



UNIVERSITÀ DELLA
VALLE D'AOSTA
UNIVERSITÉ DE LA
VALLÉE D'AOSTE

DIPARTIMENTO DI SCIENZE UMANE E SOCIALI

CORSO DI LAUREA IN SCIENZE E TECNICHE PSICOLOGICHE

ANNO ACCADEMICO 2023/2024

TESI DI LAUREA

**DALLA SCOPERTA DELLA PLASTICITÀ NEURONALE AL SUO USO NELLA
RIABILITAZIONE: STRATEGIE TERAPEUTICHE PER PAZIENTI CON
DISTURBI NEUROLOGICI**

DOCENTE 1° relatore: Prof. DAVIDE ALBERTO BROMBIN

STUDENTESSA: MARTINA ADAMO

MATRICOLA: 21 D03 299

Indice

Introduzione	2
1. Il concetto di plasticità neuronale.....	4
1.1 Scoperta della plasticità neuronale.....	4
1.2 Tipi di neuroplasticità.....	8
1.3 Ruolo della plasticità neuronale nel sistema nervoso.....	13
2. La riabilitazione neuropsicologica	18
2.1 Storia della disciplina	18
2.2 Approcci terapeutici della riabilitazione neuropsicologica.....	22
3. Strategie terapeutiche per un miglioramento della plasticità neuronale	30
3.1 Miglioramento della plasticità neuronale in pazienti con ictus.....	30
3.2 Miglioramento della plasticità neuronale in pazienti con Alzheimer.....	34
3.3 Miglioramento della plasticità neuronale in pazienti con Parkinson	39
Conclusioni.....	44
Riferimenti bibliografici.....	46

Introduzione

La scoperta della plasticità neuronale ha segnato una svolta epocale nel campo delle neuroscienze, sovvertendo l'antica concezione dominante secondo cui il cervello adulto fosse un organo statico e geneticamente determinato (Malabou, 2008). A partire dalla seconda metà dell'Ottocento, alcuni pionieri hanno dimostrato che il sistema nervoso è dotato di una straordinaria capacità: quella di adattarsi e modificare la sua struttura e le sue funzioni in risposta all'apprendimento, all'esperienza e alle lesioni (Gregory, 2004). Questa proprietà, nota proprio come plasticità neuronale, ha ampliato gli orizzonti della neuropsicologia, offrendo nuove alternative per il trattamento e la riabilitazione dei disturbi neurologici (Di Pellegrino, 2012).

Questo lavoro di tesi si propone di esplorare il tema della plasticità neuronale, dalle prime scoperte fino alle attuali strategie terapeutiche per migliorarla e stimolarla nella riabilitazione di alcune condizioni patologiche. L'intento è quello di offrire una visione globale che parta dalle basi storiche per arrivare alle applicazioni cliniche contemporanee.

Le finalità che mi hanno guidata nella stesura sono state la volontà di comprendere, in prima persona, e far comprendere il fenomeno della plasticità neuronale e le sue potenzialità terapeutiche, contribuendo, attraverso un'analisi critica delle ricerche passate e recenti, al dibattito scientifico sulla riabilitazione neuropsicologica.

Il primo capitolo fornirà una panoramica storica sulla scoperta della plasticità neuronale, tracciando l'evoluzione del concetto e le sue implicazioni scientifiche e cliniche. Saranno descritti i principali tipi di neuroplasticità, tra cui la plasticità funzionale e quella strutturale, per poi concentrare l'attenzione sul ruolo svolto dalla neuroplasticità nel cervello. Verranno esaminati i meccanismi neurobiologici alla base di memoria e apprendimento, tra cui il potenziamento a lungo termine (LTP), e i processi attraverso i quali il cervello si riorganizza in risposta a danni, come ictus o lesioni cerebrali traumatiche (TBI).

Il secondo capitolo sarà dedicato alla storia della disciplina della neuropsicologia, delineando le origini e i principali approcci teorici e metodologici che ne hanno guidato lo sviluppo. Nello specifico verranno descritti due approcci terapeutici attualmente in uso nella riabilitazione neuropsicologica: la definizione di obiettivi e l'approccio olistico, con le rispettive modalità d'azione.

Infine, nel terzo e ultimo capitolo, verranno esaminate le strategie comportamentali e farmacologiche per stimolare la plasticità neuronale nei disturbi neurologici, in particolare

ictus, malattia di Alzheimer e malattia di Parkinson, talvolta descrivendone i meccanismi d'azione e i risultati ottenuti da alcuni studi.

1. Il concetto di plasticità neuronale

Ciascuno di noi ha sentito persone parlare di neuroni, connessioni, tipi di memoria; ciascuno di noi ha una vaga conoscenza delle parole ‘serotonina’, ‘neurotrasmettitori’. Non siamo estranei alla conoscenza di una “certa capacità da parte del sistema nervoso di riparare, almeno parzialmente, alcuni dei danni che subisce.”. Ciò che ci sfugge è la connessione tra questi fenomeni. Ma essa esiste ed è “legata all’attività del cervello, al suo modo di svilupparsi, di lavorare, di fare.”. “Il lavoro proprio del cervello che si confronta con la storia e l’esperienza individuale ha un nome: plasticità.”. Rispetto alla sua etimologia, il termine plasticità, che deriva dal greco ‘*plassein*’, ‘plasmare’, può riferirsi a due capacità: quella di ricevere forma e quella di dare forma. Dunque, contrariamente a quanto si continua a credere in merito all’esistenza di un “cervello interamente e geneticamente determinato”, la plasticità ci ‘costringe’ a pensare al nostro cervello “come qualcosa di modificabile, cioè ‘formabile’, pur essendo formato.” (Malabou, 2008). Volendo fornire una definizione di neuroplasticità, essa può essere considerata “come la capacità del sistema nervoso di rispondere a stimoli intrinseci o estrinseci riorganizzando la sua struttura, connessioni e funzione.” (Cramer et al., 2011, p. 1591).

1.1 Scoperta della plasticità neuronale

Nella seconda metà dell’Ottocento, con l’inizio della tradizione di studi scientifici su memoria e apprendimento, divenne nota la possibilità per l’essere umano, durante tutto l’arco di vita, di apprendere e ricordare grazie alla capacità del cervello di acquisire e conservare nuove informazioni. La scarsa conoscenza della costituzione, organizzazione e funzione del cervello portò alla formulazione di una serie di speculazioni in cui si cercava di immaginare come esso funzionasse (Sotelo & Dusart, 2014). Lo ‘psicologo associativo’ Alexander Bain (1818 – 1903) iniziò a esporre le sue idee sui possibili meccanismi di funzionamento della memoria. Nel libro *Mind and Body. The Theory of their Relation* (1873) scrisse che: “per ogni atto di memoria, ogni esercizio di attitudine corporea, ogni abitudine, ricordo, sequenza di idee, esiste uno specifico raggruppamento, o coordinazione, di sensazioni e movimenti, in virtù di specifiche crescite nelle giunzioni cellulari.” (Bain, 1873, p. 91). Dunque, il meccanismo di ritenzione della memoria sarebbe dovuto alla crescita del numero di giunzioni cellulari tra le cellule nervose, stabilendo nuovi raggruppamenti neurali (Sotelo & Dusart, 2014). Per comprendere il significato di ‘giunzioni cellulari’ occorre fare riferimento alle descrizioni usate da Bain dell’organizzazione del tessuto nervoso, derivanti principalmente dagli studi istologici di Lionel

S. Beal (1828 – 1906), il quale riteneva, come molti suoi contemporanei, che il sistema nervoso fosse strutturalmente continuo (Sotelo & Dusart, 2014). La sua concezione di organizzazione del sistema nervoso centrale, sebbene antecedente, era simile a quella di Joseph von Gerlach (1820 – 1896), secondo cui “le fibre (assoni e dendriti) emergenti da cellule diverse si fondevano e formavano un grande plesso o rete interconnesso che occupava tutta la materia grigia.” (Sotelo & Dusart, 2014, p. 8). In quest’ottica, possiamo comprendere cosa intendeva Alexander Bain con ‘giunzioni cellulari’: “i punti di fibre che si incrociano, considerati come i siti specifici per le interazioni cellula – cellula.” (Sotelo & Dusart, 2014, p. 8). Con le sue prime intuizioni, Bain può essere considerato “uno dei pionieri nel postulare che la malleabilità del sistema nervoso – in riferimento alla memoria e all’apprendimento – debba passare attraverso cambiamenti strutturali nei suoi circuiti e, cosa più importante, che l’attività nervosa dovrebbe essere responsabile di tali cambiamenti.” (Sotelo & Dusart, 2014, p. 8).

Gli autori del libro *The Plastic Brain* (2017), per descrivere la storia della scoperta della neuroplasticità, ricorrono all’uso di una linea del tempo divisa in ‘età dell’intuizione’ e ‘età sperimentale’.

L’‘età dell’intuizione’ ha inizio con William James (1842 – 1910) che, sul finire del XIX secolo, nel suo libro *Principles of Psychology* (1890) è il primo a esprimere l’idea che il cervello abbia plasticità. In riferimento alla creazione di abitudini scrisse:

[...] Plasticità, quindi, nel senso ampio del termine, significa il possesso di una struttura abbastanza debole per cedere a un’influenza, ma abbastanza forte da non cedere tutto in una volta.
[...] La materia organica, specialmente il tessuto nervoso, sembra dotata di un davvero straordinario grado di plasticità di questo genere; sicché possiamo senza esitazione porre come prima proposizione la seguente, che i fenomeni dell’abitudine negli esseri viventi sono dovuti alla plasticità delle materie organiche di cui sono composti i loro corpi. (p. 105)

James individuò come causa dei cambiamenti plastici gli impulsi del sistema nervoso, sebbene fosse consapevole di non conoscere la vera natura della sostanza morfologica che conferisce plasticità al cervello (Sotelo & Dusart, 2014). Sviluppando altre idee sul concetto di neuroplasticità, scrisse: “Assumiamo allora come base di tutto il nostro ragionamento successivo questa legge: Quando due processi cerebrali elementari sono stati attivi insieme o in immediata successione, uno di essi, quando si ripresenta, tende a propagare la sua eccitazione nell’altro.” (James, 1980, p. 566), anticipando di quasi sessant’anni le sinapsi hebbiane.

Qualche anno prima della pubblicazione del libro di James, Santiago Ramon y Cajal (1852 – 1934) condusse uno studio, della durata di tre anni (1888 – 1890), che lo portò a contestare la concezione di rete nervosa diffusa di Gerlach (1871) (Sotelo & Dusart, 2014). Nel 1892, Cajal propose la sua ‘teoria del neurone’, in cui sosteneva che tra i processi neuronali non ci fosse continuità, bensì contiguità. Dalla sua affermazione deriva una visione del sistema nervoso centrale come costituito da singole cellule, proprio come gli altri tessuti del corpo, che comunicavano tra loro attraverso specifiche zone di contatto, chiamate inizialmente ‘articolazioni nervose di Cajal’ e successivamente sinapsi, termine coniato da Sherrington (1857 – 1952) (Sotelo & Dusart, 2014).

Nel 1893, Eugenio Tanzi (1856 – 1934), neuropsichiatra italiano, ebbe l’intuizione che alla corrente nervosa dovesse opporsi una certa resistenza nel passaggio da un neurone all’altro. Questa resistenza potrebbe essere vinta dallo stiramento dell’assone in arrivo e/o dal dendrite ricevente, quando le giunzioni cellulari vengono ripetutamente stimolate. La riduzione della distanza “costituirebbe il cambiamento plastico necessario al fenomeno dell’apprendimento attraverso la facilitazione del passaggio degli impulsi nervosi.” (Sotelo & Dusart, 2014, p. 10).

Ernesto Lugaro (1870 – 1940), discepolo di Tanzi, ampliò le idee del suo maestro e conio l’espressione ‘attività plastica dei neuroni’ commentandola così:

[...] Questa attività plastica dei neuroni, che è proprio una continuazione di ciò che nell’embrione è più accentuato, anche se in modo del tutto diverso, è naturalmente più attiva nell’infanzia e nella giovinezza che nella vita adulta. E questo spiega la particolare plasticità della mente giovane [...]. Con l’avanzare degli anni la plasticità dei neuroni diventa quiescente, ma molto lentamente [...].
(p. 97)

Nella monografia *Conditioned Reflex and Neuron Organization* (1948), il neurofisiologo polacco Konorski Jerzy (1903 – 1973) “propose che il sistema nervoso centrale possiede due proprietà principali: reattività e plasticità.” (Berlucchi & Buchtel, 2009 come citati in von Bernhardt, Eugenin & Muller, 2017, p. 5). Studiando i riflessi condizionati, dedusse che i cambiamenti morfologici sinaptici conducevano all’apprendimento. È anche considerato il primo a coniare il termine ‘plasticità neurale’, indicando con esso il fenomeno mediante cui il sistema nervoso acquisisce nuove funzioni o comportamenti, proprio come accade nei riflessi condizionati (Sotelo & Dusart, 2014). Tra le ipotesi che propose per spiegare come si modificano le connessioni tra neuroni, per stabilire un riflesso condizionato, ritenne necessaria la presenza di connessioni potenziali o silenti tra i neuroni corticali. A questo punto, i cambiamenti sinaptici si verificano “quando i neuroni di un ‘centro emittente’ di ‘connessioni

potenziali' vengono eccitati in coincidenza con i neuroni di un 'centro ricevente'." (von Bernhardt et al., 2017, p. 5). "Questa attività coincidente consentirebbe di trasformare 'connessioni potenziali' in effettive 'connessioni eccitatorie'." (Zielinski, 2006 come citato in von Bernhardt et al., 2017).

Poco dopo, lo psicologo canadese Donald O. Hebb (1904 – 1985) nel libro *The Organization of Behavior: A Neurophysiological Theory* (1949) espone il suo famoso principio alla base dell'apprendimento:

Quando un assone della cellula A è abbastanza vicino da eccitare la cellula B e ripetutamente o persistentemente prende parte all'attivazione di essa, in una o entrambe le cellule ha luogo un processo di crescita o un cambiamento metabolico tale che l'efficienza di A, in quanto cellula che attiva B, è aumentato. (p. 62)

L'autore intuì anche che i cambiamenti sinaptici possono essere espressi come formazione di sinapsi, piuttosto che semplicemente come rinforzo di connessioni deboli: "Quando una cellula assiste ripetutamente nell'attivazione di un'altra cellula, l'assone della prima cellula sviluppa pomelli sinaptici (o li allarga se già esistono) in contatto con il soma della seconda cellula." (Hebb, 1949, p. 63).

Si conclude così l' 'età dell'intuizione', in cui la plasticità neuronale è stata dedotta dalle osservazioni comportamentali. Ad essa segue l' 'età sperimentale' durante la quale, grazie agli esperimenti condotti sugli animali, si ottennero evidenze empiriche della plasticità funzionale e strutturale nei circuiti neuronali (von Bernhardt et al., 2017).

Tra il 1959 e il 1965 David Hubel e Torsten Wiesel pubblicarono sei articoli su *Journal of Neurophysiology* che rappresentano il loro contributo alla plasticità dello sviluppo del sistema nervoso centrale (Constantine-Paton, 2008). I due mapparono l'attività della corteccia striata in gattini a cui era stata suturata una palpebra per periodi di tempo variabile, da settimane a mesi dopo la nascita (Hubel & Wiesel, 1965 come citati in von Bernhardt et al., 2017). Hanno registrato una diminuzione "nel numero di cellule della corteccia visiva del gattino attivate dalla stimolazione visiva di un occhio precedentemente chiuso per un periodo postnatale precoce." (Hubel & Wiesel, 1965 come citati in von Bernhardt et al., 2017, p. 6). Questo risultato aveva delle corrispondenze nel comportamento visivo (Constantine-Paton, 2008):

Gattini deprivati da 1 a 4 mesi di età, quando costretti a usare solo l'occhio deprivato, si comportavano come se fossero ciechi. Quando agli stessi gattini veniva consentito di usare

l'occhio non privato, il comportamento visivo era normale. Un gatto adulto studiato con lo stesso paradigma non ha mostrato alcun effetto della deprivazione. (p. 2742)

“La suscettibilità alla chiusura monoculare degli occhi variava dalla quarta settimana alla fine del terzo mese di vita, portando alla nozione di periodo critico.” (Constantine-Paton, 2008 come citata in von Bernhardi et al., 2017, p. 6).

La maggior parte dei neuroscienziati, fino agli anni '60 e '70 del secolo scorso, era del parere che la struttura e la funzione del cervello fossero essenzialmente stabili durante l'età adulta (von Bernhardi et al., 2017). “È stato dimostrato che la plasticità può verificarsi oltre il periodo critico, anche nel cervello adulto.” (Kaas et al., 1983 come citati in von Bernhardi et al., 2017, p. 6). In caso di lesione o silenziamento dei nervi periferici sensoriali nei mammiferi adulti, è possibile assistere a una riorganizzazione di nuovi modelli di attivazioni corticali somatosensoriali dovuta all’“espansione somatotopica delle rimanenti rappresentazioni intatte delle aree corporee e, in alcuni casi, da un’attivazione ‘non somatotopica’ della corteccia da campi recettivi sparsi.” (Kaas et al., 1983 come citati in von Bernhardi et al., 2017, p. 6).

Negli anni '60, tramite esperimenti, si è scoperto il ruolo della plasticità sinaptica nell'apprendimento (von Bernhardi et al., 2017).

Tra gli anni '70 e '80, la scoperta del potenziamento a lungo termine (LTP) e della depressione a lungo termine (LTD) della trasmissione sinaptica eccitatoria diede avvio a una serie di studi sperimentali e concettuali volti a comprendere i meccanismi responsabili della plasticità sinaptica (von Bernhardi et al., 2017). Ad oggi, sono riconosciuti molti processi di plasticità nelle sinapsi glutammatergiche oltre al LTP e LTD (Lisman, 2017).

1.2 Tipi di neuroplasticità

Data l'esistenza di varie classificazioni e terminologie proposte dalla letteratura scientifica nell'ambito della plasticità, nell'articolo «Theoretical Aspects of Neuroplasticity» (1999) Trojan e Pokorný propongono una teoria unificante dell'organizzazione dei processi neuroplastici. I meccanismi su cui si basa la plasticità del sistema nervoso possiedono due aspetti caratteristici: il primo tipo di plasticità ‘funzionale’ agisce in modo abbastanza rapido e provoca cambiamenti reversibili (Trojan & Pokorný, 1999). “Il secondo tipo di plasticità ha la forma di adattamento e si basa sulla trasformazione del genotipo in fenotipo.” (Trojan & Pokorný, 1999, p. 87).

I due autori distinguono diversi tipi di plasticità: plasticità evolutiva, che si verifica durante lo sviluppo, plasticità reattiva, che si manifesta in seguito all'esposizione ad uno stimolo biologicamente significativo, plasticità di adattamento, che può manifestarsi dopo un'esposizione prolungata o ripetuta allo stimolo e plasticità riparativa, coinvolta nel recupero funzionale o strutturale dei circuiti neuronali compromessi (Trojan & Pokorný, 1999).

1.2.1 *Plasticità evolutiva*

Diversi sistemi morfogenetici, costituiti da insiemi di popolazioni cellulari, trasportano, modellano e realizzano programmi per la formazione e lo sviluppo di specifiche regioni del sistema nervoso centrale. Il processo di organizzazione dei circuiti neuronali è composto da tre fasi: i futuri neuroni proliferano nella prima fase, migrano verso il loro luogo di destinazione nella seconda e solo nella terza e ultima fase, quella della differenziazione, assumono le loro caratteristiche finali (Trojan & Pokorný, 1999). È altresì possibile una sovrapposizione delle tre fasi: “la differenziazione solitamente inizia già durante la migrazione, la proliferazione può procedere anche durante la fase in cui una parte della popolazione neuronale si sta già differenziando.” (Trojan & Pokorný, 1999, p. 88). In base al tipo di cellula si possono distinguere diversi periodi di proliferazione: “periodi di proliferazione macroneuronale (i principali neuroni di una data popolazione, ad esempio cellule piramidali nell'ippocampo), proliferazione microneuronale (interneuroni o neuroni nei circuiti locali) e periodo di proliferazione gliale.” (Trojan & Pokorný, 1999, p. 88-89). Analogamente, anche la fase di differenziazione può essere suddivisa: la differenziazione macroneuronale crea lunghe connessioni e vie afferenti ed efferenti per determinati sistemi funzionali; durante la differenziazione microneuronale, invece, si creano circuiti di associazione e modulazione. In entrambi i casi ci sono delle eccezioni: come alcuni macroneuroni possono inviare i collaterali dei loro assoni nei circuiti locali, così alcuni piccoli neuroni inviano le loro fibre anche a regioni cerebrali distanti (Trojan & Pokorný, 1999).

1.2.2 *Neuroplasticità reattiva*

In questo tipo di neuroplasticità, la reazione dei tessuti ai cambiamenti ambientali è immediata e limitata al periodo di esposizione agli stimoli. Il tipo di stimolo e la capacità di risposta dell'organismo determinano la possibilità di attivare i meccanismi neuroplastici che hanno un impatto sull'organizzazione del sistema nervoso (Trojan & Pokorný, 1999). Dunque, lo stesso stimolo può avere un impatto diverso “durante la vita intrauterina, dopo la nascita, durante il periodo dello svezzamento e in età adulta.” (Trojan & Pokorný, 1999, p. 90).

1.2.3 *Neuroplasticità di adattamento*

Può verificarsi in risposta a una stimolazione a lungo termine o ripetuta. Stimoli complessi e duraturi attivano meccanismi neuroplastici sia a livello sinaptico (come accade nel potenziamento a lungo termine della trasmissione sinaptica nell'ippocampo) sia a livello multimodulare (Trojan & Pokorný, 1999). “La forma e la lunghezza alterate dei rami dendritici possono comportare la riorganizzazione dell'intero albero dendritico e di conseguenza portare alla riorganizzazione degli input afferenti.” (Trojan & Pokorný, 1999, p. 91).

I bisogni dell'organismo, siano essi sostanze, energia o informazioni, vengono incrementati dal processo di adattamento. Questo è il motivo per cui, quando un organismo è sottoposto a stimoli ripetuti, tende a minimizzare le perdite causate da tali richieste (Trojan & Pokorný, 1999). “Questo fenomeno dipende dallo stadio di sviluppo e dallo stimolo.” (Trojan & Pokorný, 1999, p. 91).

1.2.4 *Neuroplasticità riparativa*

L'ultimo tipo di neuroplasticità individuata dai due autori (1999) è la capacità del tessuto nervoso di ripristinare una sua funzione danneggiata. I meccanismi di restituzione, come nelle altre forme di plasticità, sono regolati da programmi genetici che controllano a loro volta l'attività di particolari componenti neurali (Trojan & Pokorný, 1999). “La riparazione può derivare da cambiamenti nell'efficacia o nel numero delle sinapsi, dal riarrangiamento o dalla germogliazione di rami dendritici e assonali.” (Björklund & Stenevi, 1981 come citati in Trojan & Pokorný, 1999). La risposta dei circuiti neuronali al danno non si limita alla zona locale danneggiata ma coinvolge anche la riorganizzazione delle connessioni neurali in aree più distanti (Boubliková, Jiresová, Pokorný, Langmeier, & Trojan, 1991). Uno degli approcci più accreditati per migliorare la capacità rigenerativa del sistema nervoso è rappresentato dall'utilizzo del potenziale neuroplastico di neuroni immaturi, impiantandoli nel sito danneggiato (Trojan & Pokorný, 1999).

Una classificazione più recente dei tipi di neuroplasticità è stata proposta da Marzola, Melzer, Pavesi, Gil-Mohapel e Brocardo (2023) che distinguono tra neuroplasticità strutturale e neuroplasticità funzionale.

1.2.5 *Neuroplasticità strutturale*

“La neuroplasticità strutturale si riferisce ai cambiamenti fisici dei circuiti neurali, inclusa la crescita di nuove spine dendritiche, la germogliazione assonale e persino la neurogenesi.”

(Marzola et al., 2023, p. 2). Essa è essenziale per ‘ricablare’ il cervello, per lo sviluppo neurologico, per il recupero dopo una lesione e per gli adattamenti alle modifiche degli input sensoriali nell’arco della vita (Marzola et al., 2023).

Lo sviluppo del sistema nervoso centrale nell’embrione avviene già nelle prime settimane successive alla fecondazione, dopo che si sono formati i tre strati germinali embrionali: ectoderma, mesoderma ed endoderma. La differenziazione delle cellule multipotenti presenti nell’ectoderma dà origine al sistema nervoso centrale attraverso la formazione della placca neurale nella regione dorsale dell’embrione (Marzola et al., 2023). “Questa placca neurale piegherà la sua cresta nelle direzioni craniocaudale e rostrocaudale, formando il tubo neurale al 30° giorno embrionale nell’uomo.” (Bhatt et al., 2013 come citati in Marzola et al., 2023). Con la chiusura del tubo neurale ha inizio un rapido ingrandimento del cervello a opera di due gruppi di cellule: “cellule staminali neurali (NSC), che sono cellule multipotenti che possono dare origine a vari tipi di cellule neurali, inclusi neuroni, astrociti e oligodendrociti [...]; e le cellule precursori neurali (NPC), che sono discendenti immediati delle cellule staminali neurali.” (Marzola et al., 2023, p. 3). Tra le settimane 4 e 5, lo sviluppo embrionale è caratterizzato da una migrazione nucleare intercinetica in cui le cellule neuroepiteliali si dividono simmetricamente lungo il margine ventricolare (Bystron, Blakemore, & Rakic, 2008 come citati in Budday, Steinmann, & Kuhl, 2015). La tappa finale nel processo neurogenico è costituita dalla creazione di connessioni funzionali tra i nuovi neuroni per formare circuiti neurali (Marzola et al., 2023). Per farlo ci si basa sulla plasticità sinaptica o sinaptogenesi, che inizia a verificarsi intorno alla ventisettesima settimana gestazionale e prosegue anche dopo la nascita (Marzola et al., 2023). Il numero di sinapsi nella corteccia cerebrale umana si modifica in modo dinamico durante l’infanzia (Johnston, Ishida, Ishida, Matsushita, Nishimura, & Tsuji, 2009). “Le sinapsi vengono prodotte rapidamente nel periodo postnatale e raggiungono una densità doppia rispetto al livello adulto entro i due anni di età, per poi scendere al livello adulto entro la prima adolescenza.” (Johnston et al., 2009).

Per via delle sue caratteristiche e dei possibili effetti sull’attività neurale, la neurogenesi adulta è un argomento molto discusso nelle neuroscienze moderne (Fares, Bou Diab, Nabha, & Fares, 2019). “La neurogenesi nel cervello dei mammiferi adulti si verifica per tutta la vita ed è stata chiaramente dimostrata in due posizioni in condizioni normali: la zona subventricolare (SVZ) dei ventricoli laterali e la zona subgranulare (SGZ) del giro dentato nell’ippocampo.” (Zhao, Deng, & Gage, 2008, p. 645).

1.2.6 *Neuroplasticità funzionale*

“La neuroplasticità funzionale si riferisce ai cambiamenti nell’organizzazione funzionale dei circuiti neurali.”. Possiamo citare due esempi di neuroplasticità funzionale: la sinaptogenesi e il potenziamento a lungo termine (LTP) (Marzola et al., 2023).

Sebbene sia un aspetto strutturale della plasticità, la sinaptogenesi ha anche delle conseguenze funzionali: rafforzando o creando nuove sinapsi si può rendere più efficiente la trasmissione e la comunicazione dei segnali tra i neuroni. Ciò può produrre cambiamenti funzionali nei circuiti neuronali (Marzola et al., 2023).

L’LTP è un processo cellulare e sinaptico specifico in cui aumenta la forza di una sinapsi, con conseguenze sull’efficacia della trasmissione dei segnali tra i neuroni presinaptici e quelli postsinaptici (Marzola et al., 2023). Il termine LTP è stato utilizzato per la prima volta da Bliss e Lømo (1973) con riferimento ad un aumento duraturo della forza sinaptica nel giro dentato dell’ippocampo dovuto a una stimolazione ad alta frequenza (Marzola et al., 2023). Vent’anni dopo, Bliss e Collingridge scoprirono che il potenziamento a lungo termine della trasmissione sinaptica nell’ippocampo poteva essere usato come modello sperimentale per lo studio delle basi sinaptiche dell’apprendimento e della memoria nei vertebrati (Bliss & Collingridge, 1993).

L’LTP può causare cambiamenti duraturi (giorni, settimane o anni) nella struttura sinaptica, come ad esempio un incremento delle dimensioni o della forma delle spine dendritiche postsinaptiche oppure un aumento dell’area di densità postsinaptica (PSA) o ancora un aumento del numero di recettori dei neurotrasmettitori nella membrana postsinaptica (Marzola et al., 2023).

Il processo inverso all’LTP, che causa una diminuzione della forza sinaptica e una trasmissione meno efficiente dei segnali in risposta alla depolarizzazione del neurone postsinaptico per un lungo periodo di tempo, è la depressione a lungo termine (LTD) (Marzola et al., 2023). L’omeostasi sinaptica dipende dall’equilibrio e dall’efficienza complessivi delle connessioni sinaptiche, che l’LTD aiuta a mantenere (Pinar, Fontaine, Triviño-Paredes, Lottenberg, Gil-Mohapel, & Christie, 2017). Sia LTP che LTD favoriscono la capacità di adattarsi del sistema nervoso consentendo ai circuiti neurali di modificare le loro connessioni e la forza sinaptica “in risposta alle esperienze, alla funzione cognitiva, al consolidamento della memoria e all’assuefazione.” (Marzola et al., 2023, p. 5).

Per riassumere, sia la plasticità strutturale che quella funzionale influenzano significativamente la funzione cerebrale. La neuroplasticità è più forte durante lo sviluppo ma è stato dimostrato che persiste anche nell'età adulta e per tutto l'arco di vita (Marzola et al., 2023). In virtù di ciò, si avranno delle conseguenze per “la comprensione della funzione cerebrale, il recupero da una lesione cerebrale e potenzialmente il trattamento dei disturbi neurologici e psichiatrici.” (Marzola et al., 2023, p. 5).

1.3 Ruolo della plasticità neuronale nel sistema nervoso

1.3.1 Memoria e apprendimento

La capacità di codificare, archiviare e recuperare informazioni al fine di produrre un output comportamentale è nota come memoria. L'acquisizione o la codifica delle informazioni nella memoria, invece, è definita come apprendimento (Stuchlik, 2014). Le due capacità sono strettamente correlate grazie alla presenza di circuiti neurali interconnessi. Le connessioni sono rese possibili da sinapsi che permettono la trasmissione di un segnale chimico o elettrico da un neurone all'altro. Grazie alla plasticità sinaptica, l'efficacia delle sinapsi può essere rafforzata o indebolita nel tempo (Goto, 2022). “Pertanto, si ipotizza che la plasticità sinaptica sia un importante substrato cellulare per l'apprendimento e la memoria.” (Goto, 2022, p. 1).

Per alcuni scienziati, sia il potenziamento a lungo termine (LTP) sia la neurogenesi sono collegati alla memoria (Brown et al., 1990, Snyder et al., 2001 come citati in Stuchlik, 2014): “l'LTP come meccanismo candidato per la conservazione a lungo termine delle informazioni e la neurogenesi dell'ippocampo come meccanismo candidato per specifici aspetti dinamici e flessibili dell'apprendimento.” (Stuchlik, 2014, p. 1).

Due studi condotti nell'anno 2006 hanno dimostrato convincentemente il legame tra LTP, apprendimento e memoria (Stuchlik, 2014). Whitlock, Heynen, Shuler e Bear (2006), tramite un esperimento sui ratti, hanno scoperto che un tentativo di apprendimento di evitamento inibitorio causava cambiamenti nei recettori del glutammato ippocampali, analogamente a quelli prodotti dall'induzione di LTP mediante stimolazione ad alta frequenza (HFS) nell'area CA1 dell'ippocampo, e un aumento limitato dell'ampiezza della trasmissione sinaptica evocata in CA1. Le loro conclusioni hanno supportato l'idea che “la codifica della memoria può produrre LTP in alcune sinapsi e che l'acquisizione della memoria potrebbe essere analoga alla tetanizzazione elettrica della sinapsi.” (Stuchlik, 2014, p. 2).

L'altro studio (Pastalkova, Serrano, Pinkhasova, Wallace, Fenton, & Sacktor, 2006) si è concentrato sul mantenimento delle informazioni a lungo termine grazie all'LTP (Stuchlik,

2014). Al fine di dimostrare l'ipotesi secondo cui il meccanismo di mantenimento dell'LTP memorizza le informazioni, è necessario invertire questo meccanismo per verificare se le informazioni a lungo termine immagazzinate vadano perse (Pastalkova et al., 2006). Ling e colleghi (2002) hanno dimostrato che la proteina chinasi M zeta (PKM ζ), una forma costitutivamente attiva di un isoenzima atipico della proteina chinasi C (PKC), è necessaria e sufficiente per il mantenimento dell'LTP. Nello studio di Pastalkova e colleghi (2006) è stato iniettato nell'ippocampo dei ratti che avevano precedentemente appreso il compito di evitare il peptide zeta – inibitore (ZIP). Si è visto che la capacità di ritenzione della memoria risultava selettivamente compromessa da questa microiniezione (Stuchlik, 2014). Un altro risultato ottenuto è che “tale microiniezione non è riuscita ad abolire il nuovo apprendimento nello stesso compito, suggerendo che PKM ζ ha cancellato la precedente traccia di memoria ma non ha bloccato la codifica di nuove informazioni.” (Stuchlik, 2014, p. 2).

L'ippocampo, più nello specifico la zona subgranulare del giro dentato (DG), costituisce uno dei siti della neurogenesi nel cervello adulto (Altman, 1963; Altman & Das, 1965 come citati in Stuchlik, 2014). Si ritiene che “i neuroni appena nati nel giro dentato facilitino l'apprendimento nell'ippocampo separando modelli sovrapposti negli input ippocampali, garantendo così la formazione di rappresentazioni distinte.” (Stuchlik, 2014, p. 3).

Wiskott, Rasch e Kempermann (2006) hanno formulato l'ipotesi che i nuovi neuroni generati dal giro dentato favoriscano l'adattamento a nuovi ambienti, evitando il problema delle interferenze con vecchi ricordi.

Aimone, Deng e Gage (2011), tramite uno studio di modellizzazione, hanno ampliato il ruolo della neurogenesi dell'adulto del DG al fine di migliorare la ‘risoluzione della memoria’: “la cooperazione tra cellule granulari appena nate e ipereccitabili e neuroni più vecchi che codificano scarsamente per caratteristiche salienti aumenta la quantità di dettagli codificati nelle memorie dell'ippocampo.” (Stuchlik, 2014, p. 3).

Vari studi hanno confermato che la neurogenesi dell'ippocampo favorisce la flessibilità comportamentale nei topi (Stuchlik, 2014). Burghardt, Park, Hen e Fenton (2012), usando alcune varianti del compito di evitare del luogo attivo e due metodi separati di ablazione dei neuroni generati in età adulta, hanno esaminato il ruolo della neurogenesi dell'ippocampo nella flessibilità cognitiva. Hanno riscontrato che l'ablazione della neurogenesi ha causato disturbi dell'apprendimento inverso in compiti di evitare del luogo (Burghardt et al., 2012).

Tutti questi esempi conducono alla conclusione che apprendimento, memoria, plasticità sinaptica e neurogenesi siano strettamente correlati tra loro. Gli ultimi due sono considerati la base per particolari aspetti dell'apprendimento e della funzione della memoria: il potenziamento a lungo termine (LTP) si può considerare il responsabile della conservazione della memoria mentre l'inibizione dell'LTP 'cancella' la memoria. L'LTP si verifica anche nel sottoinsieme di sinapsi dell'ippocampo grazie alla codifica di una traccia mnestica. La neurogenesi, invece, sta alla base delle caratteristiche dinamiche e flessibili dei fenomeni di apprendimento e memoria che si verificano in modo preciso e limitato nel tempo (Stuchlik, 2014).

1.3.2 *Recupero dalle lesioni*

Le lesioni cerebrali, come ictus o lesioni cerebrali traumatiche (TBI), causano la rapida morte cellulare, con significativi danni per i tessuti, e l'interruzione di circuiti interni del cervello e delle loro connessioni neuronali implicate in funzioni cognitive e in altre funzioni superiori (Wieloch & Nikolich, 2006).

In caso di ictus, immediatamente dopo ma anche durante, si perdono le funzioni neurologiche associate all'area danneggiata (Wieloch & Nikolich, 2006). Ci sono delle possibilità di recupero della funzionalità che dipendono "dal grado di perdita dei tessuti e dalla conservazione e/o dall'impegno delle reti neurali che fungono da substrati per il ripristino delle funzioni cerebrali perdute." (Wieloch & Nikolich, 2006, p. 258). Il recupero da ictus risulta più evidente nei primi 30 giorni ma prosegue fino ai 6 mesi successivi (Duncan, Lai, & Keighley, 2000 come citati in Wieloch & Nikolich, 2006).

L'ictus non causa solo la morte neuronale, e la conseguente perdita di funzionalità, nel tessuto infartuato ma anche disfunzione cellulare nelle aree circostanti: la parte della penombra sottoperfusa, il tessuto peri – infartuale non ischemico e le aree cerebrali remote collegate all'area del danno tissutale (Wieloch & Nikolich, 2006).

Il recupero della funzione dipende dalla gravità dell'ischemia. Nella zona penombrale, il recupero del tessuto è influenzato dall'entità dello stress causato alle cellule dalle ripetute depolarizzazioni che si susseguono per ore dopo l'ischemia, dall'edema e dall'infiammazione (Wieloch & Nikolich, 2006). I neuroni sopravvissuti alla morte cellulare ma danneggiati dai processi catabolici sono rapidamente riparati (Katsman, Zheng, Spinelli, & Carmichael, 2003) e riprendono la loro funzione metabolica (Wieloch & Nikolich, 2006).

I processi che compensano le funzioni perse privilegiano come siti l'area peri – infartuale non ischemica e il tessuto penombrante riparato, dove vengono rilasciati “fattori che promuovono la crescita, che stimolano i processi anabolici e proteine inibitorie della crescita che ostacolano la crescita assonale.” (Wieloch & Nikolich, 2006, p. 259).

Nonostante la scarsa capacità del cervello e del midollo spinale di riorganizzarsi anatomicamente dopo una lesione, il recupero della funzione in seguito a lesione corticale è associato ad una maggiore crescita assonale nei pressi della lesione (Wieloch & Nikolich, 2006). Dancause, Barbay, Frost, Plautz, Chen, Zoubina, Stowe e Nudo (2005), dai risultati del loro studio sul danneggiamento della corteccia motoria primaria e il rimodellamento della corteccia premotoria ventrale, hanno ricavato che piccole lesioni ischemiche provocano una germogliazione assonale vicino alla lesione ma anche la creazione di nuove connessioni all'interno di un bersaglio distante. Lesioni più grandi, invece, provocano germogliazione assonale cortico – spinale a lunga distanza (Buchli & Schwab, 2005 come citati in Wieloch & Nikolich, 2006).

Anche la genesi cellulare è fortemente stimolata in seguito a ictus nelle aree neurogeniche, compresa l'area subventricolare (SVZ) (Wieloch & Nikolich, 2006). I neuroblasti striatali vengono continuamente generati dalle cellule staminali neurali nella zona subventricolare dei ratti adulti fino a 4 mesi dopo l'ictus, potendo trasformarsi in neuroni adulti in grado di sostituire quelli morti (Thored, Arvidsson, Cacci, Ahlenius, Kallur, Darsalia, Ekdahl, Kokaia, & Lindvall, 2006). Siccome il recupero precoce avviene troppo velocemente perché i neuroni appena nati vengano integrati e collegati correttamente, si ritiene che le cellule progenitrici neuronali, gliali ed endoteliali secernino fattori di crescita per il rimodellamento adattivo dei neuroni sopravvissuti e delle reti neurali (Lu, Jones, Snyder, & Tuszynski, 2003 come citati in Wieloch & Nikolich, 2006).

La Fondazione AIRC per la Ricerca sul Cancro (n.d) definisce l'angiogenesi come il processo di generazione di nuovi vasi sanguigni. Essa è fisiologica nella crescita e nello sviluppo dell'organismo ed è implicata anche nella riparazione dei tessuti (Fondazione AIRC, n.d). In caso di ictus, l'angiogenesi “è prominente e migliora la vascolarizzazione dell'area penombrante sopravvissuta, oltre a stimolare la neurogenesi.” (Busch, Buschmann, Mies, Bode, & Hossmann, 2003 come citati in Wieloch & Nikolich, 2006, p. 3).

I meccanismi di recupero e la riorganizzazione del cervello in seguito a lesioni del sistema nervoso centrale possono essere studiati tramite tecniche non invasive come il *neuroimaging* o

la stimolazione magnetica transcranica (TSM) (Bütefisch, Kleiser, & Seitz, 2006). In seguito a ictus, tramite l'utilizzo della TSM, si è scoperto che l'eccitabilità della corteccia motoria nei pressi della lesione è ridotta mentre la rappresentazione corticale dei muscoli è diminuita (Bütefisch et al., 2006). Tuttavia, “dopo diverse settimane di riabilitazione, le rappresentazioni motorie nell'emisfero lesionato risultano ampliate rispetto alla mappa iniziale post – lesione.” (Carey, Kimberley, Lewis, Auerbach, Dorsey, Rundquist, & Ugurbil, 2002 come citati da Nudo, 2013, p. 7).

2. La riabilitazione neuropsicologica

La neuropsicologia contemporanea è una scienza che ricava concetti, nozioni, metodi e strumenti da altre discipline quali la neurologia, la psicologia cognitivista, la neuroanatomia, la neurofisiologia. Essa cerca di individuare le strutture nervose alla base di specifici processi cognitivi e, tramite lo studio delle patologie, tenta di elaborare dei modelli del rapporto tra comportamento e sistema nervoso (Morabito, 2004). La neuropsicologia ha fornito un contributo importante nel corso della storia della riabilitazione cognitiva (Brewer-Mixon & Munro Cullum, 2013). La riabilitazione permette un graduale ritorno alla normalità, per quanto possibile, in persone che hanno subito lesioni o che presentano malattie (Wilson & Betteridge, 2019). Riabilitazione non è sinonimo di ‘recupero’, intendendo con questo termine un esatto ritorno a come si era prima dell’infortunio o della malattia, ma “un processo interattivo bidirezionale che riguarda il miglioramento dei deficit cognitivi, emotivi, psicosociali e comportamentali causati da un insulto al cervello.” (Wilson & Betteridge, 2019, p. 1).

2.1 Storia della disciplina

Il primo tentativo di cercare nel corpo, più nello specifico nel cervello, una chiave di lettura del comportamento sano e patologico è rappresentato dal Papiro di Edwin Smith, ritrovato dall’egittologo nel 1862, ma esso è probabilmente una copia di un trattato chirurgico egiziano risalente al periodo dell’Antico Regno. L’idea del nesso tra cervello e comportamento fa poi ritorno nella tradizione medica greca (Morabito, 2004). Nonostante le osservazioni di pensatori come Democrito, Platone, Ippocrate e Galeno fossero già sofisticate per l’epoca, esse “erano spesso fuorviate dalle credenze religiose o culturali popolari del loro tempo.” (Brewer-Mixon & Munro Cullum, 2013, p. 1).

Nel Cinquecento, Andrea Vesalio (1514 – 1564) smentisce la dottrina ventricolare di Galeno e produce delle immagini cerebrali più accurate di quelle avute fino a quel momento (Morabito, 2004). L’apice del “nuovo orientamento della ricerca filosofica e neurologica rispetto alla relazione fra anima e sistema nervoso centrale è rappresentato dal pensiero di Cartesio (1596 – 1650).” (Morabito, 2004, p. 14). Nella sua visione meccanicistica del funzionamento del corpo, ogni movimento, postura, comportamento è frutto della disposizione dei nervi che, “come tubi, si innestano sui muscoli e agiscono come un sistema automatico di distribuzione simile a quello dell’acqua nelle fontane.” (Riese, 1958 come citato in Morabito, 2004, p. 14-15).

Nel 1664 Thomas Willis (1621 – 1675) pubblica il *De Cerebri anatome*, il primo testo medico con disegni che descrivono l'anatomia del cervello e dei nervi cranici (Brewer-Mixon & Munro Cullum, 2013).

Nel corso del Settecento, “alla possibilità di localizzare in un unico punto l'unione tra anima e corpo” (Morabito, 2004, p. 20), si oppongono diversi autori tra cui Albrecht von Haller (1708 – 1777) e Georg Prochaska (1749 – 1820). Dunque, agli inizi dell'Ottocento, era possibile distinguere due correnti di pensiero: coloro che tentavano di individuare nel cervello un punto di unione tra anima e corpo e coloro che assumevano che si potessero distinguere diverse funzioni dell'anima, collegate a diverse parti del cervello (Morabito, 2004).

In questo scenario, Franz Joseph Gall (1758 – 1828) matura e diffonde la sua ipotesi, nota come frenologia, sviluppata a partire dall'idea che ci sia una correlazione tra specifiche facoltà innate e aree identificabili del cervello (Morabito, 2004). In virtù di ciò, solo il cervello deve essere indagato per individuare “le condizioni materiali che rendono possibile la manifestazione delle facoltà dell'anima.” (Morabito, 2004, p. 25). L'ipotesi localizzazionistica di Gall, tuttavia, suscita una grande opposizione da parte dell'intero *establishment* neurofisiologico e soccombe. Nonostante le credenze erranee dell'autore, la sua teoria può essere considerata un ‘trampolino di lancio’ per “coloro che in seguito avrebbero descritto con precisione la localizzazione della funzione cerebrale.” (Brewer-Mixon & Munro Cullum, 2013, p. 1).

Jean-Baptiste Bouillaud (1796 – 1881) è un ammiratore dei lavori di Gall e si ispira ad essi per la “sua ricerca di correlazioni precise fra disturbi cerebrali e deficit di natura psicologica e comportamentale.” (Morabito, 2004, p. 34). Egli giunge a localizzare la sede del linguaggio nei lobi anteriori (Morabito, 2004).

Nel 1861, sulla scia di ciò che era stato scoperto da Bouillaud, Paul Pierre Broca (1824 – 1880) scrisse:

Due casi non sono molti se si tratta di risolvere una delle questioni più oscure e controverse della fisiologia del cervello; tuttavia non posso esimermi dal pensare che, in attesa di ulteriori dati, l'integrità della terza circonvoluzione frontale (e forse della seconda) sembra essere indispensabile per l'esercizio della facoltà del linguaggio articolato. (p. 406)

L'autore francese distinse il linguaggio articolato dalla facoltà generale del linguaggio. Questo ebbe come conseguenza il fatto che una lesione della suddetta area poteva “compromettere la produzione del linguaggio articolato pur senza produrre deficit nella sua comprensione.” (Morabito, 2004, p. 39). Sarà Carl Wernicke (1848 – 1904), nel 1874, a scoprire un secondo

centro del linguaggio, collocato nell'area temporale dell'emisfero sinistro e deputato alla comprensione del linguaggio (Morabito, 2004). Traendo ispirazione dalla psicologia associazionistica, Wernicke è convinto che i diversi aspetti della funzione linguistica siano mediati da specifiche aree nell'emisfero sinistro e dalle vie di associazione che le collegano tra di loro (Morabito, 2004). “Questo concetto di localizzazione e interconnessione è diventato un elemento fondamentale della neuropsicologia clinica e della riabilitazione cognitiva.” (Brewer-Mixon & Munro Cullum, 2013, p. 1).

L'associazione tra disturbi del linguaggio e lesioni dell'emisfero sinistro comporta un “vero e proprio sovvertimento delle nostre conoscenze sulla fisiologia del cervello.” (Broca, 1877 come citato in Morabito, 2004, p. 46). Dati sempre più numerosi provenienti dalla clinica supportano “una chiara asimmetria funzionale tra i due emisferi.” (Morabito, 2004, p. 48).

Tra gli anni '60 e i primi anni '70 John Hughlings Jackson (1835 – 1911) sviluppa una teoria dell'epilessia secondo cui “esiste una chiara differenziazione funzionale negli emisferi cerebrali.” (Morabito, 2004, p. 51). Il suo contributo “concorre a ‘preparare il terreno’ per una definitiva accettazione da parte del mondo scientifico del principio della organizzazione cerebrale per specializzazione funzionale.” (Morabito, 2004, p. 50-51).

Fino a questo momento le riflessioni elaborate in merito alla differenziazione funzionale negli emisferi cerebrali si sono basate su osservazioni, correlazioni e deduzioni. Sul finire dell'Ottocento, invece, hanno inizio le prime dimostrazioni sperimentali, come quella dell'eccitabilità della corteccia ad opera di Gustav T. Fritsch (1838 – 1891) e Edward Hitzig (1838 – 1907). I metodi prediletti per l'indagine del funzionamento del sistema nervoso sono la lesione e la stimolazione elettrica di una data struttura neurale: mentre la prima fa scomparire la funzione associata all'area, la seconda ne provoca la manifestazione (Morabito, 2004).

Agli inizi del Novecento, l'asimmetria emisferica viene letta nei termini di una polarità funzionale: “le differenze tra cervello destro e cervello sinistro diventano metafore politiche e ideologiche che in qualche modo si prestano a una legittimazione biologica di discriminazioni di carattere essenzialmente sociale e morale.” (Morabito, 2004, p. 71).

Negli anni '20 del Novecento, con l'affermarsi del paradigma comportamentista, l'oggetto della nuova psicologia scientifica è il comportamento, inteso come insieme di risposte osservabili e registrabili a stimoli. I comportamentisti ritengono che il cervello abbia un ruolo fondamentale nell'elaborazione del comportamento; tuttavia, lo studio delle funzioni nervose non è rilevante per la sua comprensione da parte degli psicologi (Morabito, 2004).

Con Donald O. Hebb (1904 – 1985) la mente e il sistema nervoso rientrano nell'indagine psicologica, superando l'approccio 'riduzionistico' del comportamentismo (Morabito, 2004). Così è definitivamente riconosciuta la necessità di una "fondazione neurofisiologica degli studi sul comportamento e sulla mente." (Morabito, 2004, p. 90). "Vi è una notevole sovrapposizione tra i problemi della psicologia e quelli della neurofisiologia, di qui la possibilità (o necessità) di un aiuto reciproco." (Hebb, 1949, p. 12).

Al termine della Seconda guerra mondiale, di fronte all'elevato numero di soldati e civili feriti, viene riportato al centro dell'attenzione lo studio del rapporto tra cervello e comportamento, al fine di comprendere i meccanismi più profondi delle patologie (Morabito, 2004).

Tra gli anni '50 e '60 del XX secolo rinasce l'interesse verso la specializzazione emisferica e la localizzazione delle funzioni cerebrali. Tra gli autori di questo periodo spicca Aleksandr R. Lurija (1902 – 1977) che era intenzionato a superare "la dicotomia tra localizzazione stretta (formulata da quei neurologi che utilizzavano un metodo anatomico – clinico basato su un approccio associazionistico) e una concezione unitaria della mente, di matrice più psicologica." (Galloni, 2013, p. 165). Propone, in opposizione alla precedente concezione statica di localizzazione spaziale delle funzioni cognitive, "un modo nuovo di intendere la localizzazione in chiave dinamica e temporale." (Morabito, 2004, p. 111).

Cercando di respingere l'idea che la facoltà del linguaggio fosse localizzata in determinati 'centri' corticali (Galloni, 2013), elabora il concetto di 'sistema funzionale' (Morabito, 2004):

Il cervello, organo al tempo stesso fortemente differenziato e altamente integrato, funziona in maniera dinamica e realizza processi in base ai quali alle funzioni cognitive non corrispondono funzioni cerebrali chiaramente localizzabili in aree circoscritte della corteccia bensì complessi sistemi funzionali che si articolano in aree diverse ciascuna coinvolta nell'assolvimento di un compito specifico per l'elaborazione complessiva di una funzione altrettanto specifica. (p. 112)

Lo sviluppo di questa 'nuova' neuropsicologia legata alla neurolinguistica, disciplina che studia la rappresentazione del linguaggio e delle lingue nel cervello, ha prodotto da un lato il recupero dell'ipotesi localizzazionistica, dall'altro la convinzione che è solo possibile riconoscere la sede funzionale delle funzioni psichiche, non quella anatomica. Parallelamente si assiste alla crisi del paradigma comportamentista dovuta all'affermarsi di un nuovo paradigma di tipo computazionale, sviluppato in un ambito di ricerca non psicologico (Morabito, 2004). "In effetti, l'approccio più importante nello studio del funzionamento della mente in quegli anni

nacque dalla matematica e dall'ingegneria elettronica, ed ebbe poco o nulla a che vedere con la psicologia e i suoi problemi.” (Leahey, 1982 come citato in Morabito, 2004, p. 119).

Le teorie e i modelli della neuropsicologia, definita come “la disciplina che tratta le funzioni mentali superiori nei loro rapporti con le strutture cerebrali” (Hécaen, 1972 come citato in Morabito, 2004, p. 95), sono impiegati da oltre 40 anni nell'ambito della riabilitazione neuropsicologica (Wilson & Gracey, 2009).

La riabilitazione moderna, come da noi intesa, ha inizio con la Prima guerra mondiale, durante la quale il numero di soldati sopravvissuti a ferite d'arma da fuoco alla testa aumentò grazie ai miglioramenti nelle tecniche mediche e nella progettazione dei caschi (Wilson, 2017). Una figura di rilievo di questo periodo è rappresentata dal neurologo e psichiatra tedesco Kurt Goldstein (1878 – 1965) che curò soldati al fronte e dalla fine del conflitto guidò il *Frankfurt Institute for Research into the Consequences of Brain Injuries* (Pow & Stahnisch, 2014). Anche altri come Walter Poppelreuter (1886 – 1939) e Harvey Cushing (1869 – 1939) lavorarono con soldati cerebralmente feriti (Wilson, 2017).

Con lo scoppio della Seconda guerra mondiale ci fu ulteriore necessità di centri specializzati nella cura di feriti d'arma da fuoco alla testa. Mentre in caso di difficoltà motorie veniva praticata una blanda fisioterapia, i soggetti con significativi deficit cognitivi o comportamentali venivano internati in istituti psichiatrici (Wilson, 2017). In Europa, figure come Aleksandr Lurija e Oliver Zangwill (1913 – 1987) hanno introdotto approcci innovativi alla riabilitazione cognitiva (Wilson, 2017).

Sarà un altro conflitto, la guerra dello Yom Kippur del 1973, a influenzare i moderni progressi nella riabilitazione delle lesioni cerebrali, portando all'istituzione di programmi olistici e comunità terapeutiche (Wilson, 2017).

2.2 Approcci terapeutici della riabilitazione neuropsicologica

2.2.1 Definizione degli obiettivi

Il processo di definizione degli obiettivi è il modo più efficace per pianificare, dirigere e misurare il successo della riabilitazione (Wilson, Evans & Gracey, 2009). La definizione degli obiettivi, nota anche come ‘pianificazione degli obiettivi’, è un elemento importante della maggior parte dei programmi di riabilitazione neuropsicologica (Evans & Krasny-Pacini, 2017). Per definizione degli obiettivi si intende il “processo attraverso il quale vengono stabiliti gli obiettivi da raggiungere durante un programma riabilitativo.” (Evans & Krasny-Pacini,

2017, p. 49). La definizione degli obiettivi non viene utilizzata esclusivamente in ambito riabilitativo (Wilson et al., 2009). Locke e Latham (2002) hanno riassunto i risultati di 35 anni di ricerche e revisioni meta – analitiche su come la definizione di obiettivi possa essere applicata in diversi settori, come il commercio, l’istruzione e lo sport.

Ci sono varie ragioni per cui può essere utile fissare degli obiettivi: così che il paziente, i suoi familiari, l’*équipe* riabilitativa siano a conoscenza dello scopo ultimo dell’intervento riabilitativo, in modo da valutare, alla fine, se tutti hanno ottenuto ciò che volevano (Evans & Krasny-Pacini, 2017); migliora la produttività e le prestazioni (Locke & Latham, 2002); motiva le persone, “portando a un maggior impegno e realizzazione, e quindi ad un aumento del benessere.” (Evans & Krasny-Pacini, 2017, p. 50).

La riabilitazione non è un processo unidirezionale ma dinamico e interattivo in cui è prevista la collaborazione tra professionista, ‘cliente’ e familiari per ottenere i risultati desiderati. Dunque, la funzione motivante della definizione degli obiettivi è rivolta sia al paziente che al *team* riabilitativo (Evans & Krasny-Pacini, 2017).

Houts e Scott nel 1975 e McMillan e Sparkes nel 1999 hanno suggerito alcuni principi fondamentali dell’approccio di pianificazione degli obiettivi (Wilson et al., 2009). Più recente (2011) e di seguito descritto è il quadro pratico di definizione degli obiettivi e pianificazione dell’azione (G – AP) proposto da Scobbie, Dixon e Wyke (Evans & Krasny-Pacini, 2017).

La prima fase è quella di negoziazione degli obiettivi: essi devono essere ragionevoli e incentrati sul cliente che, per tale motivo, deve essere coinvolto nella loro definizione (Wilson, Evans & Gracey, 2009). Dal momento che la definizione degli obiettivi viene utilizzata per motivare il paziente, risulta ovvio che “gli obiettivi fissati devono essere quanto più rilevanti e significativi possibile per il cliente.” (Evans & Krasny-Pacini, 2017, p. 51). Tramite uno studio condotto su pazienti reclutati da un’unità di riabilitazione neurologica ospedaliera si è dimostrato che “fornire agli individui che soffrono di patologie neurologiche a lungo termine una struttura che consentisse loro di definire e articolare chiaramente i propri obiettivi ha portato ad una maggiore autonomia percepita e ad una maggiore rilevanza percepita degli obiettivi.” (Holliday, Cano, Freeman, & Playford, 2007, p. 579). In altri studi è stato dimostrato che il coinvolgimento dei pazienti nella definizione degli obiettivi ha portato a un maggior raggiungimento degli stessi (Evans & Krasny-Pacini, 2017).

Nel caso di persone impossibilitate a partecipare alla negoziazione degli obiettivi (persone in coma, minimamente coscienti o con gravi lesioni cerebrali), essi verranno stabiliti dal *team* in

collaborazione con la famiglia del paziente, avendo come intento fissare degli obiettivi “considerati nel migliore interesse del cliente e, per quanto possibile, coerenti con i suoi valori.” (Evans & Krasny-Pacini, 2017, p. 52).

Una volta identificati gli obiettivi personalmente rilevanti, occorre svilupparli secondo l’acronimo SMART (Evans & Krasny-Pacini, 2017). Sebbene non sia chiaro quando questo acronimo sia stato inventato, le prime pubblicazioni in cui è contenuto risalgono al 1981 (Wade, 2009). Esso si riferisce a obiettivi specifici, misurabili, realizzabili, rilevanti/realistici e con un orizzonte temporale (Wade, 2009).

Gli obiettivi a lungo termine individuati, per comodità, possono essere scomposti in una serie di piccoli obiettivi a breve termine (Evans & Krasny-Pacini, 2017). Latham e Seijts (1999), tramite uno studio condotto su persone a cui era stato chiesto di fingere che fossero dipendenti di un reparto di una piccola impresa manifatturiera che produceva giocattoli per bambini, hanno dimostrato che una combinazione di obiettivi a lungo e breve termine aveva un effetto positivo significativo sulle prestazioni dei partecipanti.

Un approccio alla definizione degli obiettivi è il *Goal Attainment Scaling* (GAS) (Evans & Krasny-Pacini, 2017). Esso “è un metodo di misurazione introdotto nel 1968 da Kiresuk e Sherman per valutare i programmi sanitari.” (Wilson et al., 2009, p. 41). Può essere utilizzato nella riabilitazione (Turner-Stokes, 2009) e specificamente nella riabilitazione delle lesioni cerebrali (Grant & Ponsford, 2014). Il GAS prevede la definizione di un obiettivo riabilitativo e quindi la definizione di livelli di risultati prestazionali che riflettano sia prestazioni migliori del previsto che prestazioni peggiori del previsto (Evans & Krasny-Pacini, 2017, p. 53). In genere sono definiti cinque livelli di prestazione, a ciascuno dei quali viene assegnato un punteggio (Krasny-Pacini et al., 2016 come citati in Evans & Krasny-Pacini, 2017):

-2 è il livello iniziale pre – trattamento (*baseline*), -1 rappresenta la progressione verso l’obiettivo senza raggiungimento dell’obiettivo, 0 è il livello atteso dopo l’intervento, +1 rappresenta un risultato migliore del previsto e +2 è il migliore possibile risultato che ci si poteva aspettare per questo obiettivo. (p. 53)

Dopo aver fissato gli obiettivi, la fase successiva è rappresentata dalla pianificazione dell’azione o dalla specificazione dei piani d’azione, che precisano cosa faranno i professionisti del *team* di riabilitazione, cosa farà il cliente e quando (Evans & Krasny-Pacini, 2017). La squadra di riabilitazione deve avere ben chiari quali sono gli aspetti dei piani d’azione che potrebbero rappresentare un ostacolo in termini di implementazione. Un potenziale

impedimento è rappresentato dai deficit di memoria, frequenti in pazienti che si sottopongono a riabilitazione neuropsicologica (Evans & Krasny-Pacini, 2017). Per aiutare le persone a ricordare i loro obiettivi sono state proposte alcune strategie, tra cui l'invio di SMS di promemoria sui loro *smartphone* (Culley & Evans, 2010).

L'ultima fase del quadro G – AP è quella di valutazione delle prestazioni in relazione al raggiungimento degli obiettivi (Evans & Krasny-Pacini, 2017). “Affinché gli obiettivi siano efficaci, le persone hanno bisogno di un feedback riepilogativo che rivela i progressi rispetto ai loro obiettivi.” (Locke & Latham, 2002, p. 708). Per la valutazione complessiva dei risultati raggiunti alcuni professionisti registrano solamente se l'obiettivo è stato raggiunto oppure no; altri preferiscono aggiungere la categoria ‘parzialmente raggiunto’ per indicare obiettivi che sono stati raggiunti in parte; altri ancora ricorrono all'uso di scale di raggiungimento degli obiettivi che rappresentano un mezzo quantitativo per stabilire il livello di raggiungimento degli obiettivi (Evans & Krasny-Pacini, 2017).

La definizione degli obiettivi costituisce dunque una parte essenziale della riabilitazione neuropsicologica. Se viene eseguita correttamente dovrebbe non solo determinare l'esito sperato della riabilitazione ma anche migliorare il raggiungimento degli obiettivi (Evans & Krasny-Pacini, 2017).

2.2.2 *Approccio olistico*

Nella riabilitazione cognitiva è presente un approccio che ha considerato più da vicino la persona nella sua globalità e non come somma di singole funzioni: quello olistico (Ben-Yishai, 2000 come citato in Vestri, Paparella, Peruch, Guerra, Frare, & Marchi, 2008). La riabilitazione olistica in caso di lesione cerebrale acquisita (ABI) prende in considerazione “l'impatto del danno cognitivo sull'intero funzionamento della persona.” (Vestri et al., 2008, p. 1). Pertanto, può risultare vantaggioso progettare la riabilitazione tenendo conto di una valutazione approfondita e “olistica dei punti di forza e dei limiti della persona, nonché dell'ambiente fisico e sociale in cui vive.” (Malec, 2017, p. 36).

“L'approccio olistico riconosce che non ha senso separare le conseguenze cognitive, emotive e sociali della lesione cerebrale poiché il modo in cui ci sentiamo e pensiamo influenza il modo in cui ci comportiamo.” (Wilson, Gracey, Malley, Bateman & Evans, 2009, p. 47). Tra gli obiettivi dell'approccio ci sono aumentare la consapevolezza e l'accettazione delle conseguenze dell'infortunio, creare strategie o capacità compensative per ridurre i problemi

cognitivi, emotivi e comunicativi e applicare queste strategie in contesti funzionalmente rilevanti per raggiungere obiettivi personali (Wilson, 2017).

La maggior parte delle persone che ricorrono alla riabilitazione neuropsicologica hanno come obiettivo ultimo un soddisfacente ritorno alla vita familiare e comunitaria. Una valutazione globale permette di individuare tutte le risorse personali e ambientali che potrebbero aiutare e gli ostacoli che potrebbero impedire di raggiungere questo obiettivo (Malec, 2017).

Tra le componenti fondamentali di una valutazione globale c'è sicuramente la storia del paziente prima dell'infortunio. Essere a conoscenza di condizioni mediche preesistenti, in particolare quelle di natura cronica, è essenziale per la pianificazione e la negoziazione degli obiettivi della riabilitazione (Malec, 2017). Anche la conoscenza del funzionamento familiare pre – infortunio e del rapporto del paziente con i suoi parenti può aiutare a capire se coinvolgere o no le famiglie nel processo di riabilitazione: se i membri sono solidali e coinvolti possono rappresentare una risorsa molto importante; per contro, una famiglia disfunzionale può essere solo di ostacolo (Malec, 2017).

Possedere informazioni sulla gravità della lesione può restituire “indicazioni sull'entità e sulla persistenza delle condizioni invalidanti che potrebbero derivare dalla lesione.” (Malec, 2017, p. 38). Le disabilità possono derivare dall'ABI, da infortuni associati o da una reazione psicologica al trauma: “depressione, dolore, disturbi del sonno e affaticamento sono comuni tra le persone con ABI.” (Bushnik, Englander & Wright, 2008 come citati in Malec, 2017, p. 38).

Per il trattamento di limitazioni fisiche conseguenti alla lesione cerebrale potrebbe risultare necessaria una valutazione da parte di specialisti quali fisioterapisti, terapisti occupazionali, optometristi (Malec, 2017).

Una lesione cerebrale acquisita può anche compromettere le capacità cognitive. Per tale motivo si ricorre a una valutazione neuropsicometrica che “descriverà il profilo dei punti di forza e di debolezza nell'intelligenza complessiva, nell'attenzione, nella memoria, nel linguaggio e nelle abilità visuospatiali, nonché nelle abilità cognitive esecutive e di ordine superiore.” (Malec, 2017, p. 38). Quando viene richiesta per pianificare la riabilitazione, la valutazione neuropsicometrica si concentra soprattutto sulla comprensione dei tipi e del grado di deterioramento cognitivo in seguito a un ABI diagnosticato (Malec, 2017).

Stati emotivi come ansia, depressione e irritabilità, frequenti dopo un ABI, contribuiscono alla disabilità generale e interferiscono con la riabilitazione. Ai disturbi emotivi si associano

solitamente anche quelli comportamentali, dovuti alla compromissione delle funzioni cognitive esecutive (Malec, 2017).

Gli ostacoli più rilevanti per un ottimale reinserimento nella vita familiare e comunitaria di una persona che ha subito una lesione cerebrale sono rappresentati dalla compromissione delle abilità comunicative pragmatiche, del riconoscimento degli affetti e dell'empatia (Neumann, Zupan, Malec & Hammond, 2014 come citati in Malec, 2017).

L'ultimo elemento da considerare per una valutazione riabilitativa olistica è il grado di coinvolgimento attuale e desiderato del paziente nelle attività della vita familiare e comunitaria. Le iniziali aspettative dei pazienti in merito alla partecipazione alla comunità potrebbero risultare irrealistiche; tuttavia, attraverso la riabilitazione, è possibile sviluppare autoconsapevolezza e porsi obiettivi più concreti (Malec, 2017).

Anche nella pianificazione del rientro nella comunità è necessario individuare gli ostacoli e i supporti a questo obiettivo lungo tutto il corso del processo di riabilitazione (Malec, 2017).

Nel 1996 è stato inaugurato nel Regno Unito l'*Oliver Zangwill Centre* (OZC) per la riabilitazione neuropsicologica, ispirato proprio ai programmi olistici americani sviluppati da Yehuda Ben-Yishay e George Prigatano (Wilson et al., 2009). Il centro si pone come obiettivo quello di fornire una riabilitazione di alta qualità in persone con lesioni cerebrali non progressive, al fine di “promuovere il massimo livello di funzionamento autonomo sia in casa che nella comunità e nel lavoro produttivo.” (Wilson et al., 2009, p. 48).

Utilizzando i modelli olistici esistenti, i modelli di definizione degli obiettivi, i modelli educativi, i modelli di performance organizzativa e di processo di gruppo, nonché i recenti studi sulla riabilitazione e sul cambiamento di identità, è stato sviluppato un modello ‘a forma di Y’ (Fig. 1) (Wilson et al., 2009) per aiutare a progettare interventi interdisciplinari complessi e a tenere traccia dei progressi del paziente (Gracey, Evans & Malley, 2009).

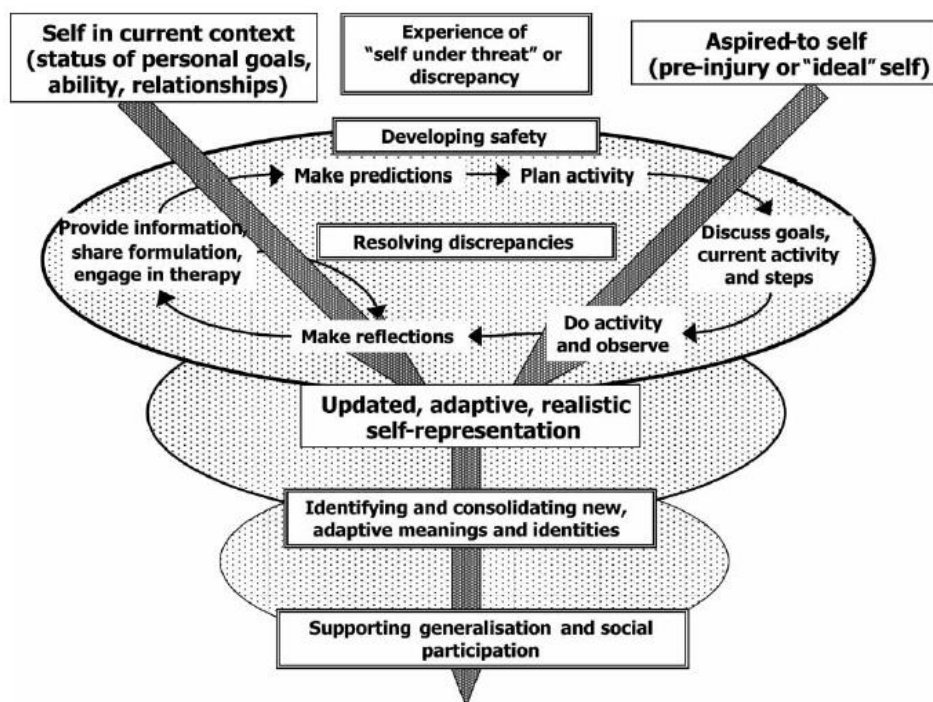


Fig. 1. *Il modello di processo riabilitativo 'a forma di Y'* (Gracey, Evans & Malley, 2009, p. 871).

Il punto di partenza di tale modello è rappresentato dalla consapevolezza che esiste una discrepanza tra le rappresentazioni di sé prima dell'infortunio (obiettivi, valori, abilità, aspirazioni) e quelle nel contesto attuale, nella realtà post – infortunio (Wilson et al., 2009). Le discrepanze possono anche essere di natura sociale, per esempio paura dello stigma sociale con conseguente ritiro dai gruppi e graduale disinvestimento nelle relazioni, oppure di natura interpersonale, per esempio disaccordo tra il paziente e un familiare in merito alle difficoltà o ai bisogni (Gracey et al., 2009).

Il suddetto modello di riabilitazione prevede che il processo di adattamento e reinserimento nella società dopo una lesione cerebrale passi attraverso l'acquisizione di consapevolezza, la comprensione e la risoluzione di tali discrepanze, come rappresentato dalle linee convergenti della 'V' nella parte superiore della 'Y' (Gracey et al., 2009).

Le discrepanze possono essere affrontate tramite un processo di apprendimento guidato, raffigurato al centro della 'Y', influenzato da modelli cognitivi, modelli di sviluppo psicologico e crescita e dall'uso di esperimenti comportamentali nella terapia cognitivo – comportamentale (CBT) (Wilson et al., 2009).

“Quando i lati ‘discrepanti’ della parte superiore della ‘Y’ si uniscono, i clienti iniziano a integrare la nuova realtà della vita post – infortunio con le rappresentazioni pre – infortunio di sé stessi, degli altri e del mondo.” (Wilson et al., 2009, p. 51).

Una volta che le discrepanze sono state risolte, almeno parzialmente, i pazienti vengono supportati nel consolidamento di un senso di sé post – infortunio più ‘integrato’ “attraverso un processo di crescita e sviluppo psicologico, come rappresentato nel ‘tronco’ verticale della ‘Y’” (Gracey et al., 2009, p. 871). In questa fase si cercano di individuare e sviluppare aspetti di continuità con il sé prima dell’infortunio, di identificare significati nuovi, adattivi e rilevanti per il paziente in questione e di consolidarli tramite attività in contesti significativi (Gracey et al., 2009).

3. Strategie terapeutiche per un miglioramento della plasticità neuronale

Sebbene sia più evidente durante lo sviluppo, la dinamicità delle connessioni neurali rimane anche nel cervello adulto, in misura minore. Questa plasticità, oltre a essere fondamentale per processi cognitivi quali l'apprendimento e la memoria, costituisce la base degli interventi rieducativi in pazienti con lesioni cerebrali (Di Pellegrino, 2012). In seguito a una lesione cerebrale, "le conseguenze comportamentali più comuni sono l'apprendimento e lo sviluppo di strategie compensatorie, necessarie per svolgere le diverse attività quotidiane nonostante i deficit funzionali." (Di Pellegrino, 2012, p. 22). Benché questi meccanismi compensatori spontanei contribuiscano al recupero funzionale del paziente, la grande quantità di studi sperimentali condotti sia sull'uomo che sugli animali ha dimostrato che anche gli interventi riabilitativi specifici possono indurre dei cambiamenti plastici nel cervello. Grazie a un intervento di riabilitazione, si stimolano i neuroni dei circuiti neurali sopravvissuti alla lesione, prevenendo la perdita delle loro capacità funzionali rimaste (Di Pellegrino, 2012).

3.1 Miglioramento della plasticità neuronale in pazienti con ictus

Dopo un ictus, si assiste a una perdita delle funzioni neurologiche causata dalla morte cellulare nel tessuto infartuato, dalla disfunzione cellulare nelle aree circostanti e dalla compromissione delle aree cerebrali remote collegate alla regione del danno tissutale (Pekna, Pekny, & Nilsson, 2012). Il cervello, e più nello specifico la corteccia cerebrale, è in grado di modificare la struttura e la funzione dei neuroni, nonché di riorganizzare le connessioni neurali come risposta a input e output. Per tale motivo, un certo recupero funzionale si verifica già spontaneamente dopo l'ictus (Pekna et al., 2012).

Le evidenze raccolte nei vent'anni trascorsi, unite alle più recenti scoperte sul recupero dall'ictus, hanno dimostrato la possibilità di amplificare gli effetti della neuroriabilitazione tramite un uso combinato di manipolazioni comportamentali e terapie adiuvanti, con l'obiettivo di stimolare la plasticità neuronale endogena (Pekna et al., 2012). A tempi più attuali, invece, risale l'individuazione di alcuni approcci farmacologici per il recupero della funzione in seguito a ictus, sempre attraverso la stimolazione della plasticità neuronale (Pekna et al., 2012).

3.1.1 Manipolazioni comportamentali e terapie adiuvanti

Diversi studi condotti su animali, mettendo a confronto condizioni abitative standard e arricchite, hanno portato a riconoscere l'importanza dell'interazione gene – ambiente nei disturbi del sistema nervoso centrale e in altre forme di lesione cerebrale (Nithianantharajah &

Hannan, 2006). Per quanto riguarda gli esseri umani, si stanno sperimentando metodi basati sull'integrazione multisensoriale di processi cognitivi, motori e percettivi, come l'osservazione dell'azione, l'allenamento mentale e la realtà virtuale (Johansson, 2011).

La terapia dell'osservazione dell'azione, basandosi sul sistema dei neuroni specchio, prevede che osservare delle azioni attivi le stesse aree corticali motorie implicate nell'esecuzione delle medesime (Ertelt, Small, Solodkin, Dettmers, McNamara, Binkofski, & Buccino, 2007). Tramite uno studio sperimentale condotto su otto pazienti che avevano subito un ictus con conseguente deficit motorio dell'arto superiore è stato dimostrato che l'osservazione dell'azione per un periodo di quattro settimane ha avuto come esito un significativo miglioramento delle funzioni motorie rispetto al gruppo di controllo e questo miglioramento risultava ancora presente dopo un follow – up a otto settimane di distanza (Ertelt et al., 2007).

Nella pratica mentale, l'esecuzione a mente di movimenti attiva le medesime aree neurali e muscolari coinvolte nella pratica fisica delle stesse abilità (Decety, 1996 come citato in Page, Levine, & Leonard, 2007). I dati pilota dello studio di Page, Levine e Leonard (2007) dimostrano come l'inclusione della pratica mentale nella terapia motoria permetta di ottenere migliori risultati rispetto alla terapia motoria tradizionale in casi di ictus subacuto e cronico.

In merito alla realtà virtuale (VR) nella riabilitazione dell'ictus, gli studi presenti sono spesso sottodimensionati e privi di controlli (Carter, Connor, & Dromerick, 2010). Essa ha il vantaggio di creare “ambienti tridimensionali multimodali, interattivi e realistici con un elevato livello di controllo degli input sensoriali per soddisfare le esigenze di ciascun utente.” (Pekna et al., 2012, p. 2821). Alcuni studi (da Silva Cameirão, Bermúdez i Badia, Duarte, & Verschure, 2011; Saposnik, Teasell, Mamdani, Hall, McIlroy, Cheung, Thorpe, Cohen, & Bayley, 2010) hanno dimostrato come le tecnologie di gioco quali Nintendo Wii o *Rehabilitation Gaming System* (RGS) siano utili per promuovere il recupero funzionale motorio in pazienti colpiti da ictus.

Anche l'ascolto di musica selezionata sembra essere associato a un miglior recupero cognitivo e dell'umore in soggetti dopo un ictus (Särkämö, Tervaniemi, Laitinen, Forsblom, Soimila, Mikkonen, Autti, Silvennoinen, Erkkilä, Laine, Peretz, & Hietanen, 2008). Särkämö e colleghi (2010) hanno anche osservato che l'ascolto di musica o parlato in seguito a un ictus può provocare modificazioni plastiche a lungo termine nell'elaborazione sensoriale precoce, facilitando il recupero delle funzioni cognitive superiori.

La stimolazione magnetica transcranica non invasiva sembra essere un approccio promettente in aggiunta alle terapie fisiche tradizionali (Bolognini, Pascual-Leone, & Fregni, 2009). La

stimolazione magnetica transcranica (TMS) e la stimolazione elettrica a corrente continua (tDCS), nonostante le differenze nei meccanismi d'azione, sarebbero in grado di produrre effetti a lungo termine sull'eccitabilità corticale che coinvolgono i meccanismi di plasticità neuronale, supportando il recupero motorio e cognitivo in seguito a ictus (Bolognini et al., 2009).

3.1.2 *Modulatori farmacologici della plasticità neuronale*

Fin dagli anni '40 sono stati condotti esperimenti in laboratorio che hanno testimoniato un miglioramento dei risultati funzionali dopo una lesione cerebrale in seguito alla somministrazione di d – anfetamina (Goldstein, 2009). “Diversi studi clinici in doppio cieco controllati con placebo hanno valutato gli effetti dell'anfetamina sul recupero motorio post – ictus negli esseri umani.” (Goldstein, 2009, p. S133). Uno dei primi studi svolti (Walker-Batson, Smith, Curtis, Unwin, & Greenlee, 1995) ha dimostrato come una combinazione di anfetamina e fisioterapia potrebbe influenzare positivamente le prestazioni motorie post – ictus, almeno nel breve termine. Non sono mancati, tuttavia, studi che hanno smentito la suddetta conclusione (Goldstein, Lennihan, Rabadi, Good, Reding, Dromerick, Samsa, & Pura, 2018; Sonde, Nordström, Nilsson, Lökk, & Viitanen, 2001; Treig, Werner, Sachse, & Hesse, 2003). Data la discordanza di risultati, una meta – analisi ha concluso che “non vi è alcuna indicazione per l'uso routinario delle anfetamine per migliorare il recupero dopo l'ictus, ma sono giustificate ulteriori ricerche in quest'area considerando il possibile effetto positivo sul recupero motorio.” (Martinsson, Hårdemark, & Eksborg, 2007, p. 2401).

Uno studio si è posto come obiettivo accertarsi se la levodopa, un precursore della dopamina, potesse incrementare l'efficacia della fisioterapia in pazienti emiplegici in seguito a ictus. I risultati sono stati positivi, con un miglioramento del recupero motorio in questa tipologia di pazienti (Scheidtmann, Fries, Müller, & Koenig, 2001). In un altro studio condotto su ratti maschi (Ruscher, Kuric, & Wieloch, 2012) è stato dimostrato che non solo il trattamento con levodopa migliora il recupero della funzione neurologica persa dopo un ictus ma anche che gli astrociti nella area peri – infartuale possono contribuire ai meccanismi di recupero potenziati dalla dopamina.

Un altro studio ha permesso di individuare un recettore e un suo agonista coinvolti nella stimolazione della plasticità neuronale e nel recupero della funzione sensomotoria persa in seguito a occlusione permanente o transitoria dell'arteria cerebrale media in ratti maschi (Ruscher, Shamloo, Rickhag, Ladunga, Soriano, Gisselsson, Toresson, Ruslim-Litrus, Oksenberg, Urfer, Johansson, Nikolich, & Wieloch, 2011). Due giorni dopo essere stati

sottoposti a ictus sperimentale, i topi sono stati collocati in delle gabbie arricchite per 12 giorni. Si è osservato un miglior recupero delle funzioni neurologiche rispetto ai ratti alloggiati in gabbie standard e un aumento dei livelli del recettore sigma – 1. Per valutare effettivamente se l’attivazione del recettore sigma – 1 sia correlata a un miglior recupero funzionale dopo ictus sperimentale, hanno studiato gli effetti del trattamento con un agonista selettivo del suddetto recettore: SA4503. Si è concluso che il trattamento con questo agonista “migliora la funzione sensomotoria nei modelli di ictus sperimentale senza influenzare la dimensione dell’infarto.” (Ruscher et al., 2011, p. 737). Un’ulteriore conclusione è che l’attivazione del recettore sigma – 1 promuove l’integrazione delle proteine associate alla plasticità neuronale nei *rafts* di membrana nella zona peri – infartuale.

In uno studio in doppio – cieco, controllato con placebo, si è provato a indagare il ruolo della fluoxetina, appartenente alla classe degli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina, nel recupero motorio di pazienti dopo un ictus ischemico (Chollet, Tardy, Albuher, Thalamas, Berard, Lamy, Bejot, Deltour, Jaillard, Niclot, Guillon, Moulin, Marque, Pariente, Arnaud, & Loubinoux, 2011). La precoce prescrizione di fluoxetina, combinata con la fisioterapia, ha causato un miglioramento motorio dopo tre mesi in pazienti che avevano subito ictus ischemico con conseguenti deficit motori da moderati a gravi (Chollet et al., 2011).

Un candidato ideale per il trattamento dell’ictus sembra essere l’inosina, un nucleoside purinico presente in natura, che stimola la crescita e l’estensione degli assoni nel lato del cervello non danneggiato verso le zone denervate del mesencefalo e del midollo (Chen, Goldberg, Kolb, Lanser, & Benowitz, 2002; Zai, Ferrari, Dice, Subbaiah, Havton, Coppola, Geschwind, Irwin, Huebner, Strittmatter, & Benowitz, 2011).

Anche gli anticorpi anti – Nogo – A potrebbero essere utilizzati come approccio terapeutico per la riabilitazione dell’ictus ischemico (Wiessner, Bareyre, Allegrini, Mir, Frentzel, Zurini, Schnell, Oertle, & Schwab, 2003). Nogo – A è una proteina associata alla mielina che impedisce la crescita dei neuriti, limitando dunque la plasticità e le possibilità di recupero a seguito di una lesione del sistema nervoso centrale (Pekna et al., 2012). Essendo già noti i vantaggi dell’inoculazione degli anticorpi anti – Nogo – A per via intracerebroventricolare, si è provato a testare un’altra via più accessibile: la via intratecale, dimostrandone l’altrettanta efficacia nel recupero delle funzioni perse (Tsai, Markus, Andrews, Cheatwood, Emerick, Mir, Schwab, & Kartje, 2007).

Gli inibitori della fosfodiesterasi 5, tra cui il sildenafil e il tadalafil, migliorano il recupero funzionale neurologico se somministrati oralmente o per via sottocutanea in seguito a ictus. Questo potrebbe essere dovuto ad un aumento dei livelli cerebrali di cGMP (guanosina monofosfato ciclico) e a un miglioramento dell'angiogenesi e della sinaptogenesi (Zhang, Zhang, Wang, Zhang, Zhang, Meng, & Chopp, 2005; Zhang, Zhang, Zhang, Cui, LaPointe, Silver, & Chopp, 2006).

Alcune proteine appartenenti alla famiglia dei fattori di crescita sono associate a un miglioramento della plasticità neuronale e al recupero della funzione dopo l'ictus (Pekna et al., 2012). Ne è un esempio l'eritropoietina (EPO), utilizzata nel trattamento dell'anemia, ma risultata efficace anche quando somministrata subito dopo un ictus ischemico, pur mantenendo la sua efficacia fino a 24 ore dopo l'ischemia. Questo porta a concludere che non agisce solo come fattore neuroprotettivo ma può anche supportare la rigenerazione (Jerndal, Forsberg, Sena, Macleod, O'Collins, Linden, Nilsson, & Howells, 2010). "Promuove il recupero della funzionalità neurologica [...] mediante meccanismi che coinvolgono il rimodellamento del tessuto perilesionale e la promozione della plasticità del tratto piramidale controlaterale." (Reitmeir, Kilic, Kilic, Bacigaluppi, ElAli, Salani, Pluchino, Gassmann, & Hermann, 2011, p. 94).

Infine, il trapianto di cellule può rappresentare una valida alternativa terapeutica per il trattamento dell'ictus (Pekna et al., 2012). Uno studio condotto su dei roditori ha verificato l'efficacia della somministrazione endovenosa di cellule derivate dal tessuto ombelicale dell'uomo (Zhang, Li, Zhang, Chopp, Gosiewska, & Hong, 2011). Confrontando i risultati con quelli del gruppo di controllo, a cui era stata iniettata della soluzione salina, si sono osservati cambiamenti statisticamente significativi. Inoltre, "il trattamento con cellule derivate dal tessuto ombelicale umano ha migliorato la proliferazione cellulare nella zona subventricolare, la sinaptogenesi e la densità dei vasi e ha ridotto la morte cellulare apoptotica nell'area del confine ischemico." (Zhang et al., 2011, p. 1441).

3.2 Miglioramento della plasticità neuronale in pazienti con Alzheimer

Durante l'età senile si assiste a una drastica riduzione della sinaptogenesi, della proliferazione assonica e della riorganizzazione di mappe corticali (Di Pellegrino, 2012). Queste alterazioni dei meccanismi di plasticità neurale nell'invecchiamento normale "si traducono in alterata connettività e diffusa atrofia sinaptica e neuronale, particolarmente nelle regioni cerebrali prefrontali." (Di Pellegrino, 2012, p. 26). Le principali conseguenze sono un rallentamento

cognitivo e motorio. Il verificarsi di tali eventi non implica che il cervello dell'anziano non sia più in grado di rispondere alle esperienze, solo che i cambiamenti potrebbero essere meno profondi o veloci rispetto a un cervello giovane (Di Pellegrino, 2012). “Il fallimento dei meccanismi di plasticità neurale potrebbe accelerare il transito dal normale invecchiamento alla neurodegenerazione.” (Wyss-Coray, 2016 come citato in Mercerón-Martínez, Ibaceta-González, Salazar, Almaguer-Meliana, Bergado-Rosadoc, & Palacios, 2021, p. 2). L'Alzheimer rientra tra le malattie neurodegenerative più diffuse e causa un progressivo processo neurodegenerativo, con conseguente perdita di apprendimento e memoria (Mercerón-Martínez et al., 2021).

Ipotizzando che la perdita di plasticità neuronale sia, almeno in parte, responsabile della neurodegenerazione e del deterioramento cognitivo nelle persone affette da morbo di Alzheimer, è possibile esaminare le strategie terapeutiche, sia comportamentali che farmacologiche, che stimolano la plasticità neuronale, al fine di un recupero funzionale in questa tipologia di pazienti (Mercerón-Martínez et al., 2021).

3.2.1 *Strategie comportamentali*

L'esposizione ad un ambiente arricchito ha effetti positivi sul sistema nervoso centrale (Faherty, Kerley, & Smeyne, 2003), producendo modifiche neuronali e comportamentali (Leggio, Mandolesi, Federico, Spirito, Ricci, Gelfo, & Petrosini, 2005). Uno dei primi studi (Bennett, Rosenzweig, & Diamond, 1969) ha dimostrato l'esistenza di una differenza tra il peso della corteccia cerebrale di topi che avevano sperimentato l'arricchimento e quelli rimasti in condizioni impoverite. Una più recente scoperta riguarda, invece, l'aumento dell'arborizzazione e della densità delle spine dendritiche grazie ad un ambiente arricchito (Leggio et al., 2005).

Data la compromessa elaborazione degli stimoli sensoriali in persone affette, più in generale, da demenza a causa delle progressive perdite neuronali (Thomas, Hestermann, Walther, Pfueller, Hack, Oster, Mundt, & Weisbrod, 2008 come citati in Padilla, 2011), una possibile forma di intervento è rappresentata dagli approcci multisensoriali (Padilla, 2011). *Snoezelen* (o stimolazione multisensoriale) è stato applicato per la prima volta in Olanda negli anni '70 “come intervento per persone con difficoltà di apprendimento, basato sulla logica di ridurre gli effetti negativi della deprivazione sensoriale.” (Chung & Lai, 2002, p. 2). Successivamente, l'utilizzo di questo intervento clinico si è esteso anche alla cura di persone con demenza (Chung & Lai, 2002). È uno strumento per “fornire stimoli sensoriali ai sensi primari della vista,

dell'udito, del tatto, del gusto e dell'olfatto, attraverso l'uso di effetti di luce, superfici tattili, musica meditativa e l'odore di oli essenziali rilassanti.” (Pinkney, 1997 come citato in Chung & Lai, 2002, p. 2). Il vantaggio della ‘terapia multisensoriale’ è che consente alle persone affette da demenza di partecipare ad attività sensoriali meno impegnative cognitivamente. La meta – analisi ha concluso che, nonostante venga già utilizzato nel trattamento della demenza, *Snoezelen* necessita di ulteriori studi e solide prove basate sulla ricerca per giustificarne e legittimarne la pratica (Chung & Lai, 2002).

Maseda, Sánchez, Marante, González-Abraldes, Buján e Millán-Calenti (2014) hanno condotto uno studio in cui hanno valutato gli effetti di ambienti di stimolazione multisensoriale in pazienti anziani con demenza. I soggetti sottoposti agli ambienti di stimolazione multisensoriale hanno mostrato un miglioramento del comportamento fisicamente non aggressivo e del comportamento verbalmente agitato. Anche i punteggi relativi all'umore mostrano un miglioramento, sebbene le sedute di follow – up non confermino la tendenza. Per quanto riguarda il livello cognitivo, non si sono riscontrati effetti o differenze significativi con il gruppo di attività o di controllo. Non sono stati rilevati vantaggi a lungo termine neanche per lo stato funzionale nelle attività della vita quotidiana (Maseda et al., 2014).

Anche l'attività fisica può rappresentare una strategia efficace per attenuare il declino delle funzioni fisiche e cognitive in pazienti con Alzheimer (Paillard, Rolland, & de Souto Barreto, 2015). L'esercizio fisico aumenta il volume del flusso sanguigno cerebrale nel giro dentato, che supporta la neurogenesi nell'essere umano adulto (Pereira, Huddleston, Brickman, Sosunov, Hen, McKhann, Sloan, Gage, Brown, & Small, 2007). Incrementa, inoltre, l'espressione del BDNF (*Brain – Derived Neurotrophic Factor*) (Mattson, 2012), che gioca un ruolo importante nella plasticità sinaptica e nella resistenza allo stress neuronale (Marosi, Kim, Moehl, Scheibye-Knudsen, Cheng, Cutler, Camandola, & Mattson, 2016) ed è coinvolto in alcuni processi di apprendimento e memoria (Bekinschtein, Cammarota, Izquierdo, & Medina, 2007).

I meccanismi di plasticità neurale e il miglioramento cognitivo nelle malattie neurodegenerative possono essere promossi attraverso la stimolazione transcranica (Mercerón-Martínez et al., 2021). I risultati di uno studio (Zhao, Li, Cong, Zhang, Tan, Zhang, Geng, Li, Yu, & Shan, 2017) hanno evidenziato un miglioramento dei punteggi ottenuti ad alcuni test neuropsicologici da pazienti con Alzheimer sottoposti a stimolazione magnetica transcranica ripetitiva (rTMS), nonché un potenziamento della funzione cognitiva, della memoria e del livello linguistico, in particolare in pazienti nella fase lieve della malattia.

Se da un lato alcuni autori, usando la stimolazione transcranica continua anodica ripetitiva (tDCS) in un modello di ratto con malattia di Alzheimer, hanno ottenuto un miglioramento della funzione cognitiva e delle prestazioni mnemoniche non solo nel breve termine (Yang, Wen, Zhou, Luo, Hou, Wang, & Tian, 2019), dall'altro non mancano gli studi che, pur servendosi della stessa tecnica, non hanno riscontrato alcun effetto positivo in termini di apprendimento e memoria (Gondard, Soto-Montenegro, Cassol, Lozano, & Hamani, 2019).

Una struttura cerebrale coinvolta nell'apprendimento distinto e nella formazione della memoria è l'amigdala basolaterale (BLA) (Frey, Bergado-Rosado, Seidenbecher, Pape, & Frey, 2001). Stimolandola elettricamente, i risultati più promettenti ricavati da vari studi sono stati un aumento dell'espressione del BDNF (Mercerón-Martínez, Almaguer-Melian, Serrano, Lorigados, Pavón, & Bergado, 2013), del gene Arc, essenziale per i processi di memoria e plasticità neuronale (Mercerón-Martínez, Almaguer-Melian, Alberti-Amador, Estupiñán, Fernández, & Bergado, 2016), delle proteine GAP – 43 e MAP – 2, coinvolte nella sinaptogenesi (Mercerón-Martínez, Almaguer-Melian, Alberti-Amador, & Bergado, 2018) e della proteina c – Fos, correlata alla plasticità neurale e alla memoria (Mercerón-Martínez, Almaguer-Melian, Alberti-Amador, Calderón-Peña, & Bergado, 2020). L'aspettativa è che, tramite la stimolazione elettrica dell'amigdala, si possano sfruttare i meccanismi di plasticità neurale per il recupero di alcune funzioni perse, come la memoria, in pazienti con malattia di Alzheimer (Mercerón-Martínez et al., 2021).

3.2.2 *Terapie farmacologiche*

L'inizio della malattia di Alzheimer è associato alla perdita di neuroni nel nucleo basale di Meynert, “che porta alla perdita di colina acetiltransferasi (ChAT), con conseguente ridotta capacità di sintetizzare l'acetilcolina (ACh).” (do Vale, Corrêa Neto, Bertolucci, Machado, da Silva, Allam, & Balthazar, 2011, p. 179). L'acetilcolina è un neurotrasmettitore che gioca un ruolo chiave in alcune funzioni cognitive, tra cui memoria e apprendimento (Klinkenberg, Sambeth, & Blokland, 2011). L'approccio migliore sembra essere rappresentato da una riduzione della naturale degradazione dell'acetilcolina (Uriri-Glover, McCarthy, & Cesarotti, 2012), così da sfruttare in maniera più efficace la minor quantità prodotta (do Vale et al., 2011). L'enzima responsabile della degradazione dell'acetilcolina è l'acetilcolinesterasi (AChE) (Uriri-Glover et al., 2012). La FDA (*Food and Drug Administration*) ha approvato gli inibitori dell'acetilcolinesterasi (AChEI), come la tacrina, la rivastigmina, il donepezil, la galantamina, per il trattamento dell'Alzheimer da lieve a moderato (Uriri-Glover et al., 2012). Questi

farmaci, inibendo la degradazione dell'acetilcolina, fanno sì che la maggior presenza del neurotrasmettitore colinergico produca un miglioramento della memoria e del pensiero (Uriri-Glover et al., 2012), rallentando l'evoluzione della malattia (do Vale et al., 2011). Nel 2010, la FDA ha approvato l'uso del donepezil nei casi di Alzheimer da moderato a grave (do Vale et al., 2011).

Un'alternativa per il trattamento dell'Alzheimer da moderato a grave è rappresentata dalla memantina, un antagonista non competitivo dei recettori NMDA (N – metil – D – aspartato) del glutammato (Uriri-Glover et al., 2012). “La neurotrasmissione glutammatergica correlata alla funzione dell’N – metil – D – aspartato nelle regioni cerebrali corticali e ippocampali gioca un ruolo rilevante nella patogenesi della malattia di Alzheimer.” (Conti Filho, Loss, Marcolongo-Pereira, Rossoni Junior, Barcelos, Chiarelli-Neto, da Silva, Passamani Ambrosio, Castro, Teixeira, & Mezzomo, 2023, p. 6). La memantina agisce bloccando questi recettori e riducendo l'eccitossicità indotta dal glutammato. Potrebbe, inoltre, stimolare la neuroplasticità (do Vale et al., 2011).

In un'unità di disturbi della memoria, 382 soggetti affetti da morbo di Alzheimer sono stati divisi in tre gruppi e sottoposti a una serie di valutazioni cliniche con l'obiettivo di verificare l'efficacia di un intervento combinato di inibitori della colinesterasi e memantina rispetto al trattamento solo con i primi o senza alcun trattamento (Atri, Shaughnessy, Locascio, & Growdon, 2008). I risultati hanno dimostrato che la terapia combinata è più efficace nel rallentare il declino cognitivo e funzionale rispetto alla monoterapia con gli AChEI o all'assenza di trattamento (Atri et al., 2008).

L'isoenzima epsilon della proteina chinasi C (PKC ϵ) è coinvolto nei processi di memoria e apprendimento, nella sinaptogenesi e nella crescita delle sinapsi (Nelson, Sun, Lim, Sen, Khan, Chirila, & Alkon, 2017). Uno studio ha dimostrato che i livelli di PKC ϵ nell'ippocampo e nelle zone temporali di persone con Alzheimer erano significativamente più bassi rispetto a quelli degli altri gruppi di pazienti valutati (Khan, Sen, Hongpaisan, Lim, Nelson, & Alkon, 2015). La briostatina 1, attivatore della PKC ϵ di derivazione marina, “è capace di prevenire e/o invertire la perdita sinaptica in vari modelli animali di malattia.” (Nelson et al., 2017, p. 521). Se i risultati ottenuti sugli animali (Hongpaisan, Sun, & Alkon, 2011; Hongpaisan, Xu, Sen, Nelson, & Alkon, 2013; Sun, Hongpaisan, Nelson, & Alkon, 2008) sono generalizzabili anche all'essere umano, la briostatina potrebbe costituire “una strategia potenzialmente importante

per il trattamento dei disturbi della memoria, come il morbo di Alzheimer.” (Sen, Alkon, & Nelson, 2012, p. 15956).

3.3 Miglioramento della plasticità neuronale in pazienti con Parkinson

Nel 1817, James Parkinson (1755 – 1824) descrisse per la prima volta da un punto di vista medico la malattia di Parkinson, identificandola come una sindrome neurologica (Goetz, 2011). Al di là della sua percezione come disturbo del movimento, essa è caratterizzata da un insieme di sintomi motori, come “bradicinesia, disturbi posturali, rigidità o tremore” (Cova & Priori, 2018, p. 1417) e non motori, “come il deterioramento cognitivo, la disfunzione autonoma, i disturbi del sonno, la depressione e l’iposmia.” (Poewe, Seppi, Tanner, Halliday, Brundin, Volkman, Schrag, & Lang, 2017, p. 1). Tra le cause responsabili della malattia si possono annoverare “la degenerazione dei neuroni che producono dopamina nella *substantia nigra pars compacta* e l’aggregazione della proteina alfa – sinucleina (α – syn, SNCA) nei corpi extracellulari di Lewy nel cervello.” (Dunn, O’Connell, & Kaczorowski, 2019, p. 74).

Attualmente non esiste una cura per il Parkinson, le terapie esistenti non possono né interrompere né invertire la progressiva degenerazione che accompagna la malattia, tuttavia, una combinazione di strategie comportamentali e trattamenti farmacologici può aiutare a gestirne i sintomi (Singh, Pillay, & Choonara, 2007).

3.3.1 Strategie comportamentali

Per lungo tempo, credendo che non potesse apportare alcun vantaggio o addirittura peggiorare la patologia, l’esercizio fisico è stato fortemente sconsigliato come strategia riabilitativa in pazienti con malattia di Parkinson (Hirsch & Farley, 2009). “Nel 1994, l’*American Academy of Neurology* giunse ad una conclusione diversa, raccomandando la fisioterapia e l’esercizio fisico come terapia aggiuntiva, cioè utile nella malattia di Parkinson precoce e avanzata.” (Koller, Silver, & Lieberman, 1994 come citati in Hirsch & Farley, 2009, p. 216).

Mentre sono numerosi gli studi che hanno dimostrato i benefici dell’attività fisica nella popolazione sana, non è stato pubblicato molto riguardo la neurobiologia dell’esercizio fisico nelle malattie neurodegenerative (Hirsch & Farley, 2009). Le conoscenze sui meccanismi coinvolti nella neuroplasticità indotta dall’esercizio fisico derivano da modelli animali (Petzinger, Fisher, McEwen, Beeler, Walsh, & Jakowec, 2013). I due modelli storicamente più utilizzati per studiare i meccanismi di morte dei neuroni dopaminergici nigrostriatali prevedevano la somministrazione delle tossine 6 – idrossidopamina (6 – OHDA) e 1 – metil – 4 – fenil – 1,2,3,6 – tetraidropiridina (MTPT) nei ratti e nei topi e l’introduzione dell’esercizio

fisico prima, durante e dopo la somministrazione, per valutarne gli effetti neuroprotettivi (Petzinger et al., 2013). I risultati di vari studi hanno dimostrato che la neuroprotezione è attribuibile ad un aumento di fattori neurotrofici come il BDNF e il GDNF (*Glial cell – line Derived Neurotrophic Factor*) dovuto proprio all'attività fisica (Cohen, Tillerson, Smith, Schallert, & Zigmond, 2003; Gerecke, Jiao, Pagala, & Smeyne, 2012).

L'esercizio fisico permette anche di regolare la trasmissione del glutammato che, insieme ai suoi recettori, è coinvolto nella promozione della neuroplasticità e nel rafforzamento sinaptico durante l'apprendimento (Petzinger et al., 2013).

In pazienti e in modelli animali con la malattia di Parkinson si sono osservati cambiamenti nella vascolarizzazione del sistema nervoso centrale (SNC) (Barcia, Bautista, Sánchez-Bahillo, Fernández-Villalba, Faucheux, Poza y Poza, Fernandez Barreiro, Hirsch, & Herrero, 2005 come citati in Villar-Cheda, Sousa-Ribeiro, Rodriguez-Pallares, Rodriguez-Perez, Guerra, & Labandeira-Garcia, 2009). Non ci sono studi sui benefici della pratica fisica sul sistema vascolare cerebrale nei casi di Parkinson, tuttavia, uno studio condotto su topi sani che correvano ha dimostrato l'importanza del fattore di crescita endoteliale vascolare periferico (VEGF) nella neurogenesi dell'ippocampo adulto (Fabel, Fabel, Tam, Kaufer, Baiker, Simmons, Kuo, & Palmer, 2003). Questo fattore è anche implicato nell'angiogenesi (Iemitsu, Maeda, Jesmin, Otsuki, & Miyauchi, 2006) e svolge una funzione neuroprotettiva per i neuroni dopaminergici (Yasuhara, Shingo, Kobayashi, Takeuchi, Yano, Muraoka, Matsui, Miyoshi, Hamada, & Date, 2004).

Nel corso dell'ultimo decennio sono state impiegate tecniche di stimolazione cerebrale, sia invasive che non, “per misurare e/o modulare la neurotrasmissione e la plasticità compromesse nei pazienti con malattia di Alzheimer o malattia di Parkinson.” (Yuan, Li, Zhang, Wei, Sun, Xu, Liu, & Xu, 2020, p. 2). La stimolazione magnetica transcranica (TMS) “potrebbe indurre un'eccitabilità corticale alterata e plasticità sinaptica nelle regioni cerebrali locali e migliorare i sintomi nei pazienti con malattia di Parkinson.” (Helmich, Siebner, Bakker, Münchau, & Bloem, 2006 come citati in Dong, Zhu, Xiao, Gan, Luo, Jiang, Liu, & Chen, 2023, p. 2). Yokoe et al. (2018), tramite l'utilizzo della stimolazione magnetica transcranica ripetitiva ad alta frequenza (rTMS – HF) nell'area motoria primaria (M1) e nell'area motoria supplementare (SMA), hanno ottenuto come risultato un miglioramento significativo dei sintomi motori in pazienti con il Parkinson mentre la stimolazione ad alta frequenza della corteccia prefrontale dorsolaterale (DLPFC) non ha prodotto alcun miglioramento sul tono dell'umore.

Una tecnica alternativa alla chirurgia per la gestione dei tremori nella malattia di Parkinson è la stimolazione cerebrale profonda (DBS) (Miocinovic, Somayajula, Chitnis, & Vitek, 2013). Nel 1997 la FDA ha concesso l'approvazione per la DBS talamica in caso di tremore essenziale e tremore associato alla malattia di Parkinson; nel 2003 è stata approvata anche la DBS del nucleo subtalamico (STN) e del globo pallido interno (GPi) (Miocinovic et al., 2013). Lo studio condotto da Kim e colleghi (2015), nonostante i limiti dovuti alla scarsa numerosità del campione e all'assenza di valutazioni preoperatorie, ha dimostrato che una combinazione di DBS del nucleo subtalamico e farmaci dopaminergici può ripristinare la plasticità corticale in pazienti con Parkinson in stadio avanzato.

Le tecniche di stimolazione possono anche essere utilizzate in parallelo sia per scopi clinici che di ricerca (Yuan et al., 2020): è stato osservato che l'accoppiamento della stimolazione cerebrale profonda del nucleo subtalamico (DBS – STN) e della stimolazione magnetica transcranica della corteccia motoria primaria (M1 – TSM) in intervalli di tempo specifici può indurre plasticità corticale nei pazienti con il Parkinson (Udupa, Bahl, Ni, Gunraj, Mazzella, Moro, Hodaie, Lozano, Lang, & Chen, 2016).

3.3.2 *Trattamenti farmacologici*

Nel 1970 la FDA ha approvato la levodopa (3,4 – diidrossi – l – fenilalanina, L – DOPA), un precursore della dopamina, per il trattamento della malattia di Parkinson (Salat & Tolosa, 2013). Ad oggi, “la terapia sostitutiva della dopamina con L-DOPA è ancora il *gold standard* per il trattamento sintomatico della malattia di Parkinson.” (Calabresi, Ghiglieri, Mazzocchetti, Corbelli, & Picconi, 2015, p. 1).

Le risposte al trattamento con levodopa sono essenzialmente due: un miglioramento motorio della durata di poche ore, anche detto risposta di breve durata (SDR), e un miglioramento motorio indotto da una terapia a lungo termine e che può durare anche per giorni, detto risposta di lunga durata (LDR) (Muentner & Tyce, 1971 come citati in Sciacca, Mostile, Disilvestro, Donzuso, Nicoletti, & Zappia, 2023).

Nonostante un uso prolungato di L – DOPA sia in grado di ridurre i sintomi parkinsoniani e ripristinare la normale plasticità sinaptica corticale, l'uso cronico e ad alto dosaggio è anche associato a discinesia (movimenti involontari anormali, AIMs) e fluttuazioni motorie sia in modelli animali che in pazienti con Parkinson (Picconi, Paillé, Ghiglieri, Bagetta, Barone, Lindgren, Bernardi, Angela Cenci, & Calabresi, 2008). La terapia con levodopa prevede,

inoltre, complicazioni neuropsichiatriche quali depressione, disturbi del sonno e allucinazioni, nonché manifestazione di disturbi del controllo degli impulsi (Salat & Tolosa, 2013).

Benché il trattamento con L – DOPA permetta di ottenere risultati ottimali nelle fasi iniziali della malattia, il fatto che induca effetti avversi a livello motorio nel lungo termine rende necessario ritardare l’inizio della terapia a vantaggio di altri farmaci, quali gli agonisti della dopamina o gli inibitori della monoammino ossidasi del gruppo B (MAO – B – I) (Salat & Tolosa, 2013).

Un’alternativa più sicura ed efficace alla levodopa è rappresentata dagli agonisti dopaminergici (Alonso Cánovas, Luquin Piudo, García Ruiz-Espiga, Burguera, Campos Arillo, Castro, Linazasoro, López Del Val, Vela, & Martínez Castrillo, 2014). “Gli agonisti della dopamina esercitano i loro effetti antiparkinsoniani agendo direttamente sui recettori della dopamina e mimando il neurotrasmettitore endogeno.” (Quinn, 1995 come citata in Brooks, 2000, p. 685). Sono distinti in due categorie: agonisti ergolinici e non ergolinici, che agiscono entrambi sui recettori D_2 (Brooks, 2000). Gli agonisti dopaminergici più utilizzati nella pratica clinica sono il pramipexolo, il ropinirolo e la ritigotina (Alonso Cánovas et al., 2014). “Nella fasi iniziali della malattia di Parkinson determinano un miglioramento significativo sulle scale di disabilità del paziente, ritardano la comparsa della discinesia e consentono ai medici di rinviare il trattamento con levodopa.” (Alonso Cánovas et al., 2014, p. 235). In combinazione con la levodopa sono efficaci nei casi di malattia di Parkinson avanzata (Alonso Cánovas et al., 2014).

La classe degli inibitori delle monoammino ossidasi (MAO – I) agisce inibendo la degradazione dei neurotrasmettitori delle ammine biogene “e quindi aumenta la loro concentrazione nello spazio sinaptico e nei rispettivi siti recettoriali postsinaptici.” (Riederer & Laux, 2011, p. 2). Tra gli inibitori delle monoammino ossidasi del gruppo B (MAO – B – I), la selegilina e ancora di più la rasagilina si sono rivelate utili nel trattamento dei sintomi motori del Parkinson (Riederer & Laux, 2011), anche se in misura minore rispetto alla levodopa o agli agonisti della dopamina (Caslake, Macleod, Ives, Stowe, & Counsell, 2009). Una meta – analisi in cui sono state considerate 79 pubblicazioni ha riportato che, tra tutti i farmaci analizzati per il trattamento del morbo di Parkinson, “la selegilina si è rivelata la miglior opzione se somministrata in combinazione con la levodopa.” (Binde, Tvette, Gåsemyr, Natvig, & Klemp, 2020, p. 1739).

Anche gli inibitori della catecol – O – metiltransferasi (COMT) sono una categoria di farmaci usata nel trattamento della malattia di Parkinson (Rivest, Barclay, & Suchowersky, 1999). La COMT è un enzima che metabolizza la L – DOPA ed è distribuito soprattutto nella parete

intestinale, nel fegato e nei reni ma è presente anche nel cervello, dove interrompe l'azione della dopamina. La sua inibizione aumenterebbe la biodisponibilità di levodopa, ne prolungherebbe l'emivita (Rivest et al., 1999) e ridurrebbe le fluttuazioni motorie in risposta al trattamento con il farmaco (Najib, 2001). Gli studi condotti per testare l'efficacia di alcuni inibitori COMT, come il tolcapone e l'entacapone, hanno dimostrato il loro contributo nell'aumentare il tempo 'on', periodo in cui i farmaci alleviano i sintomi del Parkinson, e nel diminuire il tempo 'off', periodo in cui i sintomi aumentano, nei pazienti con fluttuazioni motorie (Baas, Beiske, Ghika, Jackson, Oertel, Poewe, & Ransmayr, 1997; Kurth, Adler, Hilaire, Singer, Waters, LeWitt, Cernik, Dorflinger, & Yoo, 1997; Najib, 2001). Gli inibitori COMT possono essere utilizzati in casi di Parkinson in età avanzata, avendo meno probabilità di causare effetti avversi sul sistema nervoso centrale, al contrario degli agonisti dopaminergici. La combinazione di questi ultimi con gli inibitori COMT sembra possibile anche in pazienti con fluttuazioni gravi, ma sono necessari ulteriori studi (Rivest et al., 1999).

In maniera del tutto casuale e fortuita è stata scoperta l'attività antiparkinsoniana dell'amantadina, un'ammina tricyclica sintetica inizialmente utilizzata per il trattamento profilattico dell'influenza asiatica (Rascol, Fabbri, & Poewe, 2021). Fin dagli anni '70 è stata documentata la sua efficacia sui sintomi motori del Parkinson, sia da sola che in aggiunta alla levodopa (Baue & McHenry, 1974; Dallos, Heathfield, Stone, & Allen, 1970). Ad oggi, l'amantadina "rimane clinicamente utile per il trattamento della discinesia nella malattia di Parkinson." (Fox, Katzenschlager, Lim, Barton, de Bie, Seppi, Coelho, Sampaio; Movement Disorder Society Evidence-Based Medicine Committee, 2018, p. 1262).

Conclusioni

La plasticità neuronale deve la sua importanza alla rivoluzione che ha ‘innescato’ nella comprensione del cervello, rivelando come questo sia un organo tutt’altro che statico e predeterminato (Malabou, 2008). Si tratta, infatti, di un sistema dinamico e adattabile, capace di rispondere e riorganizzarsi in base agli stimoli ricevuti (Cramer et al., 2011). Le evidenze scientifiche suggeriscono che la plasticità neuronale non è limitata solo all’infanzia o alla giovinezza ma può essere indotta anche nell’età adulta e nella vecchiaia, sebbene con minore intensità (Di Pellegrino, 2012).

Queste scoperte sulla plasticità hanno offerto nuove opportunità per intervenire terapeuticamente, soprattutto in contesti di riabilitazione neuropsicologica (Di Pellegrino, 2012). Il lavoro ha evidenziato come l’uso di strategie terapeutiche che stimolano la plasticità neuronale, comportamentali, farmacologiche e una combinazione delle due, possano migliorare significativamente la qualità della vita di pazienti con disturbi neurologici. Queste strategie non solo favoriscono il recupero delle funzioni motorie e cognitive perse, come nel caso di un ictus, ma possono anche rallentare la progressione di alcune patologie neurodegenerative, come il morbo di Alzheimer o la malattia di Parkinson. È importante sottolineare come l’efficacia di questi interventi venga incrementata dall’adozione di un approccio multidisciplinare, che integri le conoscenze neuroscientifiche di diversi professionisti con la pratica clinica (Momsen, Rasmussen, Nielsen, Iversen, & Lund, 2012).

Benché siano evidenti le potenzialità della plasticità neuronale nella riabilitazione neuropsicologica, occorre riconoscerne gli altrettanti limiti. La variabilità individuale nella risposta ai trattamenti costituisce una sfida non da poco (Trojan & Pokorný, 1999), in aggiunta al fatto che sono necessari ulteriori studi e ricerche per comprendere meglio i meccanismi sottostanti e ottimizzare l’efficacia delle strategie di intervento (Maseda et al., 2014).

Nonostante le strategie terapeutiche presentate siano supportate da una vasta gamma di studi, in un’ottica futura è sicuramente necessario continuare a esplorare e sviluppare nuove tecniche per stimolare la plasticità neuronale, tenendo in considerazione sia gli avanzamenti della tecnologia, sia l’evoluzione delle terapie comportamentali (Vázquez-Guardado, Yang, Bandodkar, & Rogers, 2020).

In conclusione, la plasticità neuronale non rappresenta solo una chiave per comprendere meglio il funzionamento del cervello ma le future scoperte in questo ambito offrono anche nuove

speranze per il trattamento della disabilità in una gamma di disturbi neurologici che fino a pochi decenni fa erano considerati irreversibili (Cramer et al., 2011).

Riferimenti bibliografici

- Aimone, J. B., Deng, W., & Gage, F. H. (2011). Resolving new memories: a critical look at the dentate gyrus, adult neurogenesis and pattern separation. *Neuron.*, 70(4), 589-596.
- Alonso Cánovas, A., Luquin Piudo, R., García Ruiz-Espiga, P., Burguera, J. A., Campos Arillo, V., Castro, A., Linazasoro, G., López Del Val, J., Vela, L., & Martínez Castrillo, J. C. (2014). Dopaminergic agonists in Parkinson's disease. *Neurologia*, 29(4), 230-241.
- Atri, A., Shaughnessy, L.W., Locascio, J. J., & Growdon, J. H. (2008). Long-term Course and Effectiveness of Combination Therapy in Alzheimer Disease. *Alzheimer Disease & Associated Disorders*, 22(3), 209-221.
- Baas, H., Beiske, A. G., Ghika, J., Jackson, M., Oertel, W. H., Poewe, W., & Ransmayr, G. (1997). Catechol-O-methyltransferase inhibition with tolcapone reduces the "wearing off" phenomenon and levodopa requirements in fluctuating parkinsonian patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 63(4), 421-428.
- Bain, A. (1873). *Mind and Body. The Theories of their Relation*. New York: D Appleton & Comp.
- Bauer, R. B., & McHenry, J. T. (1974). Comparison of amantadine, placebo, and levodopa in Parkinson's disease. *Neurology*, 24(8), 715-720.
- Bekinschtein, P., Cammarota, M., Izquierdo, I., & Medina, J. H. (2007). Reviews: BDNF and Memory Formation and Storage. *The Neuroscientist*, 14(2), 147-156.
- Bennett, E. L., Rosenzweig, M. R., & Diamond, M. C. (1969). Rat brain: effects of environmental enrichment on wet and dry weights. *Science*, 163(3869), 825-826.
- Binde, C. D., Tsvete, I. F., Gåsemyr, J. I., Natvig, B., & Klemp, M. (2020). Comparative effectiveness of dopamine agonists and monoamine oxidase type-B inhibitors for Parkinson's disease: a multiple treatment comparison meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol.*, 76(12), 1731-1743.
- Bliss, T. V. P., & Collingridge, G. L. (1993). A Synaptic Model of Memory: Long-Term Potentiation in the Hippocampus. *Nature*, 361, 31-39.
- Bolognini, N., Pascual-Leone, A., Fregni, F. (2009). Using non-invasive brain stimulation to augment motor training-induced plasticity. *J Neuroeng Rehabil.*, 6(8).

- Boublíková, L., Jiresová, A., Pokorný, J., Langmeier, M., & Trojan, S. (1991). Postnatal neuronal plasticity of the pyramidal cells of CA1 area of the hippocampus as a reaction to neurotoxic damage. *Physiol Res.*, 40(6), 585-593.
- Brewer-Mixon, K., & Munro Cullum, C. (2013). Historical Principles and Foundations of Neuropsychological Rehabilitation. In C. A. Noggle, & R. S. Dean, (Eds.), *Neuropsychological Rehabilitation*, (pp. 1-11). New York: Springer Publishing Company.
- Broca, P. P. (1861). Nouvelle observation d'aphémie produite par une lésion de la moitié postérieure des deuxième et troisième circonvolutions frontales. *Bulletins de la Société Anatomique de Paris*, 36, 398-407.
- Brooks, D. J. (2000). Dopamine agonists: their role in the treatment of Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 68, 685-689.
- Budday, S., Steinmann, P., & Kuhl, E. (2015). Physical Biology of Human Brain Development. *Front. Cell. Neurosci.*, 9, 257, 1-17.
- Burghardt, N. S., Park, E. H., Hen, R., & Fenton, A. A. (2012). Adult-born hippocampal neurons promote cognitive flexibility in mice. *Hippocampus*, 22, 1795-1808.
- Büttfisch, C. M., Kleiser, R., & Seitz, R. J. (2006). Post-lesional cerebral reorganisation: Evidence from functional neuroimaging and transcranial magnetic stimulation. *Journal of Physiology*, 437-454.
- Calabresi, P., Ghiglieri, V., Mazzocchetti, P., Corbelli, I., & Picconi, B. (2015). Levodopa-induced plasticity: a double-edged sword in Parkinson's disease? *Phil. Trans. R. Soc. B.*, 370, 1-14.
- Calabresi, P., Maj, R., Pisani, A., Mercuri, N. B., & Bernardi, G. (1992). Long-term synaptic depression in the striatum: physiological and pharmacological characterization. *J Neurosci.*, 12(11), 4224-4233.
- Carter, A. R., Connor, L. T., & Dromerick, A. W. (2010). Rehabilitation After Stroke: Current State of the Science. *Curr Neurol Neurosci Rep.*, 10, 158-166.
- Caslake, R., Macleod, A., Ives, N., Stowe, R., & Counsell, C. (2009). Monoamine oxidase B inhibitors versus other dopaminergic agents in early Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev.*, (4), CD006661.

- Chen, H., Zhang, S. M., Schwarzschild, M. A., Hernán, M. A., & Ascherio, A. (2005). Physical activity and the risk of Parkinson disease. *Neurology*, 64(4), 664-669.
- Chen, P., Goldberg, D. E., Kolb, B., Lanser, M., & Benowitz, L. I. (2002). Inosine induces axonal rewiring and improves behavioral outcome after stroke. *PNAS*, 99(13), 9031-9036.
- Chollet, F., Tardy, J., Albucher, J. F., Thalamas, C., Berard, E., Lamy, C., Bejot, Y., Deltour, S., Jaillard, A., Niclot, P., Guillon, B., Moulin, T., Marque, P., Pariente, J., Arnaud, C., & Loubinoux, I. (2011). Fluoxetine for motor recovery after acute ischaemic stroke (FLAME): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.*, 10(2), 123-130.
- Chung, J. C. C., Lai, C. K. Y. (2002). Snoezelen for dementia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (4), CD003152.
- Cohen, A. D., Tillerson, J. L., Smith, A. D., Schallert, T., & Zigmond, M. J. (2003). Neuroprotective effects of prior limb use in 6-hydroxydopamine-treated rats: possible role of GDNF. *J Neurochem.*, 85(2), 299-305.
- Constantine-Paton, M. (2008). Pioneers of cortical plasticity: six classic papers by Wiesel and Hubel. *Journal of Neurophysiology*, 99(6), 2741-2744.
- Conti Filho, C. E., Loss, L. B., Marcolongo-Pereira, C., Rossoni Junior, J. V., Barcelos, R. M., Chiarelli-Neto, O., da Silva, B. S., Passamani Ambrosio, R., Castro, F. C. A. Q., Teixeira, S. F., & Mezzomo, N. J. (2023). Advances in Alzheimer's disease's pharmacological treatment. *Front. Pharmacol.*, 14, 1-9.
- Cova, I., & Priori, A. (2018). Diagnostic biomarkers for Parkinson's disease at a glance: where are we? *J Neural Transm.*, 125(10), 1417-1432.
- Cramer, S. C., Sur, M., Dobkin, B. H., O'Brien, C., Sanger, T. D., Trojanowski, J. Q., Rumsey, J. M., Hicks, R., Cameron, J., Chen, D., Chen, W. G., Cohen, L. G., deCharms, C., Duffy, C. J., Eden, G. F., Fetz, E. E., Filart, R., Freund, M., Grant, S. J., Haber, S., Kalivas, P. W., Kolb, B., Kramer, A. F., Lynch, M., Mayberg, H. S., McQuillen, P. S., Nitkin, R., Pascual-Leone, A., Reuter-Lorenz, P., Schiff, N., Sharma, A., Shekim, L., Stryker, M., Sullivan, E. V., & Vinogradov, S. (2011). Harnessing neuroplasticity for clinical applications. *Brain*, 134(6), 1591-1609.

- Culley, C., & Evans, J. J. (2010). SMS text messaging as a means of increasing recall of therapy goals in brain injury rehabilitation: A single-blind within-subjects trial. *Neuropsychological Rehabilitation*, 20(1), 103-119.
- da Silva Cameirão, M., Bermúdez i Badia, S., Duarte, E., & Verschure, P. F. M. J. (2011). Virtual reality based rehabilitation speeds up functional recovery of the upper extremities after stroke: A randomized controlled pilot study in the acute phase of stroke using the Rehabilitation Gaming System. *Restor Neurol Neurosci.*, 29, 287-298.
- Dallos, V., Heathfield, K., Stone, P., & Allen, F. A. (1970). Use of amantadine in Parkinson's disease. Results of a double-blind trial. *Br Med J.*, 4(5726), 24-26.
- Dancause, N., Barbay, S., Frost, S. B., Plautz, E. J., Chen, D., Zoubina, E.V., Stowe, A. M., & Nudo, R. J. (2005). Extensive cortical rewiring after brain injury. *The Journal of Neuroscience*, 25(44), 10167-10179.
- Di Pellegrino, G. (2012). Meccanismi di plasticità neurale dopo lesione cerebrale. In E. Làdavas, (Ed.), *La riabilitazione neuropsicologica*, (pp. 11-27). Bologna: il Mulino.
- do Vale, F. A. C., Corrêa Neto, Y., Bertolucci, P. H. F., Machado, J. C. B., da Silva, D. J., Allam, N., & Balthazar, M. L. F. (2011). Treatment of Alzheimer's disease in Brazil: I. Cognitive disorders. *Dement Neuropsychol.*, 5(3), 178-188.
- Dong, K., Zhu, X., Xiao, W., Gan, C., Luo, Y., Jiang, M., Liu, H., & Chen, X. (2023). Comparative efficacy of transcranial magnetic stimulation on different targets in Parkinson's disease: A Bayesian network meta-analysis. *Front Aging Neurosci.*, 14, 1-16.
- Dunn, A. R., O'Connell, K. M. S., & Kaczorowski, C. C. (2019). Gene-by-environment interactions in Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *Neurosci Biobehav Rev.*, 103, 73-80.
- Ertelt, D., Small, S., Solodkin, A., Dettmers, C., McNamara, A., Binkofski, F., & Buccino, G. (2007). Action observation has a positive impact on rehabilitation of motor deficits after stroke. *Neuroimage*, 36, T164-173.
- Evans, J. J., & Krasny-Pacini, A. (2017). Goal setting in rehabilitation. In B. A. Wilson, J. Winegardner, C. M. van Heugten, & T. Ownsworth (Eds.), *Neuropsychological Rehabilitation. The International Handbook*, (p. 49-57). Londra: Routledge.

- Fabel, K., Fabel, K., Tam, B., Kaufer, D., Baiker, A., Simmons, N., Kuo, C. J., & Palmer, T. D. (2003). VEGF is necessary for exercise-induced adult hippocampal neurogenesis. *Eur J Neurosci.*, 18(10), 2803-2812.
- Faherty, C. J., Kerley, D., & Smeyne, R. J. (2003) A Golgi-Cox morphological analysis of neuronal changes induced by environmental enrichment. *Dev Brain Res.*, 141, 55-61.
- Fares, J., Bou Diab, Z., Nabha, S., & Fares, Y. (2019). Neurogenesis in the adult hippocampus: history, regulation, and prospective roles. *International Journal of Neuroscience*, 129(6), 598-611.
- Fondazione AIRC per la Ricerca sul Cancro (n.d). Angiogenesi. Retrieved from <https://www.airc.it/cancro/informazioni-tumori/ricerca-di-base/angiogenesi>.
- Fox, S. H., Katzenschlager, R., Lim, S. Y., Barton, B., de Bie, R. M. A., Seppi, K., Coelho, M., & Sampaio, C.; Movement Disorder Society Evidence-Based Medicine Committee. (2018). International Parkinson and movement disorder society evidence-based medicine review: Update on treatments for the motor symptoms of Parkinson's disease. *Mov Disord.*, 33(8), 1248-1266.
- Frey, S., Bergado-Rosado, J., Seidenbecher, T., Pape, H. C., & Frey, J. U. (2001). Reinforcement of early long-term potentiation (early-LTP) in dentate gyrus by stimulation of the basolateral amygdala: heterosynaptic induction mechanisms of late-LTP. *J Neurosci.*, 21(10), 3697-3703.
- Galloni, G. (2013). La localizzazione dinamica: Lurija e il sistema funzionale come modello di una mente integrata. *Rivista internazionale di Filosofia e Psicologia*, 4, 161-169.
- Gerecke, K. M., Jiao, Y., Pagala, V., & Smeyne, R. J. (2012). Exercise does not protect against MPTP-induced neurotoxicity in BDNF haploinsufficient mice. *PLoS One*, 7(8), e43250.
- Goetz, C. G. (2011). The history of Parkinson's disease: early clinical descriptions and neurological therapies. *Cold Spring Harb Perspect Med.*, 1(1), a008862.
- Goldstein, L. B. (2009). Amphetamine Trials and Tribulations. *Stroke*, 40(3), S133-135.
- Goldstein, L. B., Lennihan, L., Rabadi, M. J., Good, D. C., Reding, M. J., Dromerick, A.W., Samsa, G. P., & Pura, J. (2018). Effect of Dextroamphetamine on Poststroke Motor Recovery. *JAMA Neurol.*, 75(12), 1494-1501.

- Gondard, E., Soto-Montenegro, M. L., Cassol, A., Lozano, A. M., & Hamani, C. (2019). Transcranial direct current stimulation does not improve memory deficits or alter pathological hallmarks in a rodent model of Alzheimer's disease. *J Psychiatr Res.*, 114, 93-98.
- Goto, A. (2022). Synaptic plasticity during systems memory consolidation. *Neuroscience Research*, 183, 1-6.
- Gracey, F., Evans, J. J., & Malley, D. (2009). Capturing process and outcome in complex rehabilitation interventions: A "Y-shaped" model. *Neuropsychol Rehabil.*, 19(6), 867-890.
- Grant, M., & Ponsford, J. (2014). Goal Attainment Scaling in brain injury rehabilitation: Strengths, limitations and recommendations for future applications. *Neuropsychological Rehabilitation*, 24(5), 661-677.
- Gregory, R. L. (2004). *The Oxford Companion to the Mind (2 ed.)*. Oxford: Oxford University Press.
- Hebb, D. O. (1949). *The Organization of Behavior: A Neurophysiological Theory*. New York: John Wiley & Sons, Inc.
- Hirsch, M. A., & Farley, B. G. (2009). Exercise and neuroplasticity in persons living with Parkinson's disease. *Eur J Phys Rehabil Med.*, 45(2), 215-229.
- Holliday, R. C., Cano, S., Freeman J. A., & Playford E. D. (2007). Should patients participate in clinical decision making? An optimised balance block design controlled study of goal setting in a rehabilitation unit. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 78(6), 576-580.
- Hongpaisan, J., Sun, M. K., & Alkon, D. L. (2011). PKC ϵ activation prevents synaptic loss, A β elevation, and cognitive deficits in Alzheimer's disease transgenic mice. *J Neurosci.*, 31(2), 630-643.
- Hongpaisan, J., Xu, C., Sen, A., Nelson, T. J., & Alkon, D. L. (2013). PKC activation during training restores mushroom spine synapses and memory in the aged rat. *Neurobiol Dis.*, 55, 44-62.
- Iemitsu, M., Maeda, S., Jesmin, S., Otsuki, T., & Miyauchi, T. (2006). Exercise training improves aging-induced downregulation of VEGF angiogenic signaling cascade in hearts. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.*, 291(3), H1290-1298.
- James, W. (1890). *Principles of Psychology*. New York: Henry Holt and Company.

- Jerndal, M., Forsberg, K., Sena, E. S., Macleod, M. R., O' Collins, V. E., Linden, T., Nilsson, M., & Howells, D. W. (2010). A systematic review and meta-analysis of erythropoietin in experimental stroke. *J Cereb Blood Flow Metab.*, 30(5), 961-968.
- Johansson, B. B. (2011). Current trends in stroke rehabilitation. A review with focus on brain plasticity. *Acta Neurol Scand.*, 123(3), 147-159.
- Johnston, M. V., Ishida, A., Ishida, W. N., Matsushita, H. B., Nishimura, A., & Tsuji, M. (2009). Plasticity and Injury in the Developing Brain. *Brain Dev.*, 31, 1-10.
- Katsman, D., Zheng, J., Spinelli, K., & Carmichael, S. T. (2003). Tissue microenvironments within functional cortical subdivisions adjacent to focal stroke. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 23(9), 997-1009.
- Khan, T. K., Sen, A., Hongpaisan, J., Lim, C. S., Nelson, T. J., & Alkon, D. L. (2015). PKC ϵ deficits in Alzheimer's disease brains and skin fibroblasts. *J Alzheimers Dis.*, 43(2), 491-509.
- Kim, S. J., Udupa, K., Ni, Z., Moro, E., Gunraj, C., Mazzella, F., Lozano, A. M., Hodaie, M., Lang, A. E., & Chen, R. (2015). Effects of subthalamic nucleus stimulation on motor cortex plasticity in Parkinson disease. *Neurology*, 85(5), 425-432.
- Klinkenberg, I., Sambeth, A., & Blokland, A. (2011). Acetylcholine and attention. *Behav. Brain Res.*, 221(2), 430-442.
- Kurth, M. C., Adler, C. H., Hilaire, M. S., Singer, C., Waters, C., LeWitt, P., Chernik, D. A., Dorflinger, E. E., & Yoo, K. (1997). Tolcapone improves motor function and reduces levodopa requirement in patients with Parkinson's disease experiencing motor fluctuations: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. Tolcapone Fluctuator Study Group I. *Neurology*, 48(1), 81-87.
- Latham, G. P., & Sejts, G. H. (1999). The Effects of Proximal and Distal Goals on Performance on a Moderately Complex Task. *Journal of Organizational Behavior*, 20(4), 421-429.
- Leggio, M. G., Mandolesi, L., Federico, F., Spirito, F., Ricci, B., Gelfo, F., & Petrosini, L. (2005). Environmental enrichment promotes improved spatial abilities and enhanced dendritic growth in the rat. *Behav Brain Res.*, 163(1), 78-90.
- Ling, D. S. F., Benardo, L. S., Serrano, P. A., Blace, N., Kelly, M. T., Crary, J. F., & Sacktor, T. (2002). Protein kinase M ζ is necessary and sufficient for LTP maintenance. *Nat Neurosci.*, 5, 295-296.

- Lisman, J. (2017). Glutamatergic synapses are structurally and biochemically complex because of multiple plasticity processes: long-term potentiation, long-term depression, short-term potentiation and scaling. *Phil. Trans. R. Soc. B.*, 372(1715), 1-11.
- Locke, E. A., Latham, G. P. (2002). Building a Practically Useful Theory of Goal Setting and Task Motivation; A 35Year Odyssey. *American Psychologist*, 57(9), 705-717.
- Lugaro, E. (1909). *Modern problems in psychiatry*. Manchester: The University Press.
- Malabou, C. (2008). *What should we do with our brain?* New York: Fordam University Press.
- Malec, J. F. (2017). Assessment for neuropsychological rehabilitation planning. In B. A. Wilson, J. Winegardner, C. M. van Heugten, & T. Ownsworth (Eds.), *Neuropsychological Rehabilitation. The International Handbook*, (p. 36-48). Londra: Routedledge.
- Marosi, K., Kim, S. W., Moehl, K., Scheibye-Knudsen, M., Cheng, A., Cutler, R., Camandola, S., & Mattson, M. P. (2016). 3-Hydroxybutyrate regulates energy metabolism and induces BDNF expression in cerebral cortical neurons. *J Neurochem.*, 139(5), 769-781.
- Martinsson, L., Hårdemark, H. G., & Eksborg, S. (2007). Should amphetamines be given to improve recovery after stroke? *Stroke*, 38(8), 2400-240.
- Marzola, P., Melzer, T., Pavesi, E., Gil-Mohapel, J., & Brocardo, P. S. (2023). Exploring the Role of Neuroplasticity in Development, Aging, and Neurodegeneration. *Brain Sci.*, 13, 1610, 1-32.
- Maseda, A., Sánchez, A., Marante, M. P., González-Abraldes, I., Buján, A., & Millán-Calenti, J. C. (2014). Effects of Multisensory Stimulation on a Sample of Institutionalized Elderly People With Dementia Diagnosis: A Controlled Longitudinal Trial. *American Journal of Alzheimer's Disease & Other Dementias®*, 29(5), 463-473.
- Mattson, M. P. (2012). Evolutionary aspects of human exercise – Born to run purposefully. *Ageing Res. Rev.*, 11(3), 347-352.
- Mercerón-Martínez, D., Almaguer-Melian, W., Serrano, T., Lorigados, L., Pavón, N., & Bergado, J. A. (2013). Hippocampal neurotrophins after stimulation of the basolateral amygdala, and memory improvement in lesioned rats. *Restor Neurol Neurosci.*, 31(2), 189-197.
- Mercerón-Martínez, D., Almaguer-Melian, W., Alberti-Amador, E., Estupiñán, B., Fernández, I., & Bergado, J. A. (2016). Amygdala electrical stimulation inducing spatial memory recovery

produces an increase of hippocampal bdnf and arc gene expression. *Brain Res Bull.*, 124, 254-261.

Merceron-Martinez, D., Almaguer-Melian, W., Alberti-Amador, E., & Bergado, J. A. (2018) Amygdala stimulation promotes recovery of behavioral performance in a spatial memory task and increases GAP-43 and MAP-2 in the hippocampus and prefrontal cortex of male rats. *Brain Res Bull.*, 142, 8-17.

Mercerón-Martínez, D., Almaguer-Melian, W., Alberti-Amador, E., Calderón-Peña, R., & Bergado, J. A. (2020). Amygdala stimulation ameliorates memory impairments and promotes c-Fos activity in fimbria-fornix-lesioned rats. *Synapse*, 74(12), e22179.

Mercerón-Martínez, D., Ibaceta-González, C., Salazar, C., Almaguer-Melian, W., Bergado-Rosado, J. A., & Palacios, A. G. (2021). Alzheimer's Disease, Neural Plasticity, and Functional Recovery. *J Alzheimers Dis.*, 82(2), 1-14.

Miocinovic, S., Somayajula, S., Chitnis, S., & Vitek, J. L. (2013). History, Applications, and Mechanisms of Deep Brain Stimulation. *JAMA Neurol.*, 70(2), 163-171.

Momsen, A. M., Rasmussen, J. O., Nielsen, C. V., Iversen, M. D., & Lund, H. (2012). Multidisciplinary team care in rehabilitation: an overview of reviews. *J Rehabil Med.*, 44(11), 901-912.

Morabito, C. (2004). *La mente nel cervello. Un'introduzione storica alla neuropsicologia cognitiva*. Bari: Editori Laterza.

Morgante, F., Espay, A. J., Gunraj, C., Lang, A. E., & Chen, R. (2006). Motor cortex plasticity in Parkinson's disease and levodopa-induced dyskinesias. *Brain*, 129, 1059-1069.

Najib, J. (2001). Entacapone: a catechol-O-methyltransferase inhibitor for the adjunctive treatment of Parkinson's disease. *Clin Ther.*, 23(6), 802-832.

Nelson, T. J., Sun, M. K., Lim, C., Sen, A., Khan, T., Chirila, F. V., & Alkon, D. L. (2017). Bryostatins Effects on Cognitive Function and PKC ϵ in Alzheimer's Disease Phase IIa and Expanded Access Trials. *J Alzheimers Dis.*, 58(2), 521-535.

Nithianantharajah, J., & Hannan, A. J. (2006). Enriched environments, experience-dependent plasticity and disorders of the nervous system. *Nature Reviews Neuroscience*, 7, 697-709.

- Nudo, R. J. (2013). Recovery after brain injury: mechanisms and principles. *Frontiers in Human Neuroscience*, 7, 1-14.
- Padilla, R. (2011). Effectiveness of environment-based interventions for people with Alzheimer's disease and related dementias. *American Journal of Occupational Therapy*, 65(5), 514-522.
- Page, S. J., Levine, P., & Leonard, A. (2007). Mental Practice in Chronic Stroke: Results of a Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Stroke*, 38(4), 1293-1297.
- Paillard, T., Rolland, Y., & de Souto Barreto, P. (2015). Protective Effects of Physical Exercise in Alzheimer's Disease and Parkinson's Disease: A Narrative Review. *J Clin Neurol.*, 11(3), 212-219.
- Pastalkova, E., Serrano, P., Pinkhasova, D., Wallace, E., Fenton, A., & Sacktor, T. C. (2006). Storage of spatial information by the maintenance mechanism of LTP. *Science*, 313, 1141-1144.
- Pekna, M., Pekny, M., Nilsson, M. (2012). Modulation of Neural Plasticity as a Basis for Stroke Rehabilitation. *AHA/ASA Journals*, 43(10), 2819-2828.
- Pereira, A. C., Huddleston, D. E., Brickman, A. M., Sosunov, A. A., Hen, R., McKhann, G. M., Sloan, R., Gage, F. H., Brown, T. R., & Small, S. A. (2007). An in vivo correlate of exercise-induced neurogenesis in the adult dentate gyrus. *PNAS*, 104(13), 5638-5643.
- Petzinger, G. M., Fisher, B. E., McEwen, S., Beeler, J. A., Walsh, J. P., & Jakowec, M. W. (2013). Exercise-enhanced neuroplasticity targeting motor and cognitive circuitry in Parkinson's disease. *Lancet Neurol.*, 12(7), 716-726.
- Picconi, B., Paillé, V., Ghiglieri, V., Bagetta, V., Barone, I., Lindgren, H. S., Bernardi, G., Angela Cenci, M., & Calabresi, P. (2008). 1-DOPA dosage is critically involved in dyskinesia via loss of synaptic depotentiation. *Neurobiol Dis.*, 29(2), 327-335.
- Pinar, C., Fontaine, C. J., Triviño-Paredes, J., Lottenberg, C. P., Gil-Mohapel, J., & Christie, B. R. (2017). Revisiting the Flip Side: Long-Term Depression of Synaptic Efficacy in the Hippocampus. *Neurosci. Biobehav. Rev.*, 80, 394-413.
- Poewe, W., Seppi, K., Tanner, C. M., Halliday, G. M., Brundin, P., Volkman, J., Schrag, A. E., & Lang, A. E. (2017). Parkinson disease. *Nature reviews Disease primers*, 3(1), 1-21.
- Pow, S., & Stahnisch, F. W. (2014). Kurt Goldstein (1878–1965). *J Neurol.*, 261, 1049-1050.

- Rascol, O., Fabbri, M., & Poewe, W. (2021). Amantadine in the treatment of Parkinson's disease and other movement disorders. *Lancet Neurol.*, 20(12), 1048-1056.
- Reitmeir, R., Kilic, E., Kilic, U., Bacigaluppi, M., ElAli, A., Salani, G., Pluchino, S., Gassmann, M., & Hermann, D. M. (2011). Post-acute delivery of erythropoietin induces stroke recovery by promoting perilesional tissue remodelling and contralesional pyramidal tract plasticity. *Brain*, 134, 84-99.
- Riederer, P., & Laux, G. (2011). MAO-inhibitors in Parkinson's Disease. *Exp Neurobiol.*, 20(1), 1-17.
- Rivest, J., Barclay, C. L., & Suchowersky, O. (1999). COMT inhibitors in Parkinson's disease. *Can J Neurol Sci.*, 26(S2), S34-38.
- Ruscher, K., Kuric, E., & Wieloch, T. (2012). Levodopa Treatment Improves Functional Recovery After Experimental Stroke. *Stroke*, 43(2), 507-513.
- Ruscher, K., Shamloo, M., Rickhag, M., Ladunga, I., Soriano, L., Gisselsson, L., Toresson, H., Ruslim-Litrus, L., Oksenberg, D., Urfer, R., Johansson, B. B., Nikolich, K., & Wieloch, T. (2011). The sigma-1 receptor enhances brain plasticity and functional recovery after experimental stroke. *Brain*, 134, 732-746.
- Salat, D., & Tolosa, E. (2013). Levodopa in the Treatment of Parkinson's Disease: Current Status and New Developments. *J Parkinsons Dis.*, 3(3), 255-269.
- Saposnik, G., Teasell, R., Mamdani, M., Hall, J., McIlroy, W., Cheung, D., Thorpe, K. E., Cohen, L. G., & Bayley, M. (2010). Effectiveness of virtual reality using Wii gaming technology in stroke rehabilitation: a pilot randomized clinical trial and proof of principle. *Stroke*, 41(7), 1477-1484.
- Särkämö, T., Pihko, E., Laitinen, S., Forsblom, A., Soinila, S., Mikkonen, M., Autti, T., Silvennoinen, H. M., Erkkilä, J., Laine, M., Peretz, I., Hietanen, M., & Tervaniemi, M. (2010). Music and speech listening enhance the recovery of early sensory processing after stroke. *J Cogn Neurosci.*, 22(12), 2716-2727.
- Särkämö, T., Tervaniemi, M., Laitinen, S., Forsblom, A., Soinila, S., Mikkonen, M., Autti, T., Silvennoinen, H. M., Erkkilä, J., Laine, M., Peretz, I., & Hietanen, M. (2008). Music listening enhances cognitive recovery and mood after middle cerebral artery stroke. *Brain*, 131, 866-876.

- Scheidtmann, K., Fries, W., Müller, F., & Koenig, E. (2001). Effect of levodopa in combination with physiotherapy on functional motor recovery after stroke: a prospective, randomised, double-blind study. *Lancet*, 358(9284), 787-790.
- Sciacca, G., Mostile, G., Disilvestro, I., Donzuso, G., Nicoletti, A., & Zappia, M. (2023). Long-Duration Response to Levodopa, Motor Learning, and Neuroplasticity in Early Parkinson's Disease. *Mov Disord.*, 38(4), 626-635.
- Sen, A., Alkon, D. L., & Nelson, T. J. (2012). Apolipoprotein E3 (ApoE3) but not ApoE4 protects against synaptic loss through increased expression of protein kinase C epsilon. *J Biol Chem.*, 287(19), 15947-15958.
- Singh, N., Pillay, V., & Choonara, Y. E. (2007). Advances in the treatment of Parkinson's disease. *Prog. Neurobiol.*, 81(1), 29-44.
- Sonde, L., Nordström, M., Nilsson, C. G., Lökk, J., & Viitanen, M. (2001). A double-blind placebo-controlled study of the effects of amphetamine and physiotherapy after stroke. *Cerebrovasc Dis.*, 12(3), 253-257.
- Sotelo, C., Dusart, I. (2014). Structural Plasticity in Adult Nervous System: An Historic Perspective In M. P. Junier, S. G. Kernie, *Endogenous Stem Cell-Based Brain Remodeling in Mammals*, (pp. 5-41). New York: Springer Science+Business Media.
- Stuchlik, A. (2014). Dynamic learning and memory, synaptic plasticity and neurogenesis: an update. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 8, 1-6.
- Sun, M. K., Hongpaisan, J., Nelson, T. J., & Alkon, D. L. (2008). Poststroke neuronal rescue and synaptogenesis mediated in vivo by protein kinase C in adult brains. *Proc Natl Acad Sci.*, 105(36), 13620-13625.
- Thored, P., Arvidsson, A., Cacci, E., Ahlenius, H., Kallur, T., Darsalia, V., Ekdahl, C. T., Kokaia, Z., & Lindvall, O. (2006). Persistent Production of Neurons from Adult Brain Stem Cells During Recovery after Stroke, *Stem Cells*, 24(3), 739-747.
- Treig, T., Werner, C., Sachse, M., & Hesse, S. (2003). No benefit from D-amphetamine when added to physiotherapy after stroke: a randomized, placebo-controlled study. *Clin Rehabil.*, 17(6), 590-599.
- Trojan, S., & Pokorný, J. (1999). Theoretical Aspects of Neuroplasticity. *Physiol. Res.*, 48(2), 87-97.

- Tsai, S. Y., Markus, T. M., Andrews, E. M., Cheatwood, J. L., Emerick, A. J., Mir, A. K., Schwab, M. E., & Kartje, G. L. (2007). Intrathecal treatment with anti-Nogo-A antibody improves functional recovery in adult rats after stroke. *Exp Brain Res.*, 182(2), 261-266.
- Turner-Stokes, L. (2009). Goal attainment scaling (GAS) in rehabilitation: a practical guide. *Clinical Rehabilitation*, 23(4), 362-370.
- Udupa, K., Bahl, N., Ni, Z., Gunraj, C., Mazzella, F., Moro, E., Hodaie, M., Lozano, A. M., Lang, A. E., & Chen, R. (2016). Cortical Plasticity Induction by Pairing Subthalamic Nucleus Deep-Brain Stimulation and Primary Motor Cortical Transcranial Magnetic Stimulation in Parkinson's Disease. *J Neurosci.*, 36(2), 396-404.
- Uriri-Glover, J., McCarthy, M., & Cesarotti, E. (2012). Alzheimer disease: what new evidence shows. *Nurs Manage.*, 43(11), 26-31.
- Vázquez-Guardado, A., Yang, Y., Bandodkar, A. J., & Rogers, J. A. (2020). Recent advances in neurotechnologies with broad potential for neuroscience research. *Nat Neurosci.*, 23(12), 1522-1536.
- Vestri, A., Paparella, G., Peruch, F., Guerra, P., Frare, M., & Marchi, S. (2008). Metodologia per la riabilitazione dei deficit cognitivi: proposta per interventi tecnici in una prospettiva multidimensionale. *Europa medicophysica*, 44, 1-4.
- Villar-Cheda, B., Sousa-Ribeiro, D., Rodriguez-Pallares, J., Rodriguez-Perez, A. I., Guerra, M. J., & Labandeira-Garcia, J. L. (2009). Aging and sedentarism decrease vascularization and VEGF levels in the rat substantia nigra. Implications for Parkinson's disease. *J Cereb Blood Flow Metab.*, 29(2), 230-234.
- von Bernhardi, R., Eugenin, J., & Muller, K. J. (2017). *The Plastic Brain*. Cham: Springer International Publishing AG.
- Wade, D. T. (2009). Goal setting in rehabilitation: an overview of what, why and how. *Clin Rehabil.*, 23(4), 291-295
- Walker-Batson, D., Smith, P., Curtis, S., Unwin, H., & Greenlee, R. (1995). Amphetamine Paired With Physical Therapy Accelerates Motor Recovery After Stroke: Further Evidence. *Stroke*, 26(12), 2254-2259.
- Whitlock, J. R., Heynen, A. J., Shuler, M. G., & Bear, M. F. (2006). Learning induces long-term potentiation in the hippocampus. *Science*, 313(5790), 1093-1097.

- Wieloch, T., & Nikolich, K. (2006). Mechanisms of neural plasticity following brain injury. *Current opinion in neurobiology*, 16(3), 258-264.
- Wiessner, C., Bareyre, F. M., Allegrini, P. R., Mir, A. K., Frentzel, S., Zurini, M., Schnell, L., Oertle, T., Schwab, M. E. (2003). Anti-Nogo-A antibody infusion 24 hours after experimental stroke improved behavioral outcome and corticospinal plasticity in normotensive and spontaneously hypertensive rats. *J Cereb Blood Flow Metab.*, 23(2), 154-165.
- Wilson, B. A. (2017). The development of neuropsychological rehabilitation: an historical examination of theoretical and practical issues. In B. A. Wilson, J. Winegardner, C. M. van Heugten, & T. Ownsworth (Eds.), *Neuropsychological Rehabilitation. The International Handbook*, (pp. 1-16). Londra: Routledge.
- Wilson, B. A., & Betteridge, S. (2019). *Essentials of Neuropsychological Rehabilitation*. New York: The Guilford Press.
- Wilson, B. A., & Gracey, F. (2009). Towards a comprehensive model of neuropsychological rehabilitation. In B. A. Wilson, F. Gracey, J. J. Evans, & A. Bateman (Eds.), *Neuropsychological Rehabilitation. Theory, Models, Therapy and Outcome*, (pp. 1-21). New York: Cambridge University Press.
- Wilson, B. A., Evans, J. J., & Gracey, F. (2009). Goal setting as a way of planning and evaluating neuropsychological rehabilitation. In B. A. Wilson, F. Gracey, J. J. Evans, & A. Bateman (Eds.), *Neuropsychological Rehabilitation. Theory, Models, Therapy and Outcome*, (pp. 37-46). New York: Cambridge University Press.
- Wilson, B. A., Gracey, F., Malley, D., Bateman, A., & Evans, J. J. (2009). The Oliver Zangwill Centre approach to neuropsychological rehabilitation. In B. A. Wilson, F. Gracey, J. J. Evans, & A. Bateman (Eds.), *Neuropsychological Rehabilitation. Theory, Models, Therapy and Outcome*, (pp. 47-67). New York: Cambridge University Press.
- Wiskott, L., Rasch, M. J., & Kempermann, G. (2006). A functional hypothesis for adult hippocampal neurogenesis: avoidance of catastrophic interference in the dentate gyrus. *Hippocampus*, 16(3), 329-343.
- Xu, Q., Park, Y., Huang, X., Hollenbeck, A., Blair, A., Schatzkin, A., & Chen, H. (2010). Physical activities and future risk of Parkinson disease. *Neurology*, 75(4), 341-348.

- Yang, W. J., Wen, H. Z., Zhou, L. X., Luo, Y. P., Hou, W. S., Wang, X., & Tian, X. L. (2019). After-effects of repetitive anodal transcranial direct current stimulation on learning and memory in a rat model of Alzheimer's disease. *Neurobiol Learn Mem.*, 161, 37-45.
- Yasuhara, T., Shingo, T., Kobayashi, K., Takeuchi, A., Yano, A., Muraoka, K., Matsui, T., Miyoshi, Y., Hamada, H., & Date, I. (2004). Neuroprotective effects of vascular endothelial growth factor (VEGF) upon dopaminergic neurons in a rat model of Parkinson's disease. *Eur J Neurosci.*, 19(6), 1494-1504.
- Yokoe, M., Mano, T., Maruo, T., Hosomi, K., Shimokawa, T., Kishima, H., Oshino, S., Morris, S., Kageyama, Y., Goto, Y., Shimizu, T., Mochizuki, H., Yoshimine, T., & Saitoh, Y. (2018). The optimal stimulation site for high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in Parkinson's disease: A double-blind crossover pilot study. *J Clin Neurosci.*, 47, 72-78.
- Yuan, T. F., Li, W. G., Zhang, C., Wei, H., Sun, S., Xu, N. J., Liu, J., & Xu, T. L. (2020). Targeting neuroplasticity in patients with neurodegenerative diseases using brain stimulation techniques. *Transl Neurodegener.*, 9(1), 1-10.
- Zai, L., Ferrari, C., Dice, C., Subbaiah, S., Havton, L. A., Coppola, G., Geschwind, D., Irwin, N., Huebner, E., Strittmatter, S. M., & Benowitz, L. I. (2011). Inosine augments the effects of a Nogo receptor blocker and of environmental enrichment to restore skilled forelimb use after stroke. *J Neurosci.*, 31(16), 5977-5988.
- Zhang, L., Li, Y., Zhang, C., Chopp, M., Gosiewska, A., & Hong, K. (2011). Delayed Administration of Human Umbilical Tissue-Derived Cells Improved Neurological Functional Recovery in a Rodent Model of Focal Ischemia. *Stroke*, 42(5), 1437-1444.
- Zhang, L., Zhang, R. L., Wang, Y., Zhang, C., Zhang, Z. G., Meng, H., & Chopp, M. (2005). Functional recovery in aged and young rats after embolic stroke: treatment with a phosphodiesterase type 5 inhibitor. *Stroke*, 36(4), 847-852.
- Zhang, L., Zhang, Z., Zhang, R. L., Cui, Y., LaPointe, M. C., Silver, B., & Chopp, M. (2006). Tadalafil, a long-acting type 5 phosphodiesterase isoenzyme inhibitor, improves neurological functional recovery in a rat model of embolic stroke. *Brain Res.*, 1118(1), 192-198.
- Zhao, C., Deng, W., & Gage, F. H. (2008). Mechanisms and Functional Implications of Adult Neurogenesis. *Cell*, 132, 645-660.

Zhao, J., Li, Z., Cong, Y., Zhang, J., Tan, M., Zhang, H., Geng, N., Li, M., Yu, W., & Shan, P. (2017). Repetitive transcranial magnetic stimulation improves cognitive function of Alzheimer's disease patients. *Oncotarget*, 8(20), 33864-33871.