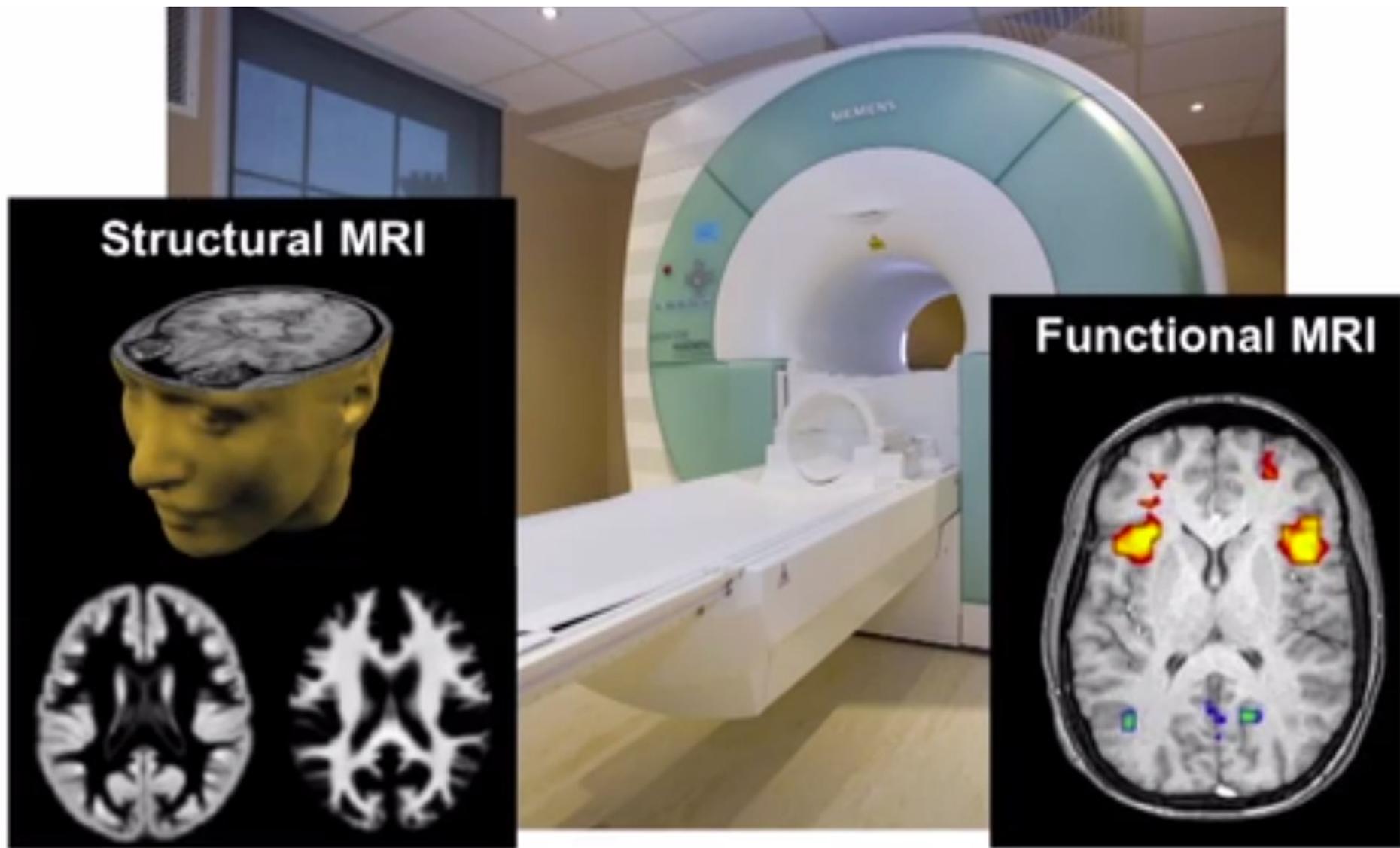
At Birth

6 Years Old

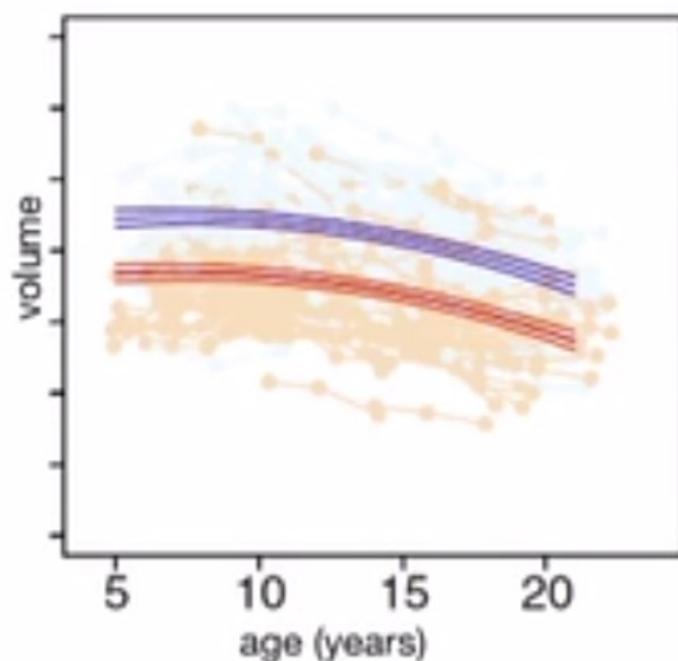
14 Years Old



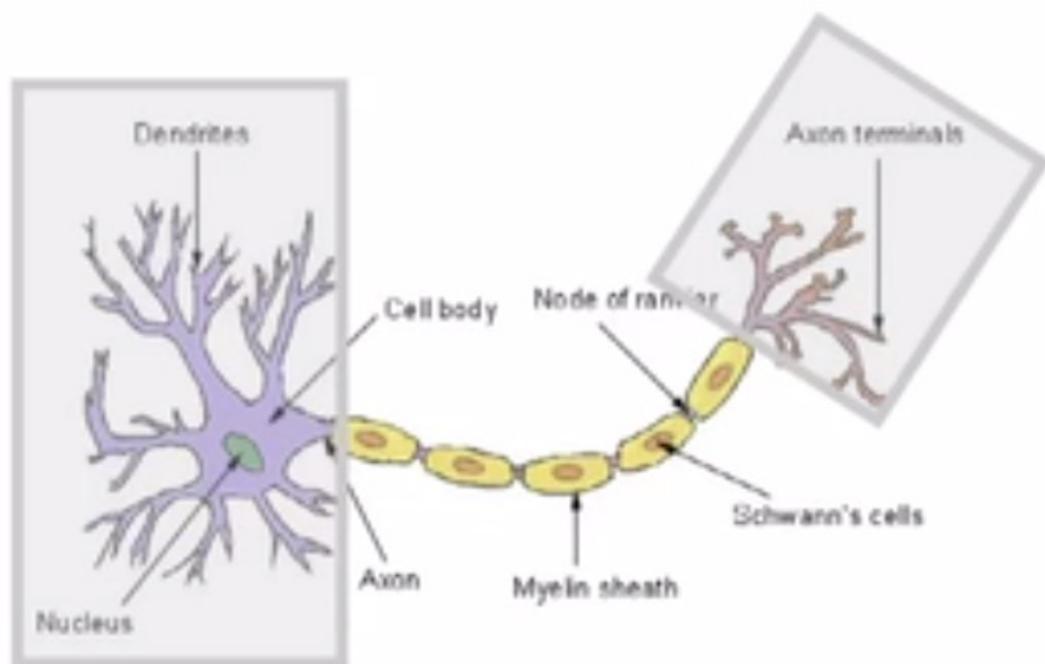
Alla nascita il cervello ha un volume che è circa il 60% rispetto a quello di un adulto, a 6 anni al 90% e a circa 14 anni al 100%. Cresce rapidamente ma il volume non è un buon indice del potenziale cerebrale. La grande sovrapproduzione di cellule nervose competitive assicurerà la sopravvivenza solo a quelle che stabiliranno delle connessioni sinaptiche (darwinismo neuronale)



Grey matter

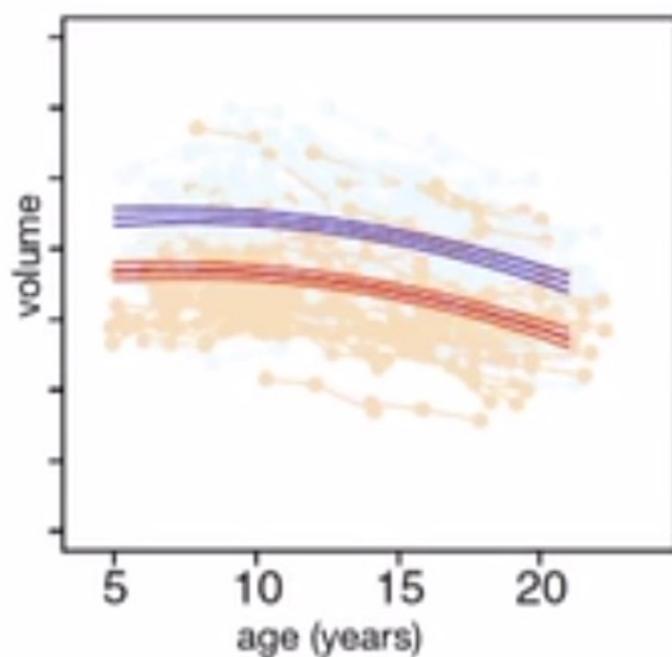


Grey matter contains brain cells and connections



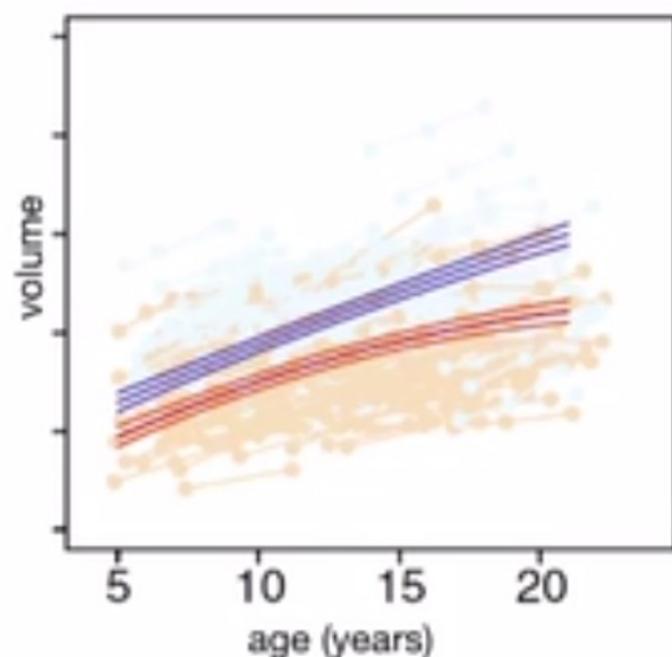
White matter is made up of long fibres that carry signals between brain regions

Grey matter



Grey matter contains brain cells and connections

White matter



White matter is made up of long fibres that carry signals between brain regions

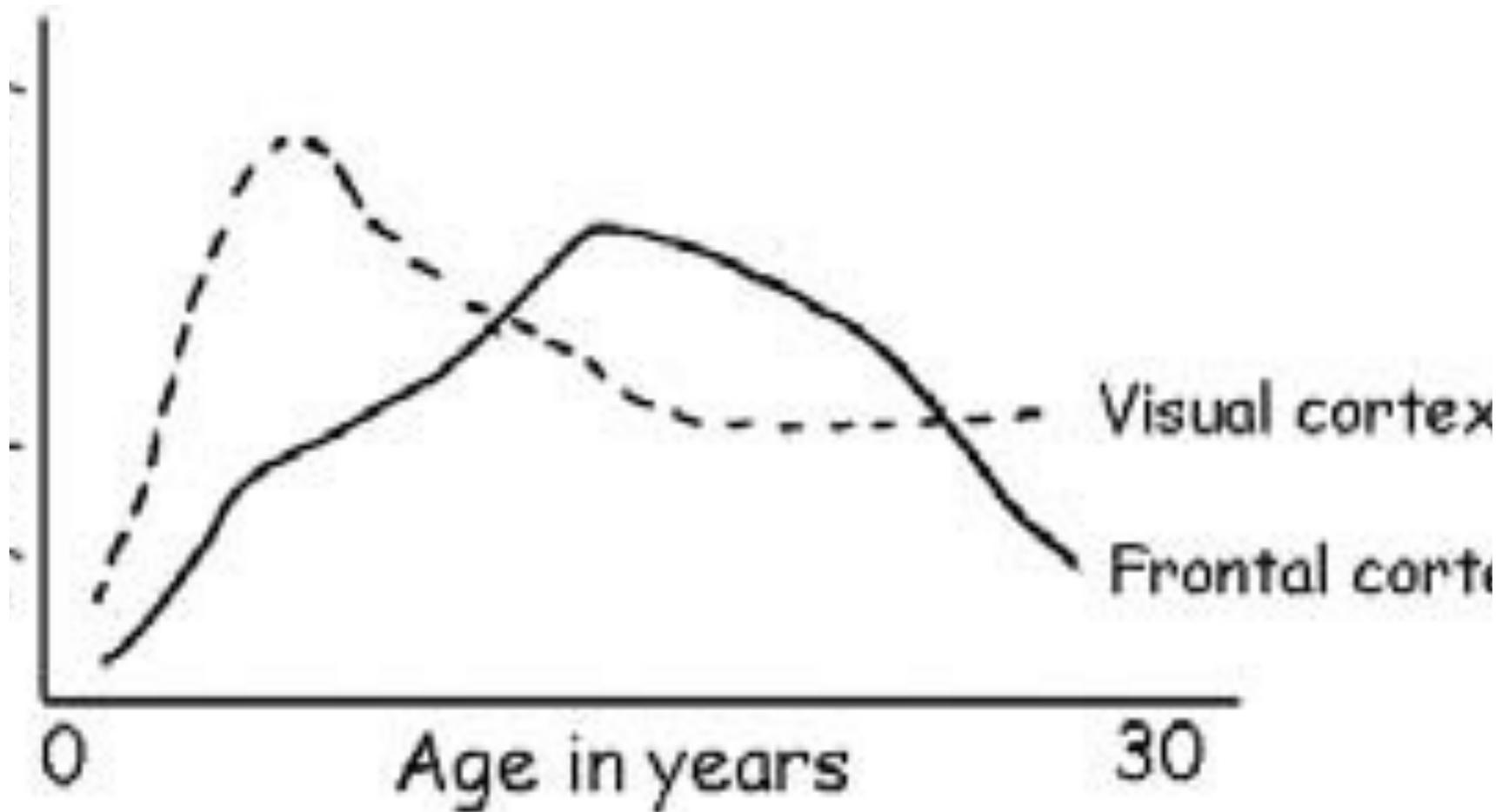
PLASTICITA' CEREBRALE

Sensitive and critical, periods

Il cervello è plastico nel corso di tutta la sua vita, ma la sua capacità di modificarsi in risposta alle stimolazioni ambientali varia in funzione dell'età. Vi sono periodi sensibili, delle finestre temporali durante le quali la reattività plastica del cervello ad un particolare tipo di stimolazioni raggiunge il suo massimo

PLASTICITA' CEREBRALE

Sensitive and critical, periods



L'ondata di sinaptogenesi avviene con tempi diversi in aree diverse, nelle aree visive a 5 mesi sviluppo massimo per arrivare ad un profilo simile agli adulti a 6 anni

PLASTICITA' CEREBRALE

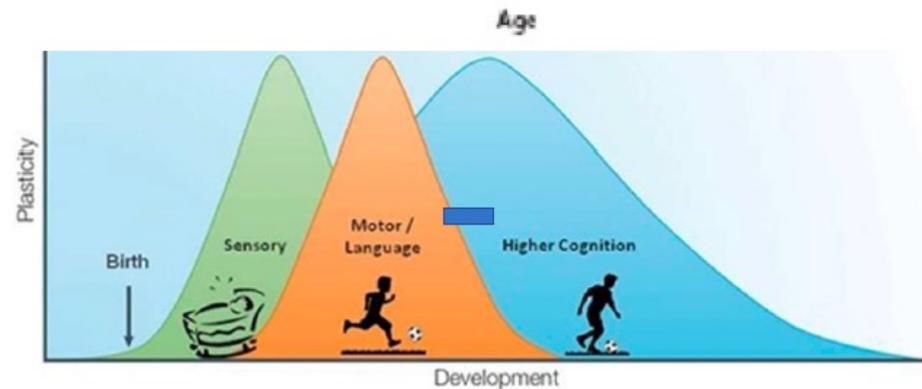
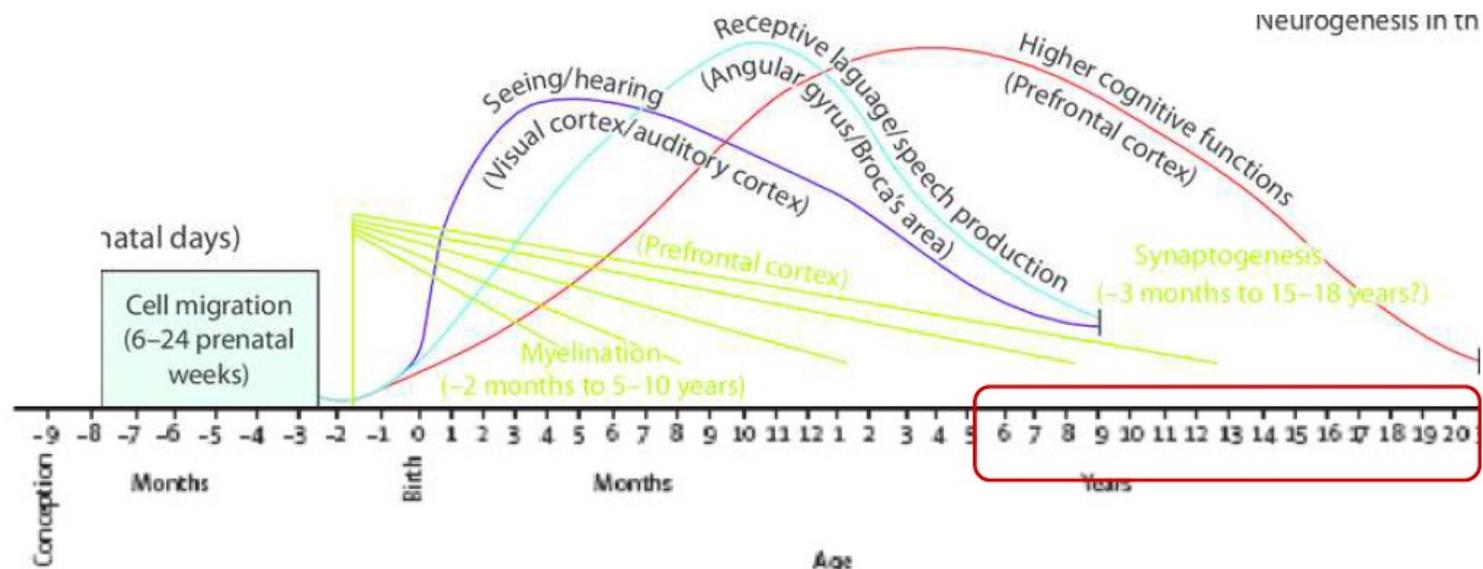
Sensitive and critical, periods

Potenzialmente potrei distinguere e saper riconoscere volti diversi dai volti umani



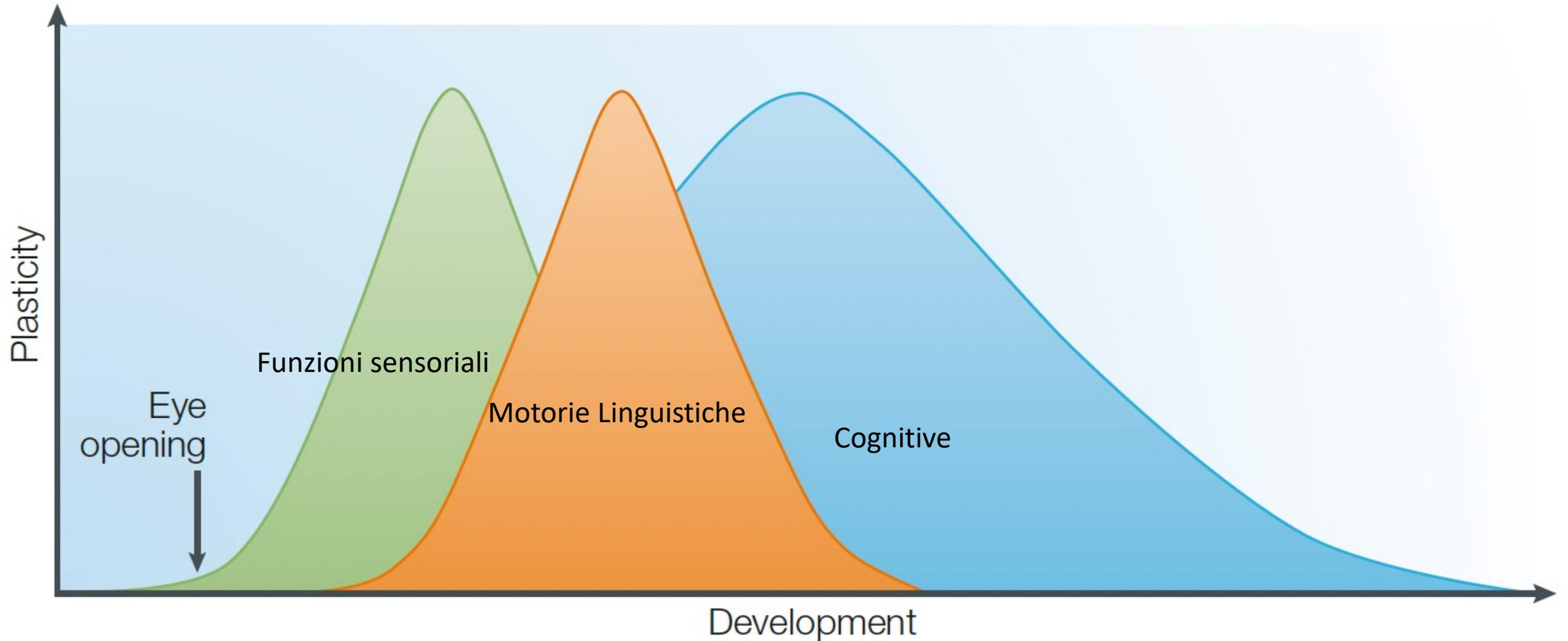
PLASTICITA' CEREBRALE

Sensitive and critical, periods



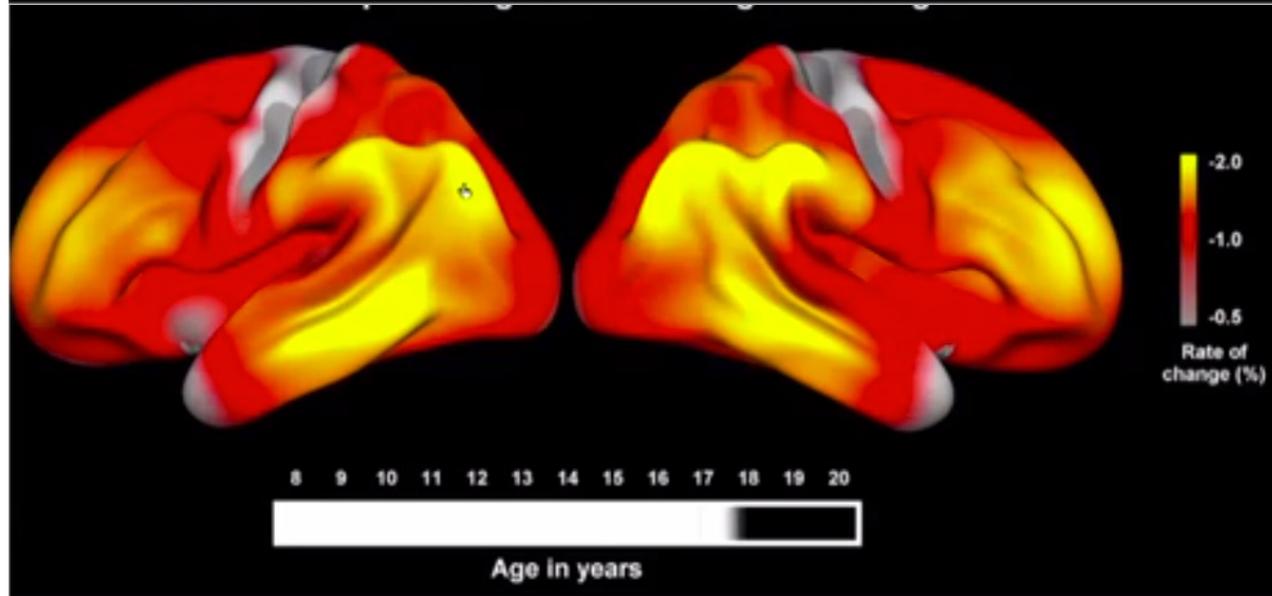
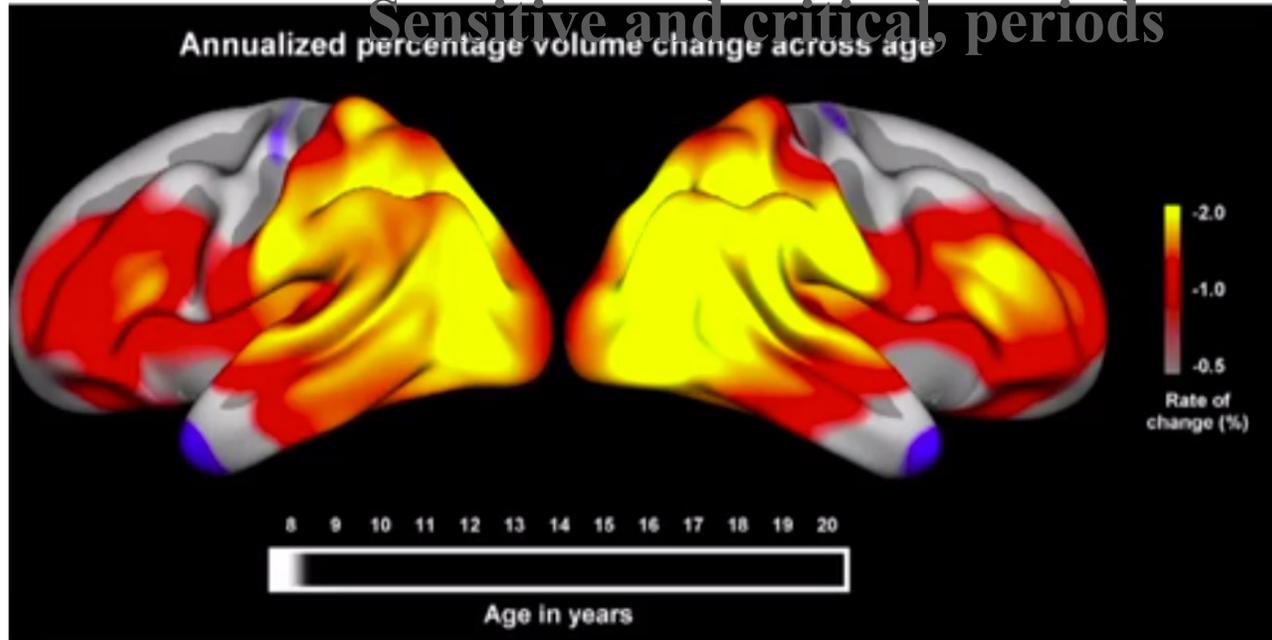
Periodo critico di vulnerabilità o di sensibilità

Box 1 | **Critical periods: gateway to lifelong plasticity**



PLASTICITA' CEREBRALE

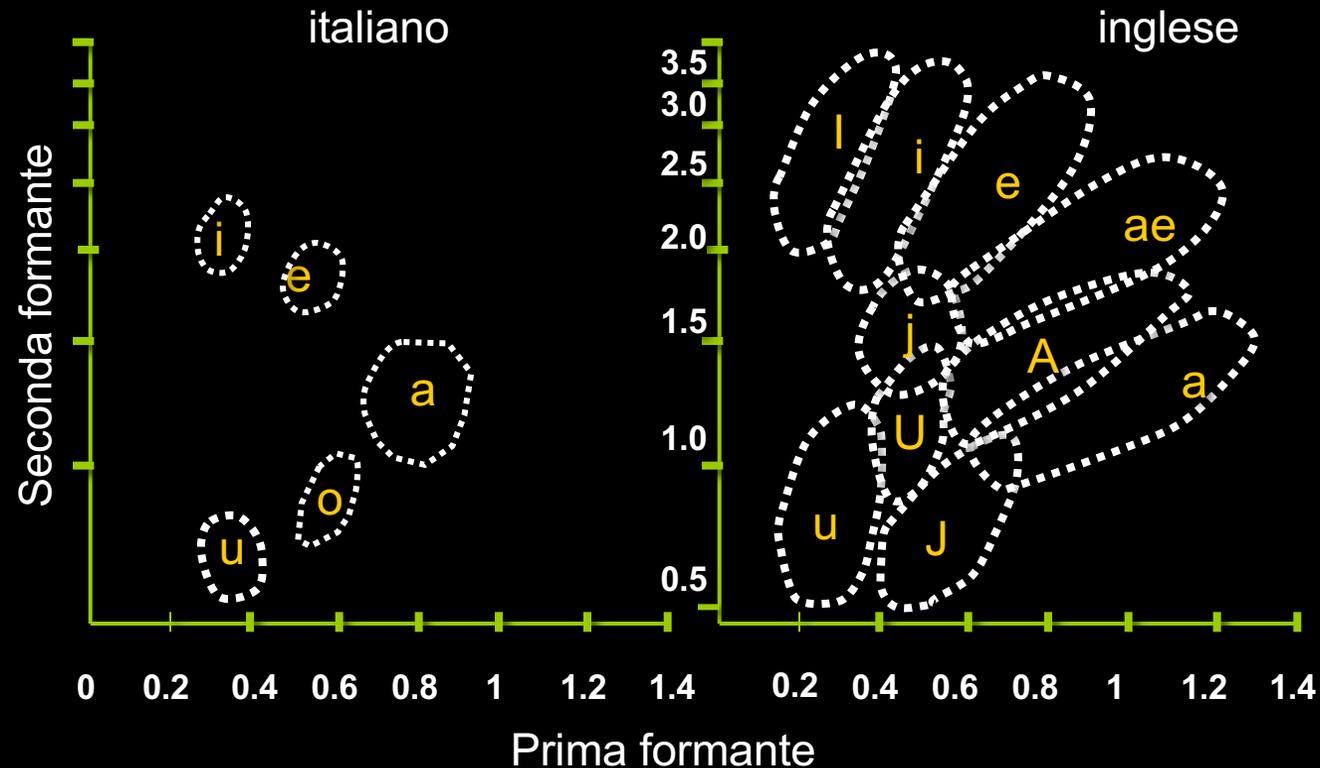
Sensitive and critical periods



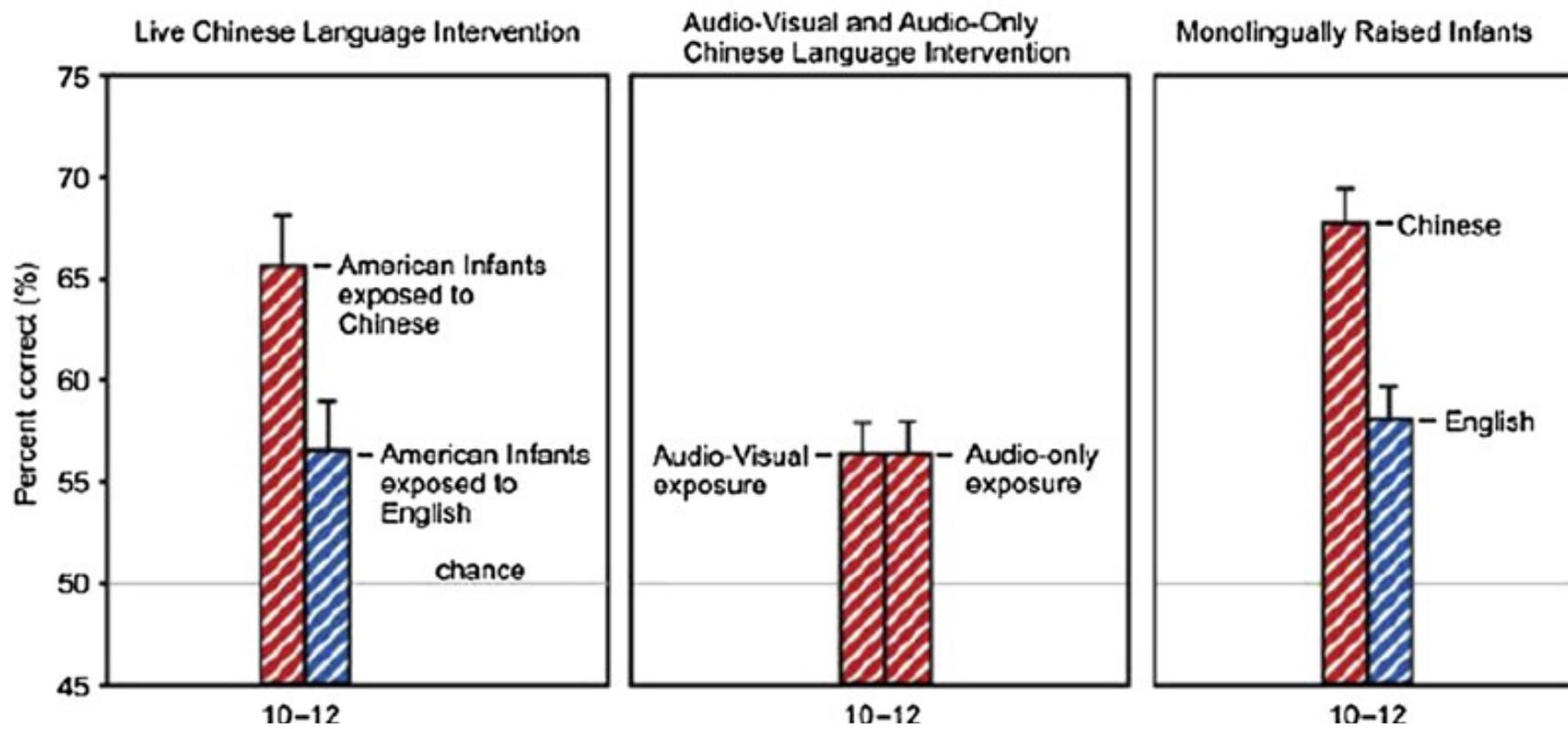
PLASTICITA' CEREBRALE

Sensitive and critical, periods

Aree di esistenza delle vocali

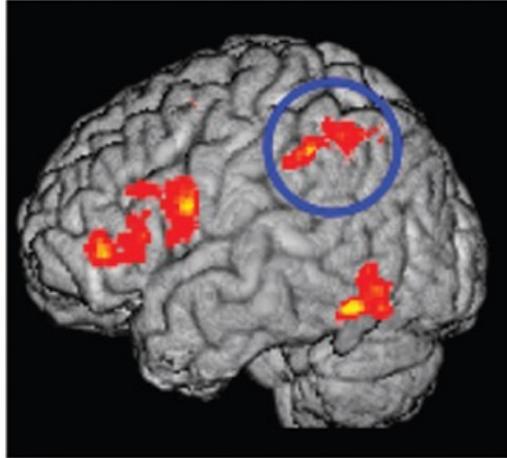


Entro i primi 12 mesi potrei discriminare e apprendere molte delle sfumature dei suoni linguistici

A**B****C**

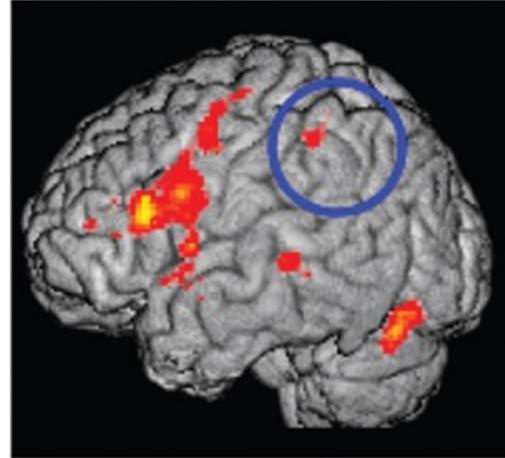
Lo sviluppo del cervello è in gran parte un processo che dipende, oltre che da un programma genetico, dall'esperienza.

(1)



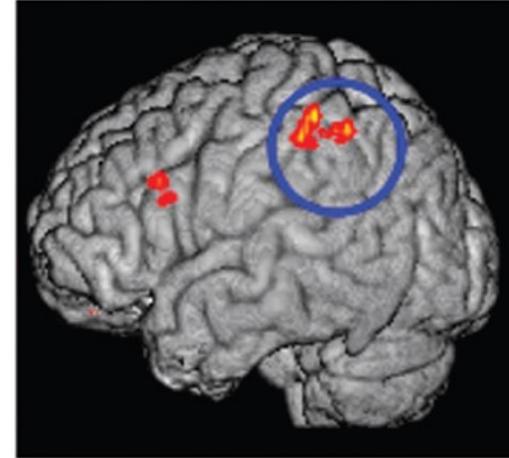
Typical

(2)



Dyslexic Before Remediation

(3)



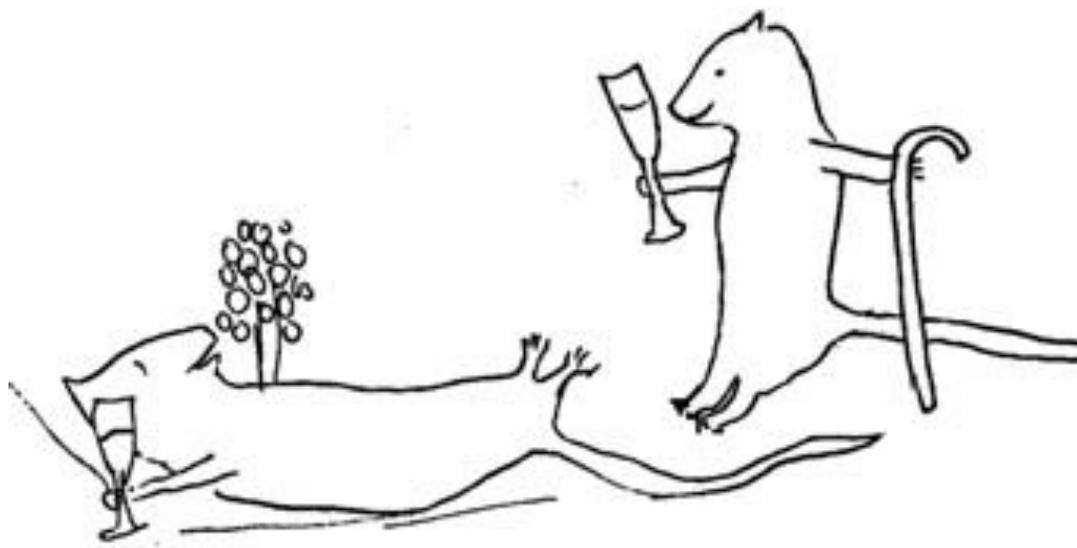
Dyslexic After Remediation
(Minus Before Remediation)

Le esperienze ambientali sono importanti come programmi genetici.

La ricchezza dell'ambiente precoce può controllare lo sviluppo delle traiettorie evolutive e produrre cambiamenti a lungo termine nei circuiti neurali sottesi a cambiamenti duraturi nella struttura e funzionalità del cervello (Berardi et al., 2015).

Un processo adattivo che aggiorna l'organizzazione del cervello sulla base dell'esperienza.

Gabbia sociale



Ambiente arricchito

Aumento del 25% delle sinapsi. Bill Greenough's



Gabbia individuale

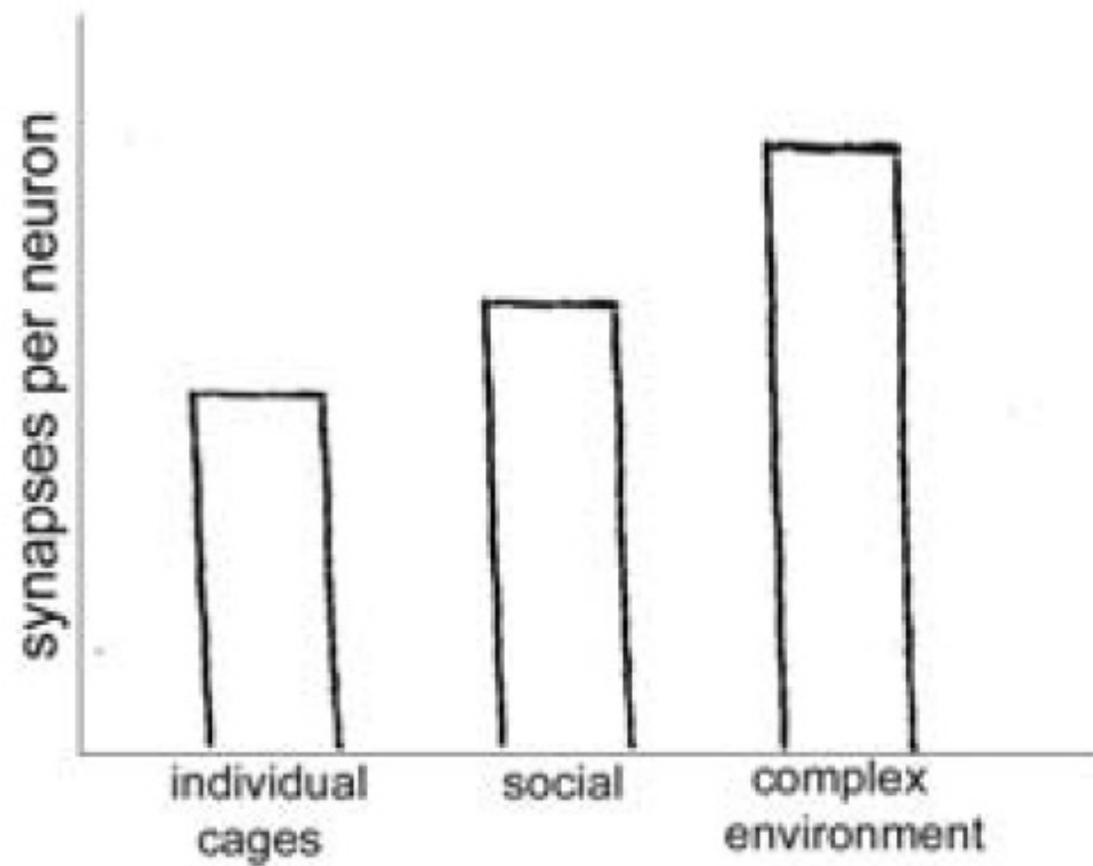


Figure 2.10 Compared with rats raised alone in a lab cage with no playmates or toys (“individual cages”) and rats raised in a cage with one or more companions (“social cages”), rats who lived in enriched cages with toys, playmates, and exercise wheels (“complex environment”) had up to 25 percent more synapses per neuron in brain areas involved in sensory perception. Source: adapted from Grossman, et al. *Progress in Brain Research*. 2002; 138: 91–108. Copyright © 2002 by Elsevier Science. By permission of the authors and Elsevier Science.