

# Neuroflogosi e disneuroplasticità: ruolo della palmitoiletanolamide (PEA)

## *Neurophlogosis and dysneuroplasticity: the role of palmitoylethanolamide (PEA)*

Aldo Messina<sup>1</sup>, Alessandro Corvaia<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Medico audiologo, responsabile ambulatori Otoneurologia "Regina Margherita", Palermo.

<sup>2</sup> Medico specialista in Psichiatria, Dirigente Medico ASP Trapani.

Per la corrispondenza: aldo\_odecon@libero.it

### Abstract

*Tinnitus can be conceptualized as an auditory allucinosi emerging from peripheral auditory injury and subsequent dysregulation of central networks, particularly the fronto-limbic-striatal salience system. Similar to chronic pain, persistent tinnitus may become a centrally driven condition independent of the initial lesion, supported by thalamo-cortical hyperconnectivity, glutamatergic dysregulation, and glial activation. Within this framework, therapeutic strategies aim to modulate neuroinflammatory mechanisms while enhancing adaptive neuroplasticity. Palmitoylethanolamide (PEA) exerts antineuroinflammatory and neuroprotective effects, whereas citicolina, a precursor of phosphatidylcholine and acetylcholine, supports neuroplasticity and limbic system function. The combined use of PEA and citicolina may therefore represent a complementary approach for managing tinnitus associated with neuroinflammation and salience-network dysfunction.*

**Keywords:** tinnitus, neuroinflammation, neuroplasticity, palmitoylethanolamide (PEA), citicolina

### Abstract

L'acufene viene interpretato come un'allucinosi uditiva derivante da una lesione uditiva periferica e successiva disregolazione dei circuiti centrali, in particolare del sistema fronto-limbo-striatale responsabile della valutazione di salienza. Analogamente al dolore cronico, l'acufene persistente può risultare da meccanismi centrali auto-

nomi non più dipendenti dalla lesione iniziale, sostenuti da iperconnettività talamo-corticale, alterazioni del glutammato e attivazione gliale. In questo contesto sono proposti approcci terapeutici che mirano alla modulazione della neuroinfiammazione e al supporto dei processi neuroplastici. La palmitoiletanolamide (PEA) mostra attività antineuroinfiammatoria e neuroprotettiva, mentre la citicolina, precursore della fosfatidilcolina e dell'acetilcolina, sostiene la neuroplasticità e la funzionalità limbica.

**L'integrazione di PEA e citicolina potrebbe quindi rappresentare un'opzione complementare nella gestione dell'acufene associato a neuroinfiammazione e disfunzione del sistema attentivo-emozionale.**

**Parole chiave:** acufene, neuroinfiammazione, neuroplasticità, palmitoiletanolamide (PEA), citicolina

### Introduzione

La solitudine cronica può essere dannosa per la salute quanto fumare fino a 15 sigarette al giorno, aumentando il rischio di depressione, ansia, malattie cardiache e una durata della vita più breve. Lo si evince dal "Grant Study" che, recentemente coordinato dallo psichiatra Robert Waldinger, ha esaminato nel tempo (dal 1938 al 1944) 268 studenti (1).

Inoltre, la mancanza di rapporti sociali aumenterebbe del 26% le probabilità di morte prematura. Lo affermano John e Stephanie Cacioppo in un articolo pubblicato su Lancet nel febbraio 2018 (2).

Siamo abituati a ritenere il cervello quale organo del



pensiero eletto, dimenticando che tutte le aree limbiche sono destinate alla socialità, alla emotività e alle relazioni. Ognuno di noi ha bisogno dell'altro (3). Queste fanno sì che il nostro organo "infinito" (che infinito non è) possa ammalarsi anche per mancanza di rapporti umani e che questa sia noxa patogena al pari di altre eziologie a tutti più note (4). La mancanza di socialità e di relazioni causa stress cronico e attiva fenomeni neuroflogistici sistemici (5).

Il Sistema Nervoso centrale (SNC) ha il pregio della neuroflogosi prima e della neuroplasticità poi, proprietà che consente una risposta rapida non solo alle noxae patologiche esterne ma anche a quelle prodotte dal sistema nervoso medesimo. Grazie alla neuroplasticità il nostro cervello, in ogni momento della nostra vita (anche da anziani!), si evolve e si espande.

## Definizione di acufene

L'acufene viene generalmente definito come la percezione del suono in assenza di vibrazione di un corpo elastico esterno. Se questa definizione appare utile per differenziare l'acufene dai *somatosound*, suoni del corpo come quelli articolari o tubarici, non è adatta per distinguerlo dalle allucinazioni psichiatriche.

Né questa soluzione definisce un limite temporale di durata della percezione, importante per distinguere gli acufeni patologici da quei rumori occasionali che tutti di tanto in tanto percepiamo. Una definizione completa appare necessaria non solo per raggiungere omogeneità negli studi epidemiologici ma anche per impostare schemi terapeutici corretti e personalizzati. Per definire l'acufene con A. Corvaia e C. Marino abbiamo proposto una definizione del tinnito che andasse in analogia con gli studi neuropsichiatrici. In questo contesto è facile includere gli acufeni (e le vertigini) nel capitolo delle dispercezioni.

Abbiamo riportato in acufenologia il concetto di allucinosi uditiva (6), dimostrando che l'acufene è un'allucinosi uditiva e al tempo stesso potremmo definire le vertigini come allucinosi spaziali.

Fischia l'orecchio? Allora è competenza dell'otorino. È noto invece che l'otorino da solo può far poco per questa patologia. Non è che non possa far nulla, può far poco da solo! L'Olismo potrebbe essere riconosciuto come il principio cardine della acufenologia (7).

L'acufene ha origine da una lesione, più o meno evidente e/o evidenziabile del sistema uditivo, ma, successivamente, coinvolge il SNC, non solo le vie uditive.

Una qualsiasi noxa patogena che interessi il sistema nervoso determina una risposta specifica nota come **neuroflogosi**. Si è detto "specifico" poiché la neuroflogosi, diversamente dalle altre forme di flogosi, è in grado di determinare una risposta specifica anche quando la causa non è "esterna" al sistema nervoso stesso.

È il caso della **eccitotossicità da eccesso di glutammato e aspartato**, in grado di determinare morte neuronale non programmata: necrosi. Il fine della neuroflogosi è nobile ed è quello di recuperare la *functio* lesa del sistema stesso.

Un esempio può chiarirci le idee: per una delle tante cause ormai ben identificate contraggo una sordità. Il sistema nervoso attiva i processi di neuroflogosi e liberazione di quelle citochine che facilitano la trasmissione sinaptica al fine di consentirmi una sufficiente funzione uditiva pur in presenza di un deficit uditivo. In alcuni casi, il processo neuroplastico facilitatorio avviene in modo abnorme, patologico e ne consegue iperacusia, che si aggiunge alla prevedibile presenza di recruitment e il mancato filtraggio dei suoni in "ascesa" verso le aree corticali. Da quest'ultimo passaggio patologico: gli acufeni.

## Cosa può determinare lo scatenarsi di processi disneuroplastici?

Tutto ciò che la PNEI (Psiconeuroendocrino immunologia) ha ben identificato: alterazioni dell'unità neurovascolare, ormonali, psicologiche e gastroenterologiche (8).

Non tutti i sordi lamentano acufeni perché per questi soggetti i processi neuroplastici conseguenti alla neuroflogosi si sono instaurati normalmente e non si sono attivati fenomeni disneuroplastici. Al tempo stesso non tutti i soggetti con acufeni (circa il 16% della popolazione) necessitano di apporto riabilitativo (solo il 4%). Questo in quanto il loro sistema di valutazione (*gate keeper system* o sistema fronto-limbo-striatale) deputato a valutare la salienza degli stimoli non è alterato e l'acufene pur essendo presente non è ritenuto dal paziente emozionalmente rilevante: insopportabile. Sono solo questi ultimi che presentano un acufene meritevole di intervento medico.

A valutare "saliente", importante, uno stimolo sensoriale, come già detto, non è un'area specifica del troncoencefalo ma un loop: fronto-limbo-striatale. Si evince che sono coinvolte le aree limbiche, quindi il circuito delle emozioni di Papez, in una parola le aree della socialità (7).



Il sistema fronto-limbo-striatale risulterà “starato” in relazione al nostro passato, al nostro vissuto.

Inizialmente l'otoneurologo si è occupato di sensazione uditiva e, soprattutto con Von Bekesy, ha focalizzato gli studi sull'onda viaggiante nel contesto della coclea. Poi ha intuito che doveva centralizzare il tema e ha introdotto in otoneurologia la parola percezione. Un terzo momento ha fatto sì che comunque tutto questo era frutto di processi attentivi. Ma l'attenzione ha bisogno di un direttore d'orchestra che diriga il “faro” del processo attentivo: la coscienza.

Il fenomeno cosciente può essere influenzato dalle aree limbiche, dai fattori emozionali e quindi dalle aree limbiche.

### Vertigine e Acufeni sono emozioni (9)?

Identificate con Panksepp, le sette emozioni principali (10): desiderio ed euforia (dopamina), rabbia (testosterone e serotonina), paura (cortisolo), sessualità (ormoni sessuali), cura (ossitocina), tristezza e panico da assenza di cura, gioco e fantasia (dopamina e endorfina), a quale classe appartengono vertigini e acufeni?

È la presa di coscienza di questi sintomi che fa sì che insorga la paura e si determini una cronicizzazione di questi sintomi. Se è facile comprendere perché la vertigine determini paura (anche nell'animale), discorso diverso va fatto per gli acufeni. In questo caso la paura è data dal temere che quel sintomo non mi passi mai. Prendo coscienza della sua possibile cronicizzazione, attivo il cortisolo e il circuito dello stress, con cronicizzazione del sintomo.

Intuiamo che, pur essendo la coscienza una funzione in quanto attività o compito svolti in un dato ambito, la coscienza è anche la risultante di un'attività complessa, cioè di un processo, di una successione di fatti o fenomeni aventi tra loro un nesso più o meno profondo.

Pertanto, non è probabile che possieda una sede neurologica unica.

La coscienza dell'acufene fa sì che non sia il suono in sé a dare fastidio, non la sua intensità, non la sua frequenza, ma la carica emozionale che esso determina.

Se da un lato non è a mio avviso oggetto di discussione, l'opportunità dei test psicometrici in acufenologia (ne è un esempio noto il T.H.I. o *Tinnitus Handicap Inventory*) (11), questi non sono sempre graditi dai pazienti che temono un'impostazione eccessivamente psicologica del loro acufene per una patologia che ritengono, a ragione, essere organica.

Abbiamo visto che la valutazione di salienza di uno stimolo non può essere limitata ad una sola struttura (ad esempio l'amigdala) del circuito emozionale.

Rauschecker JP et al. (12) sono espliciti nel coinvolgere nel sistema altre strutture del SNC. Secondo questi autori, i sistemi cerebrali cognitivi e affettivi superiori sono coinvolti nel determinismo degli acufeni. In particolare, sono interessati la corteccia prefrontale ventromediale e il nucleo accumbens che farebbero parte di un sistema centrale di “gatekeeping” che valuta la rilevanza e il valore affettivo degli stimoli sensoriali e controlla il flusso di informazioni attraverso percorsi discendenti. L'alterazione di questo sistema scatenerrebbe l'alterata valutazione in salienza dell'acufene.

La terapia cognitivo comportamentale non ha lo scopo di eliminare l'acufene ma di ridurne la componente pauroso emozionale (13).

Il *gatekeeper system* rende cosciente lo stimolo sonoro che in questo caso è rappresentato dall'acufene.

### Ora occupiamoci di coscienza

Edelman e Tononi sono convinti che sia possibile sottoporre la mente e la coscienza a indagine scientifica e sembrano ricalcare le orme socratiche del «conosci te stesso» (in greco antico γνῶθι σαυτόν, gnōthi sautón, o anche γνῶθι σεαυτόν, gnōthi seautón), una massima religiosa greco antica iscritta nel tempio di Apollo a Delfi. La locuzione latina corrispondente è nosce te ipsum.

Altrettanto importante per la nostra discussione è l'evidenziare che si può ricostruire mentalmente una scena cosciente anche in assenza di stimoli esterni coerenti. Ne è esempio il sogno... ma anche acufeni e vertigini. Pertanto, la coscienza può anche essere svincolata dalla sensazione. Noi abbiamo coscienza di acufeni e vertigini che però sono atti dispercettivi inquadrabili come allucinosi.

Sono caratteristiche dei fenomeni coscienti l'unità, la coerenza e la privatezza.

- **Unità:** in quanto uno stato di coscienza non può essere scomposto nelle singole parti. Tutti sappiamo che il meraviglioso colore azzurro è dato dalla combinazione del blu primario (ciano) con il bianco e che a seconda della sua declinazione si potranno aggiungere un pizzico di altri colori. Il verde per l'acquamarina servirà anche un pochino di verde o il grigio per l'avio. Ma quando prendiamo coscienza dell'azzurro o dell'acquamarina non ne scomponiamo le componenti ma prendiamo coscienza unitaria di un colore.



Analogamente quando l'acufene diviene cosciente. Assume un valore unitario (insetto, frigorifero) non scomponibile nelle frequenze che in realtà lo costituiscono.

- **Coerenza:** in quanto davanti ad un fenomeno ambiguo daremo una sola interpretazione. Immaginate che vi dica la frase "il peso di Messina". Senza dare ulteriori indizi per comprenderne il significato. Se conoscete l'autore di questo articolo immaginereste subito che la frase fa riferimento al mio essere sovrappeso. Ma se non mi conoscete e se foste competenti in storia delle unità di misura, pensereste che il "peso di Messina" sarebbe da riferirsi al fatto che la città di Messina sino al 1877 aveva adottato «una propria unità di misura del peso, diversa dal Chilo o dalla libbra: il peso di Messina. In questo contesto la pareidolia acustica, illusione per la quale si crede di sentire suoni, parole o frasi significative in rumori, casuali. È il caso degli acufenopatici che riferiscono di percepire grilli, motorini, zanzare, ecc. che in realtà sono rumori senza un costrutto, casuali.
- **Privatezza (Individualità):** esistono limiti soggettivi su base esperienziale di cosa possiamo o non possiamo essere coscienti. Ognuno di noi deve possedere "La sinapsi" idonea a dare coscienza ad una percezione. "Mema wo akye" è una frase che leggete, percepite ma con ogni probabilità non portate allo stato cosciente poiché non conoscete la lingua Akan dell'Africa Occidentale, laddove buongiorno si dice "Mema wo akye". La privatezza, l'individualità, non consente alla vostra coscienza la rappresentazione mentale di questo concetto.

In acufenologia, la privatezza della coscienza dell'acufene fa sì che il suono riferito sia conseguente alla esperienza, individualità, di ogni paziente (14). La privatezza della coscienza è conseguenza del fatto che ogni cervello è unico, altro che impronte digitali. Ognuno percepisce il suono, la parola, la vertigine, l'acufene come gli pare. A questo si aggiunga il fatto che gli dà un valore emozionale individuale. Sembra questo lo stesso principio descritto in fisica quantistica nel "gatto di Schrödinger", esperimento mentale per il quale sino a quando non viene osservato il gatto può essere al tempo stesso vivo o morto. Si trova in una sovrapposizione degli stati "evento avvenuto-non avvenuto".

Analogamente avrete notato che l'acufene sino a quando non diviene cosciente, si trova in sovrapposizione di

stato "evento percepito-non percepito". Divenuto cosciente, obbedisce alla criteriologia dello stato cosciente ed assume caratteristiche unitarie, coerenti, individuali. Nel confermare il principio per il quale non esiste una sede cerebrale della coscienza poiché questa è un processo...adattativo.

È il sistema talamo corticale che ci fa ritenere che, per la nostra esperienza personale, sia più probabile che la frase "il peso di Messina" sia da riferirsi al mio essere sovrappeso rispetto all'unità di misura della omonima città. Ogni cervello è unico perché elabora una propria statistica personale sul funzionamento e osservazione della realtà. Il nostro è un cervello Bayesiano. Fa delle previsioni rispetto a quel Modello bayesiano interno su «come dovrebbero andare le cose» che si aspetta di percepire.

Se la previsione effettuata dal nostro cervello si rivela corretta, riceviamo in premio una increzione del neurotrasmettitore dopamina, viceversa non solo niente dopamina ma subito viene informato il giro cingolato anteriore ad evitare che successivamente si commetta lo stesso errore. I neuroni della predizione in realtà sono neuroni dell'aspettativa (Schultz) poiché basate sul predire la ricompensa. Cervello statistico bayesiano, poiché questo monaco, esperto in statistica, ha realizzato una formula che rende individuale, coerente con l'osservazione specifica (15).

Le strutture talamo corticali sono coinvolte sia nei fenomeni di coscienza che nel determinismo, effetto *edge*, degli acufeni.

L'iperconnettività talamo corticale è il meccanismo di compenso che il SNC attua in funzione dell'alterato input sensoriale in questo caso uditivo.

È osservazione comune che un soggetto che presenti una sordità pantonale in discesa riesca spesso a comunicare bene. Il SNC ha attivato i fenomeni di compenso. Più esattamente, la lesione uditiva ha attivato fenomeni di neuroflogosi e questa di neuroplasticità, volta a migliorare le performance di un soggetto mediamente audile, consentendo a questo di comunicare.

In alcuni soggetti questo avviene in maniera anomala, l'amplificazione è eccessiva e si ha un fenomeno di dis-neuroplasticità. Questa a sua volta può essere conseguenza di fattori epigenetici, ormonali, vascolari, alterazione del sistema di salienza e valutazione degli stimoli (*gate keeper system*).



Su cento persone sorde, i fenomeni di compenso neuroplastico faranno sì che 99 riescano, entro certi limiti, a comunicare, ma una di queste presenterà fenomeni di disneuroplasticità ad acufeni.

D'altronde il compenso neuroplastico non è cosa semplice dovendosi produrre una scarica neuronale che obbedisca alla tonotopia, proporzionale al segnale uditivo e con essa sincronizzata. Peraltro, abbiamo più volte enfatizzato che nessun sistema sensoriale "opera da solo" e la risposta neuroplastica dovrà pertanto essere correlata ad altri tipi di fibre.

La risposta neuroplastica sarà disneuroplastica in relazione a:

- funzionamento degli altri sistemi funzionali di neurotrasmettitori (serotonergici, colinergici, dopaminergici) "Neuromodulazione diffusa";
- funzione dei sistemi endocrini "Modulazione endocrina";
- presenza di altre patologie, specialmente autoimmuni.

Studiare le modificazioni che una lesione periferica determina sul sistema uditivo non è cosa semplice o, meglio, non è cosa economicamente facilmente accessibile. Si dovrebbero impiantare studi che prevedono test elettrofisiologici, ricerca della proteina C-Fos e studi con immagini in PET.

La microglia è costituita dai macrofagi, gli stessi elementi del sistema vascolare che anche qui svolgono funzione di protezione e di immunomodulazione. Valido aiuto alla microglia viene portato dalla macroglia, che fondamentalmente è costituita dai famosi astrociti.

La microglia (i macrofagi) producono non solo le citochine pro- e antinfiammatorie ma anche fattori neurotrofici tipo BDNF. Xia C et al. (16) affermano che l'attivazione degli astrociti e la proliferazione della microglia nel sistema uditivo centrale dei ratti che soffrono di acufeni implicano potentemente una regolazione gliale indispensabile nello sviluppo dell'acufene.

Di parere analogo Fuentes-Santamaría V et al. (17) affermano che l'esposizione al rumore provoca reazioni infiammatorie periferiche e centrali in cui TNF- $\alpha$  e IL-1 $\beta$  sono implicati nella regolazione dell'inizio e della progressione della perdita dell'udito indotta dal rumore.

La lesione periferica uditiva e le conseguenti alterazioni sinaptiche determinano la produzione di citochine microgliali, un fenomeno che sembra connesso con l'in-

sorgenza dell'acufene. Se le citochine sono prevalentemente macrofagiche, un ruolo viene svolto anche dagli astrociti che liberano quei fattori di crescita che abbiamo citato prima.

### Riassumiamo con un esempio quanto esposto sinora

Stiamo osservando un soggetto che ha contratto una sordità del 50%. La conseguente neuroflogosi determina l'insorgenza dei suddetti processi biochimici e la produzione da parte della glia (macro e microglia) che sviluppano fenomeni di neuroplasticità che si estrinseca anche a livello sinaptico. Se il processo avviene in modo corretto, quel soggetto presenterà un miglioramento delle sue performances uditive. Se, viceversa, la risposta biochimica si manifesta in modo anomalo, per lo più in eccesso, parleremo di disneuroplasticità o neuroplasticità maladattativa. In questo caso il neosistema, frutto della neuroflogosi, potrebbe presentarsi, ad esempio, in modo non equipollente a quello controlaterale o le sinapsi essere indotte a scatenare risposte eccessive.

Ma il processo disneuroplastico non coinvolge le sole vie uditive. La produzione di citochine altera le vie del triptofano e quindi della serotonina. E, a conclusione, la ridotta produzione di triptofano attiva la via del dolore e del dolore cronico. Quando abbiamo affrontato il tema del *gate keeper system fronto-limbo-striatale* (salienza dello stimolo) si è detto che lo stesso sistema di cancelli si attiva nel dolore cronico.

### Esiste una analogia tra acufene (almeno alcune forme) e dolore cronico?

Una premessa: dolore è un sintomo e dolore cronico è una malattia, che persiste o recidiva per un periodo superiore a 3 mesi, persiste per più di 1 mese dopo la risoluzione di un danno tissutale acuto, o si associa a una lesione che non guarisce. È quanto sostiene Møller AR (18): i cambiamenti nel sistema uditivo che causano l'acufene e i cambiamenti nei sistemi somatosensoriali che causano il dolore neuropatico centrale possono iniziare dalla periferia, ma nella condizione cronica di tinnito e dolore, le anomalie periferiche possono non svolgere più un ruolo nella patologia, anche se l'acufene è ancora riferito all'orecchio e il dolore neuropatico centrale è ancora riferito alla sede sul corpo della patologia originaria. La qual cosa vuol dire che si può sviluppare un acufene odonostomatologico anche se in un secondo momento la consulenza gnatologica è negativa. I risultati di Ausland JH et al. (19) supportano l'esistenza di un'associazione tra dolore cronico e tinnito e sottolinea l'importanza





di esaminare il dolore in comorbidità nei pazienti con acufene per fornire un trattamento più completo dell'acufene. Queste considerazioni mi hanno portato a proporre una classificazione del sintomo acufene (Tabella 1), utilizzando quella già in uso per il dolore cronico (20).

## CLASSIFICAZIONE DEL SINTOMO ACUFENE

Momento terapeutico (e classificazione acufeni A Messina)	
Dolore	Acufene
Nocicettivo (da stimolazione periferica)	Nocicettivo (da lesione uditiva più o meno evidente)
Neuropatico (da lesione centrale o periferica)	Neuropatico (da disritmia talamo corticale ed effetto Edge)
Nociplastico (con prevalente componente emozionale e cognitiva)	Nociplastico (con prevalente componente emozionale e cognitiva)

elaborazione grafica a cura degli Autori

Tabella 1

Per identificare la presenza o meno di sintomatologia riferibile a dolore cronico si possono usare ancora una volta dei test psicometrici, come il **Questionario dolore Cronico McGill**. Queste premesse sono fondamentali per comprendere alcuni momenti terapeutici.

Si è detto che la necrosi neuronale per eccitotossicità può essere conseguente ad un eccesso di glutammato. È noto che il più potente eccitatore del nostro SNC, il glutammato, presenta tre sottotipi di recettore: NMDA, AMPA e Kainato. Premesso che poco si sa sulla funzione dei recettori per il Kainato, focalizziamo la nostra attenzione sui recettori AMPA (alfa-Amino-(3-Idrossi-5-Metil-4-isoxazol) propionato) e NMDA (N-metil-D-aspartato).

- I canali AMPA sono permeabili a  $\text{Na}^+$  e al  $\text{K}^+$ , ma non al  $\text{Ca}^{++}$ : i recettori AMPA facilitano pertanto l'ingresso di ioni sodio nella cellula determinando marcata depolarizzazione.
- i recettori NMDA invece sono permeabili al  $\text{Ca}^{2+}$  e presentano attività voltaggio dipendente. A livello post-sinaptico lo ione  $\text{Ca}^{2+}$  è in grado di attivare enzimi e regolare l'attività di numerosi canali e influenzare l'espressione genica. Ma l'esagerata attività del recettore NMDA, determinando un massivo ingresso di ioni  $\text{Ca}^{2+}$  all'interno della cellula, può determinare morte neuronale per eccitotossicità. Qui entra in gioco lo ione ma-

gnesio ( $\text{Mg}^{2+}$ ) e la sua funzione di blocco del riutilizzo a livello sinaptico del glutammato (21). Quando il potenziale di membrana è a riposo, gli ioni magnesio impediscono il passaggio di altri ioni nella cellula nervosa. Gli ioni  $\text{Mg}^{2+}$  escono dal poro solo quando la membrana è depolarizzata, in genere pertanto dopo l'attivazione dei recettori AMPA.

Ogni volta che i neuroni non sono in grado di generare sufficiente ATP (come nell'emicrania), per mantenere le pompe ioniche in funzione, la membrana si depolarizza, gli ioni  $\text{Mg}^{2+}$  escono dal poro e viceversa gli ioni  $\text{Ca}^{2+}$ , il cui ingresso provoca il rilascio sinaptico di glutammato. Il glutammato depolarizza i neuroni, aumenta la concentrazione di  $\text{Ca}^{2+}$  intracellulare, la qual cosa determina il rilascio di una maggiore quantità di glutammato. Si crea un circolo vizioso, per il quale, il glutammato raggiunge concentrazioni elevate, ipereccitando i neuroni sino a causarne la morte mediante quel già citato processo chiamato **"eccitotossicità" da glutammato**.

Questo fenomeno genera anche delle quantità tossiche di ossido nitrico e radicali liberi che compromettono la funzionalità neuronale. Va anche detto che il mannitolo tanto usato, a torto o ragione, nella terapia della malattia di Menière, contiene anche Magnesio.

Altro punto d'attacco è la **neuroflogosi**.

Questa premessa è stata necessaria per definire il ruolo di una molecola cannabinoide lipidica che il nostro organismo produce per modulare i processi infiammatori: la **palmitoiletanolamide** (PEA).

## Il ruolo della palmitoiletanolamide (PEA) nei processi infiammatori

La PEA ha come target i recettori dei cannabinoidi non classici piuttosto che i recettori CB1 e CB2. La PEA attiverà solo indirettamente i recettori dei cannabinoidi classici tramite un effetto entourage (22). Esiste un numero significativo di studi prospettici e randomizzati che dimostrano gli **effetti antidolorifici della PEA**. Vi sono meno prove di beneficio nei pazienti con sintomi non dolorosi correlati a depressione, morbo di Parkinson, ictus e autismo.

Skaper SD et al. (22) affermano che i processi infiammatori cronici possono essere contrastati da un programma di risoluzione che include la produzione di mediatori lipidici dotati della capacità di spegnere l'infiammazione.

Queste molecole di segnalazione lipidica naturali includono le N-aciletanolammine, la N-arachidoniletanolamina (un endocannabinoide) e il suo congenere N-palmitoiletanolamina (palmitoiletanolamide o PEA).

La PEA può svolgere un ruolo nel mantenimento dell'omeostasi cellulare quando si è di fronte a fattori di stress esterni che provocano, ad esempio, l'infiammazione.

**La PEA è efficace nei modelli di infiammazione neurogena e dolore neuropatico mediati da mastociti ed è neuroprotettiva nei modelli di ictus, lesione del midollo spinale, trauma cranico e malattia di Parkinson.**

Curiosamente, mentre la PEA non ha effetti antiossidanti di per sé, la sua co-ultramicronizzazione con il flavonoide luteolina (da noi già citata) è più efficace di entrambe le molecole singolarmente.

Alla PEA viene pertanto riconosciuto un ruolo **"antineuroinfiammatorio"**. **La sua azione può essere sinergizzata con l'impiego di sostanze antiossidanti.**

Tale affermazione è avvalorata dal fatto che il cervello possiede bassi livelli di enzimi antiossidanti e questo può aggravare il danno vascolare cerebrale (23).

Ci è parso opportuno aprire queste nuove frontiere che vanno oltre il neurocentrismo e che rivolgono attenzione patogenetica prima e terapeutica dopo, agli elementi che, almeno figurativamente "stanno attorno" (ma non è così) al neurone: astrociti, macrofagi e mastociti.

Infine, sarebbe **opportuno ridurre l'eventuale deficit neuronale del circuito limbico** (ippocampo, amigdala, talamo sensoriale).

## Un focus sul ruolo della colina

Nel corso della vita perdiamo un numero elevato di neuroni a livello di *locus coeruleus* e di *substantia nigra*, anche il sistema limbico e nel suo contesto l'ippocampo subisce la stessa sorte. Si calcola che ogni dieci anni perdiamo il 5% dei neuroni ippocampali. Il cervello compensa questa ecatombe neuronale con fenomeni neuroplastici che non cessano in nessuna età della vita.

Il neurotrasmettitore della neuroplasticità è l'acetilcolina. Un altro fenomeno compensativo, evidenziato dal californiano Hansen LA et al., è che dopo i settant'anni gli astrociti fibrosi aumentano fisiologicamente di numero (24). Si è ipotizzato che il loro ruolo abbia la finalità di liberare elementi neuroplastici. In questo contesto si inseriscono le sostanze nootrope, per lo più estratti dalle piante e pertanto rientrano tra gli integratori alimentari e/o nutraceutici, che determinano il rilascio di precursori di neurotrasmettitori (acetilcolina, dopamina, noradrenalina, serotonina), enzimi ed ormoni del SNC. I nootropi includono tutte le sostanze naturali o sintetiche che potenziano le capacità cognitive e che presentano scarsi effetti collaterali (es. piracetam, coline e precursori colinergici, L-acetilcarnitina, alimenti nootropi).

**Sono nootrope le sostanze che agiscono aumentando l'acetilcolina nella vescicola sinaptica.** La prima generazione di nootropi include colina fosfatidilcolina (lecitina). La seconda generazione **citicolina** e colina alfoscerato.

Tra gli alimenti nootropi annoveriamo omega-3, curcuma, flavonoidi, le vitamine B, C, D, E, K. In particolare, contengono colina: il tuorlo d'uovo, il fegato, il pollo, la lattuga e lo zenzero. Va detto però che la colina assunta con gli alimenti non oltrepassa la barriera ematoencefalica in quantità sufficiente e i dati a sostegno del suo assorbimento da origine alimentare sono scarsi.

La colina è anche detta vitamina J, ma è un errore poiché la colina non è una vitamina, è un nutriente essenziale: 550 milligrammi *per die*.

L'acetilcolina deriva direttamente dalla colina ed è un neurotrasmettitore coinvolto nei processi cognitivi e di memoria, sulla neuroplasticità, controllo del flusso ematico e cerebrale e del ciclo sonno veglia. Il nostro organismo ha bisogno della colina per sintetizzare la fosfatidilcolina e la sfingomielina, due importanti fosfolipidi vitali per le membrane cellulari, nonché per produrre acetilcolina.

La colina, precursore dell'acetilcolina trova un razionale terapeutico solo se si accetta l'ipotesi colinergica delle disfunzioni cognitive. Va anche detto che il cervello usa preferenzialmente la colina per sintetizzare l'acetilcolina e questo rappresenta un limite alla quantità di colina disponibile per sintetizzare la fosfatidilcolina. Quando la disponibilità di colina è bassa o aumenta la necessità di acetilcolina, i fosfolipidi (es. fosfatidilcolina) contenenti colina possono essere catabolizzati dalle membrane neuronali.

**Con queste premesse trova un razionale la somministrazione di colina nei soggetti acufenopatici.**

**La citicolina appare come una molecola promettente nel miglioramento del danno cognitivo, soprattutto di origine vascolare.** Infatti, ad oggi, si dimostra come una molecola capace di promuovere una **neuroprotezione "sicura"** e di **potenziare i sistemi protettivi endogeni**. Sono comunque necessari studi clinici su grandi numeri di pazienti per poter confermare questi benefici. La molecola è impiegata nei casi di demenza, termine con il quale si indica una sindrome caratterizzata dal deficit anche di una sola facoltà mentale (memoria, orientamento spazio-temporale). In generale, comunque, **la citicolina trova applicazione nei casi di invecchiamento cerebrale**, che alla fin fine è un deficit dei fenomeni di plasticità neuronale (25). Il tema è sempre quello: dietro ogni

malattia cronica del SNC, sussistono fenomeni di neuroinfiammazione (26). Fenomeno quest'ultimo, come già affermato in precedenza, la neuroflogosi è prevalentemente non neuronale (microglia, astrociti, mastociti), pertanto occorre andare oltre il neuronecentrismo (27). In particolare, sembra che i suddetti elementi cellulari siano vittime di attivazione immunitaria (28). Questi ultimi autori sembrano fare al nostro caso allorquando affermano che la microglia rappresenta un "sensore di patologia" di Kreutzberg e il loro coinvolgimento nel dolore fisiologico è in linea con questa funzione.

Tuttavia, il dolore neuropatico patologico è caratterizzato da un'attivazione microgliale indesiderata e ritenuta contribuire o addirittura causare allodinia tattile, iperalgesia e dolore spontaneo. Tale comportamento anormale della microglia sembra probabilmente dovuto a un disturbo ancora poco compreso delle funzioni microgliali non correlate all'infiammazione. L'idea che la microglia abbia un ruolo nel SNC diverso da quello dei macrofagi periferici ha acquisito valore con la scoperta del loro lignaggio pre-ematopoietico separato durante lo sviluppo embrionale e delle loro interazioni dirette con le sinapsi.

## BIBLIOGRAFIA

- Matteoli M. Il Talento del Cervello. Sonzogno 2025.
- Cacioppo JT, Cacioppo S. The growing problem of loneliness. *Lancet*. 2018 Feb 3;391(10119):426. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30142-9.
- Messina A, Corvaia A. Conseguenze psicopatologiche della patologia otoneurologica. Da "Acufenologia" di AAVV a cura di Aldo Messina pag. 345-351. Primerano editore, 2024.
- Doidge N. Il cervello infinito. Alle frontiere della neuroscienza: storie di persone che hanno cambiato il proprio cervello. Ponte alle grazie, 2013.
- Leo S, Messina A, Fetoni AR, Corvaia A, Primerano G. Conseguenze psicopatologiche della patologia otoneurologica su ORL Clinica Ragionata. Ed. World Academy House, pag. 354-363. Salerno, 2023.
- Messina A, Corvaia A, Marino C. Definition of Tinnitus. *Audiol Res*. 2022 May 23;12(3):281-289. doi: 10.3390/audiolres12030029.
- Messina A, Corvaia A. Sistema Fronto Limbo striatale e gate keeper system. Da "Acufenologia" di AAVV a cura di Aldo Messina pag. 233-241. Primerano editore, 2024.
- Primerano G, Silvestri V, Masieri S. Epigenetica e programmazione dell'asse dello stress. Da "Acufenologia" pag. 67-72. Primerano editore, 2024.
- Messina A. Timologia del Sistema dell'equilibrio. *Otoneurologia*, luglio 19 n. 51 pag. 15-32.
- Biven L, Panksepp J. Archeologia della mente. Raffaello editore, 2014.
- Newman CW, Jacobson GP, Spitzer JB. Development of the Tinnitus Handicap Inventory. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1996 Feb;122(2):143-8. doi: 10.1001/archotol.1996.01890140029007.
- Rauschecker JP, May ES, Maudoux A, Ploner M. Frontoatrial Gating of Tinnitus and Chronic Pain. *Trends Cogn Sci*. 2015 Oct;19(10):567-578. doi: 10.1016/j.tics.2015.08.002.
- Ferraro L, La Barbera D, Messina A, Galioto S, Marinaro AM, Caruso C, Rizzo R, La Cascia C. 2019. Metacognitive therapy in patients with tinnitus: A single group study. *Journal of Contemporary Psychotherapy*, 49(3), 133-140.
- Galletti F, Messina A, Longo P, Pennisi P. What Does Hearing Loss Tell Us About Relationship between the Motor Cortical Representation of Language and Auditory Consciousness. In *Reti Saperi Linguaggi*, Italian Journal of Cognitive Sciences. Il Mulino 2021.
- Messina A, Corvaia A. Acufeni e Cervello bayesiano. Da "Acufenologia" pag. 241-248. Primerano editore, 2024.
- Xia C, Yin M, Wu C, Ji Y, Zhou Y. Neuroglial activaMulino 2021 auditory cortex and medial geniculate body of salicylate-induced tinnitus rats. *Am J Transl Res*. 2020 Oct 15;12(10):6043-6059.
- Fuentes-Santamaría V, Alvarado JC, Melgar-Rojas P, Gabaldón-Ull MC, Miller JM, Juiz JM. The Role of Glia in the Peripheral and Central Auditory System Following Noise Overexposure: Contribution of TNF- and IL-1 to the Pathogenesis of Hearing Loss. *Front Neuroanat*. 2017 Feb 23;11:9. doi: 10.3389/fnana.2017.00009.
- Møller AR. Tinnitus and pain. *Prog Brain Res*. 2007;166:47-53. doi: 10.1016/S0079-6123(07)66004-X.
- Ausland JH, Engdahl B, Oftedal B, Steingrimsdóttir ÓA, Nielsen CS, Hopstock LA, Johnsen M, Friberg O, Rosenvinge JH, Eggen AE, Krog NH. Tinnitus and associations with chronic pain: The population-based Tromsø Study (2015-2016). *PLoS One*. 2021 Mar 2;16(3):e0247880. doi: 10.1371/journal.pone.0247880.
- Messina A, Corvaia A. Neuroflogosi e disneuroelasticità. Da "Acufenologia" pag. 213-232. Primerano editore, 2024.
- Corvaia A, Marino C, Ciodaro F, Di Liberto S. Use of magnesium citrate in the prophylaxis of vestibular migraine in childhood. *Audiologia e foniatria VOL. 7, NO. 1 (maggio 2022) pag. 51-60*.
- Skaper SD, Facci L, Barbierato M, Zusso M, Bruschetta G, Impellizzeri D, Cuzzocrea S, Giusti P. N-Palmitoylethanolamine and Neuroinflammation: a Novel Therapeutic Strategy of Resolution. *Mol Neurobiol*. 2015 Oct;52(2):1034-42. doi: 10.1007/s12035-015-9253-8.
- Frijns CJ, Kappelle LJ. Inflammatory cell adhesion molecules in ischemic cerebrovascular disease. *Stroke*. 2002 Aug;33(8):2115-22. doi: 10.1161/01.str.0000021902.33129.69.
- Hansen LA, Armstrong DM, Terry RD. An immunohistochemical quantification of fibrous astrocytes in the aging human cerebral cortex. *Neurobiol Aging*. 1987 Jan-Feb;8(1):1-6. doi: 10.1016/0197-4580(87)90051-0.
- Eyo U, Molofsky AV. Defining microglial-synapse interactions. *Science*. 2023 Sep 15;381(6663):1155-1156. doi: 10.1126/science.adh7906.
- Amor S, Puentes F, Baker D, van der Valk P. Inflammation in neurodegenerative diseases. *Immunology*. 2010 Feb;129(2):154-69. doi: 10.1111/j.1365-2567.2009.03225.x.
- Salmina AB. Neuron-glia interactions as therapeutic targets in neurodegeneration. *J Alzheimers Dis*. 2009;16(3):485-502. doi: 10.3233/JAD-2009-0988.
- Graeber MB, Christie MJ. Multiple mechanisms of microglia: a gatekeeper's contribution to pain states. *Exp Neurol*. 2012 Apr;234(2):255-61. doi: 10.1016/j.expneurol.2012.01.007.