

CAPITOLO 1

BACKGROUND STORICO E NEUROSCIENTIFICO DELLA SCLEROSI MULTIPLA

1.1 STORIA DELLA SCLEROSI MULTIPLA

La storia della Sclerosi Multipla ha origini remote, ed è l'insieme delle storie delle “persone con Sclerosi Multipla”, l'insieme delle memorie di coloro che ne hanno raccontato i sintomi quando non esistevano ancora strumenti avanzati di indagine.

Facendo un viaggio a ritroso nel tempo, risale al 1396 il primo caso documentato di Sclerosi Multipla e fa riferimento a Ludwina di Schiedam, una ragazza olandese poco più che adolescente. Successivamente ad una caduta ella sviluppa una progressiva difficoltà a deambulare. Gli scritti riportano episodi come perdita di sensibilità, irrigidimento motorio e paralisi, progressivo deterioramento, cecità e morte.



Fig.1 Ludwina di Schiedam, incisione su legno (1380-1433)

Trascorrono circa cinque silenti secoli, siamo a ridosso dell'800 in Gran Bretagna, in un contesto in cui la scienza e la medicina godevano di ampio respiro ed era possibile ipotizzare una diagnosi coniugando insieme le indicazioni derivanti dalla malattia. E' in questo scenario che si inserisce la figura di Augusto d'Este, sesto figlio del re Gregorio III del Regno Unito e della regina Carlotta, colpito dalla Sclerosi Multipla intorno ai trentanni che documenta, in un attento e minuzioso diario giunto fino ai giorni nostri, i sintomi e il decorso della

sua malattia; ancora una volta si raccolgono informazioni riguardanti un deficit temporaneo alla vista, vertigini, paralisi.

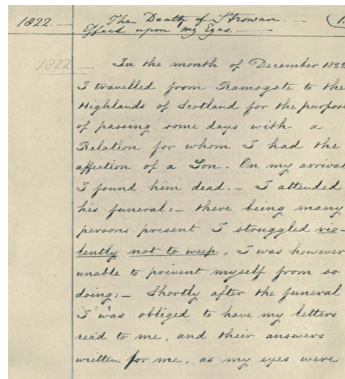


Fig. 2 Scritti del diario di Augusto d'Este (1794-1848)

Nello stesso periodo, un importante anatomo - patologo francese contribuiva attraverso i suoi studi sul Sistema Nervoso, ad allargare i confini della scienza medica. Jean Cruveilhier delinea per la prima volta il decorso della Sclerosi Multipla analizzando inconsuete lesioni al nucleo spinale durante un'autopsia. Egli riporterà le immagini su un atlante anatomico, “Malattie del Midollo Spinale”.



Fig. 3 Illustrazione di Jean Cruveilhier, lesioni (1791-1874)

Intorno alla metà del 1800 Friedrich Theodor von Frerichs, un altro luminare di origini germaniche, giunge a nuove ed essenziali scoperte riguardanti la malattia in

questione. Ancor più, Frerichs è ricordato per aver fornito significativi contributi nel rappresentare i disturbi mentali e cognitivi associati alla Sclerosi Multipla sottolineando l'impatto che assume sulle funzioni cognitive e sulle funzioni cerebrali superiori.



Fig. 4 Ritratto di Friedrich Theodor von Frerichs (1819-1885)

Uno dei maggiori protagonisti della scena della Sclerosi Multipla è senza dubbio Jean- Martin Charcot, eminente neurologo francese del XIX secolo. Nel 1868, durante una sua lezione universitaria, espone le correlazioni anatomo-cliniche della malattia, cioè l'interdipendenza tra la sintomatologia, seppur ancora poco conosciuta e i dati post-mortem riguardanti alterazioni patologiche. La condizione clinica fu riconosciuta come entità distinta di malattia quando Charcot la definisce come “Sclerosi a Placche”, attribuendo ad essa tre criteri diagnostici conosciuti come la “Triade di Charcot”.



Fig. 5 Une leçon clinique à la Salpêtrière, dipinto di André Brouillet

Ma non è tutto. Un ulteriore traguardo nella storia della Sclerosi Multipla si

ha grazie ad uno dei migliori studenti di Charcot, Pierre Marie, il quale nel 1884 suggerisce l'idea che la causa della malattia potesse risiedere in un agente infettivo. Il suo apporto scientifico resta oggi considerato probabile nell'eziologia della Sclerosi Multipla, nonostante ancora sconosciuta.



Fig. 6 Ritratto di Pierre Marie (1853-1940)

Nel 1944 un professore di Neurologia di Harvard prova a spiegare quali potessero essere gli effetti conseguenti al fenomeno di demielinizzazione sperimentando sui nervi periferici danneggiati. E' in tal modo che Denny-Brown giunge ad una considerevole osservazione: se anche stimolato, un nervo danneggiato non è più abile a condurre l'impulso nervoso fino al muscolo, a causa del danno provocato dalla demilinnizzazione che blocca e rallenta la conduzione. Questo processo, quindi, appare responsabile della compromissione nella conduzione nervosa al punto tale da originare sintomi e segni neurologici, sia a livello encefalico che del midollo spinale.



Fig. 7 Area di demielinizzazione, D. Denny-Brown (1901-1981)

Proseguendo questa scia, le ricerche a seguire si sono poste l'obiettivo di comprendere perché il sistema immunitario emetta una risposta sbagliata, non idonea e come potrebbe essere possibile bloccare siffatta attività che degenera il processo mielinico.

1.2 GENERALITA' DEL SISTEMA NERVOSO: PROPRIETA' ANATOMICHE ED ELETTRICHE

1.2.1 I NEURONI

Il neurone costituisce la più piccola unità funzionale del Sistema Nervoso Centrale e permette di ricevere, integrare e trasmettere gli impulsi nervosi e produrre sostanze dette “neurotrasmettitori”.

Il neurone è costituito da un soma che si colloca al centro, il quale è formato dalla sede del nucleo detta pirenoforo e da altri organelli.

A partire dal corpo cellulare è possibile incontrare i neuriti, cioè due prolungamenti citoplasmatici: i dendriti e l'assone. I primi sono deputati alla ricezione del segnale elettrico ed alla sua propagazione fino al pirenoforo. Qui sono presenti: il citoplasma che contiene un ampio reticolo endoplasmatico rugoso (RER), impegnato nella sintesi proteica utile alla sopravvivenza ed alla buona funzionalità del neurone; l'apparato del Golgi, che accumula, trasporta e rilascia potenziali messaggeri.

Il secondo, l'assone, invia il segnale verso altre cellule e la sua conduzione è dovuta alla presenza di una membrana, la mielina. Quando le cellule di Schwann si avvolgono più volte attorno agli assoni danno origine alla guaina mielinica, essa comunque presenta delle interruzioni lungo la sua lunghezza chiamate nodi di Ranvier, in questi punti la guaina mielinica termina e si ha una leggera dispersione di carica in quanto il potenziale d'azione è costretto a saltare da un nodo all'altro.

Il tratto iniziale dell'assone contiene i canali del Na^+ , primo step in cui si formano i potenziali di azione. Nei siti terminali dell'assone è localizzato il bottone sinaptico che si collega ad altri neuroni in modo tale che la propagazione avvenga con una “reazione a catena”: saltando da una cellula all'altra, l'impulso raggiunge il bersaglio.

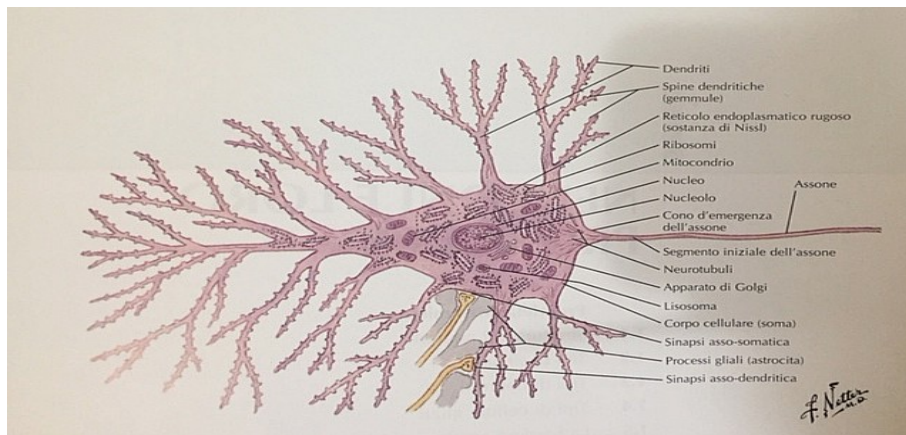


Fig. 8 Struttura del neurone, Atlante di Neuroscienze di Netter

Morfologicamente, si annoverano circa 1000 mille tipi di neuroni diversi e, affinché possano essere distinti, si adotta un criterio riguardante struttura e quantità delle ramificazioni.

Si classificano per la quantità delle ramificazioni in:

- neuroni unipolari, la forma più arcaica della cellula nervosa. Essi sono dotati di un solo prolungamento in grado di ricevere e trasmettere il segnale.
- neuroni bipolari, hanno due prolungamenti quali l'assone e i dendriti localizzati nell'epitelio olfattivo, nella retina e nel midollo spinale.
- neuroni multipolari, diffusamente risiedenti nel sistema nervoso, caratterizzati da un singolo assone e da una diramazione dendritica molto vasta, lasciando alla forma dell'albero dendritico e alla lunghezza dell'assone una notevole variabilità.

Si classificano in base alla struttura in:

- neuroni sensitivi o afferenti, inviano al SNC le informazioni di tipo sensoriale e motorio
- motoneuroni, assumono un ruolo inverso ai precedenti e conducono, infatti, segnali dal cervello o dal midollo ai muscoli e alle ghiandole.
- interneuroni, comprendono tutte le cellule nervose che non appartengono alle succitate. Al loro interno si pone una ulteriore suddivisione in:
 - di ricaptazione, in grado di far giungere le informazioni a distanze considerevoli poiché dotati di un lungo apparato assonale;
 - locali, assoni brevi, che svolgono l'elaborazione a livello locale.

Si classificano, inoltre, in base al loro aspetto in:

- piramidali, ricordano una piramide, sono orientati parallelamente tra loro e sono

perpendicolari alla superficie corticale verso la quale sono diretti;

- stellati, hanno una forma simile ad una stella, i dendriti si ramificano nei pressi del soma e l'assone può entrare in contatto con le cellule vicine o con gli strati della corteccia cerebrale;
- fusiformi, questa classe di neuroni è caratterizzata da un largo soma a forma di fuso, che converge ad un apice in un singolo assone, all'altro in un singolo dendrite. L'aspetto ne suggerisce una funzione di trasmissione rapida di un singolo segnale, di particolare importanza.

1.2.2 LE CELLULE GLIALI

Il tessuto nervoso comprende, oltre ai neuroni, anche un'altra tipologia di cellule denominate cellule gliali. Esse costituiscono il sistema nervoso per il 40%, indispensabili al sostegno meccanico dei neuroni, al loro nutrimento, protezione e isolamento elettrico.

La nevroglia è l'insieme delle cellule gliali e si distingue in interstiziale, epiteliale, periferica. (Fig. 9)

- Nevroglia interstiziale comprende:
 - microglia
 - macroglia

La microglia ha una funzione di difesa immunitaria poiché agisce laddove agenti infettivi riescano a superare la barriera ematoencefalica distruggendoli.

Ad essa appartengono:

- astrociti
- oligodendrociti

Gli astrociti compongono in larga misura la nevroglia ed hanno una forma stellata. Sono dotati di un piccolo soma cellulare da cui si sviluppano le gliofibrille che sul finale aderiscono al neurone.

Su un piano morfo-strutturale è possibile differenziare gli astrociti in:

- fibrosi, dotati di lunghi e sottili prolungamenti, localizzati per lo più nella

sostanza bianca

- protoplasmatici, dotati di filamenti più corti, con citoplasma e nucleo voluminoso, localizzati per lo più nella sostanza grigia.

Queste cellule svolgono un ruolo primario in quanto direttamente implicate nella regolazione del metabolismo e dell'eccitabilità del neurone. Esse fungono da ponte tra i neuroni e i capillari incoraggiando il passaggio delle sostanze nutritive e bloccando quelle nocive. Inoltre, sono deputate ad una funzione protettiva ed infatti intervengono in seguito a lesioni, provvedendo al processo di gliosi, in cui le cellule gliali proliferano rigenerando la parte danneggiata.

Gli astrociti si occupano della regolazione del flusso di sodio e potassio nei canali ionici, o del glutammato che, se presente in quantità molto elevate, provoca la morte. Studi recenti hanno visto le cellule in questione partecipare al processo di trasmissione e ricezione dell'impulso grazie alla loro eccitabilità che li mette in diretto collegamento con i neuroni e con altri astrociti attraverso le sinapsi tripartite. Essi appaiono in grado di rilasciare neurotrasmettitori utili ad interagire con i neuroni.

Gli oligodendrociti si presentano con sottili estensioni citoplasmatiche e si dividono in:

- satelliti perineuronali, con funzioni coadiuvanti metaboliche;
- interfascicolari, posti tra i neuroni, hanno il compito di rivestire l'assone di mielina. Un solo oligodendrocita può mielinizzare fino a 50 assoni.

E' importante ricordare le cellule precursori degli oligodendrociti (OPC), appartenenti alla glia, le quali agiscono durante lo sviluppo del sistema nervoso e probabilmente permangono anche nel cervello sviluppato. Non è del tutto chiaro quale sia il loro compito ma sembrano creare sinapsi con i neuroni permettendo a questi di accrescere il loro volume.

Le cellule glia radiali, infine, principale arcaica popolazione derivante dalla corteccia cerebrale, risultano fondamentali nello sviluppo del sistema nervoso poiché permettono la migrazione dei neuroni.

- La nevroglia epiteliale comprende tutte quelle cellule che rivestono i ventricoli e il canale centrale del midollo spinale conosciute con il nome di ependimociti, prive di membrana ma dotate di lunghi filamenti che le connettono agli astrociti. Composte da villi e microvilli che cooperano alla circolazione del liquido cerebrospinale che esse secernono.