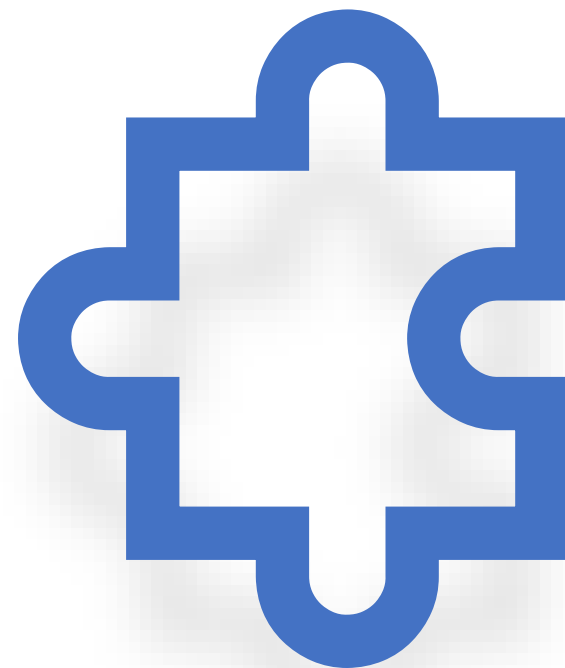


Neuroplasticita'



Una definizione

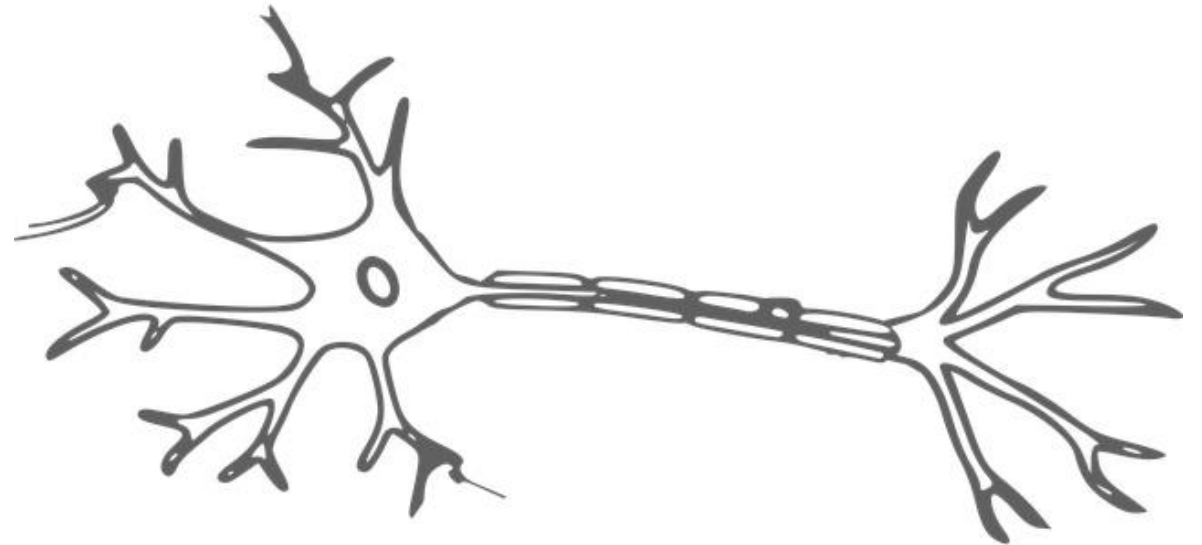
Enciclopedia Treccani: la capacità del sistema nervoso di adattare la propria struttura in risposta a una varietà di fattori e di stimoli interni o esterni, comprese le situazioni patogene acute (per esempio, ictus cerebrali, traumi).

Quale implicazione?

Riabilitazione cognitiva e neuroplasticita'

La riabilitazione cognitiva si basa sul principio di **neuroplasticita'**, ovvero sul fatto che le strutture del sistema nervoso **non siano cristallizzate** sin dalla nascita, bensì' soggette a importanti modificazioni.

Tali modificazioni possono interessare le **sinapsi**, e le strutture **dendritiche**.

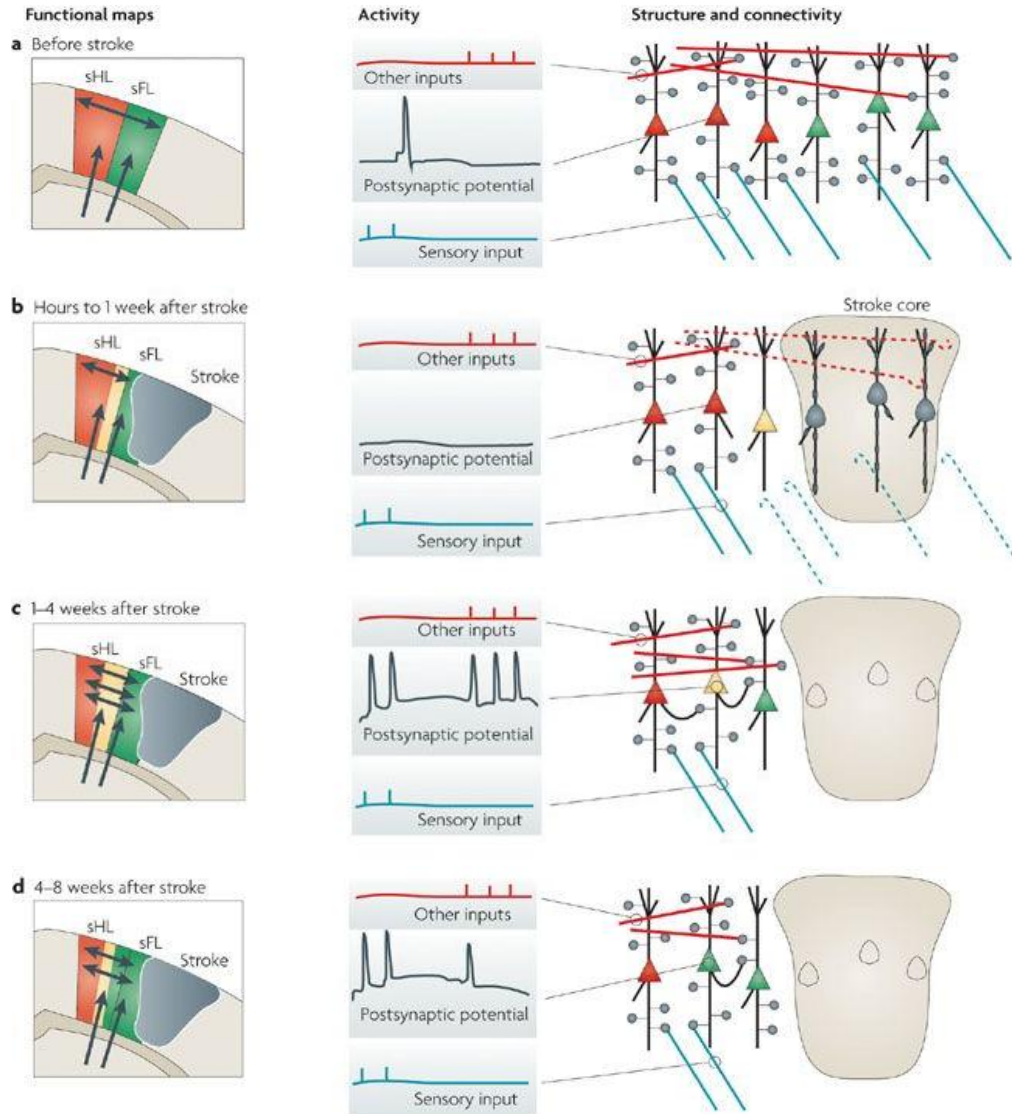


I fattori responsabili della plasticità neurale

Fino alla seconda metà del secolo scorso si riteneva che la neuroplasticità riguardasse soltanto l'**età pediatrica** (concetto di **periodo critico**). In realtà si è scoperto che il sistema nervoso è sempre soggetto a modifiche:

- 1) Modificazioni del sistema nervoso a seguito di **cambiamenti dell'ambiente esterno** (e.g., deprivazione/arricchimento sensoriale).
- 2) Modificazioni del sistema nervoso a seguito di **cambiamenti dell'ambiente interno** (e.g., lesioni cerebrali, trattamenti farmacologici).

Lesione cerebrale e neuroplasticita': evidenze su modelli animali



Tempo ed eventi associati al recupero da ictus nella zona peri-infartuale

- La struttura di un circuito neurale **normale** nel topo (arti inferiori).
- Durante le prime ore/giorni dall'ictus, i neuroni del nucleo ischemico **muoiono** (grigio), mentre quelli vicini al confine di questa regione potrebbero sopravvivere ma **perdere le spine dendritiche** (giallo).
- 1-4 settimane dopo l'ictus, i processi di **promozione della crescita** sono elevati. Nuove proiezioni assionali corticali orizzontali e aumento del turnover e della sinaptogenesi della colonna dendritica peri-infartuale. **I neuroni diventano sempre più eccitabili.**
- 4-8 settimane dopo l'ictus si verifica il **raffinamento** delle connessioni sinaptiche, con maggiore specificità nelle risposte sensoriali.

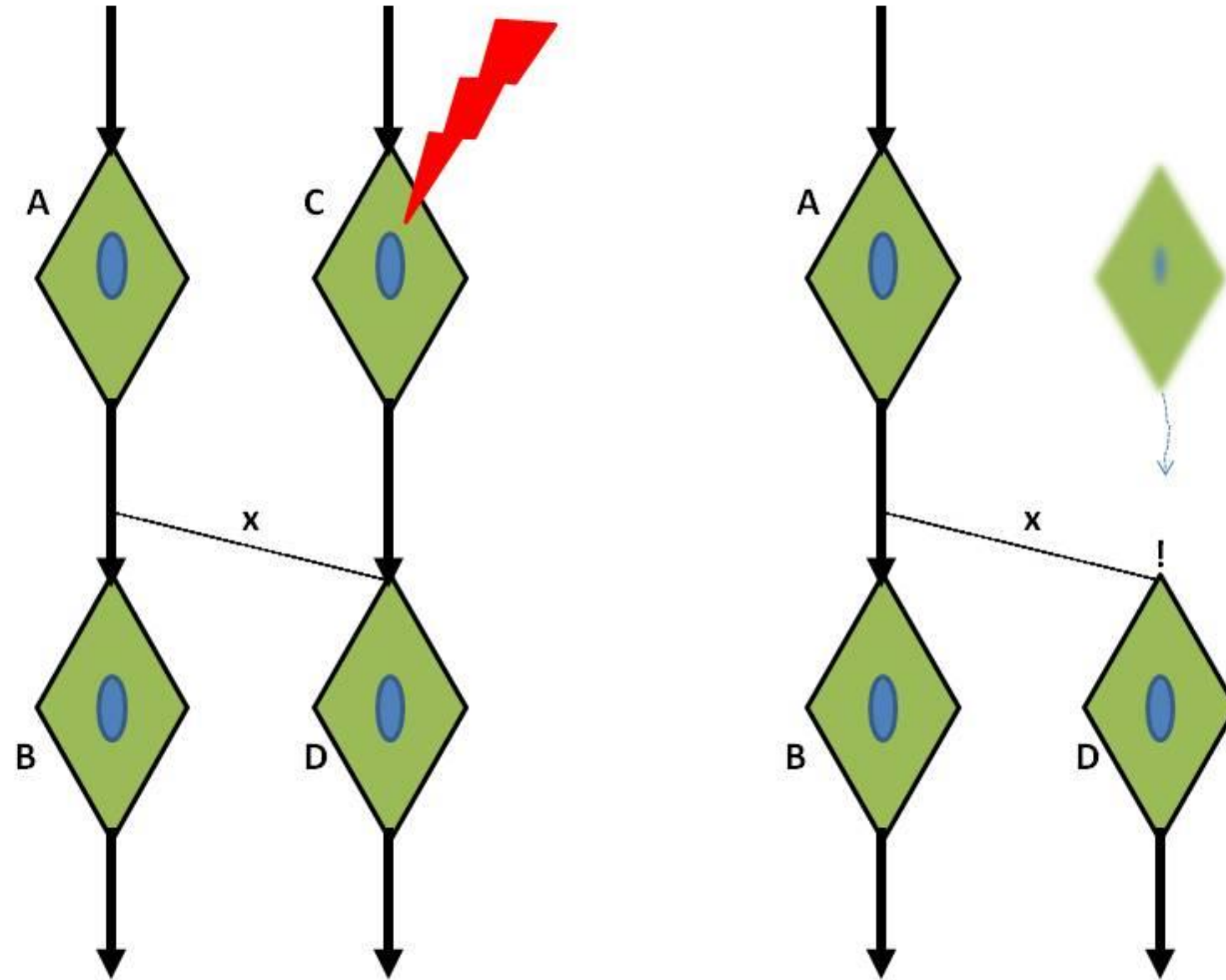
Eventi (neurochimici) acuti associati alla lesione corticale che promuovono la neuroplasticita'

- Nei tessuti corticali intatti, circostanti l'area lesionata, si verifica il rilascio di fattori neurotrofici come il **Brain derived neurotrophic factor (BDNF)**.
- Cio' si associa ad un aumento del **glutammato** e una diminuzione del **GABA**. Tali modifiche neurochimiche comportano un generale **aumento dell'eccitabilita'** neurale considerata cruciale al processo di neuroplasticita'.
- In questo ambiente il **NGF** (scoperto dalla Montalcini) giocherebbe un ruolo essenziale, favorendo la differenziazione e l'accrescimento dei **recettori sinaptici**.

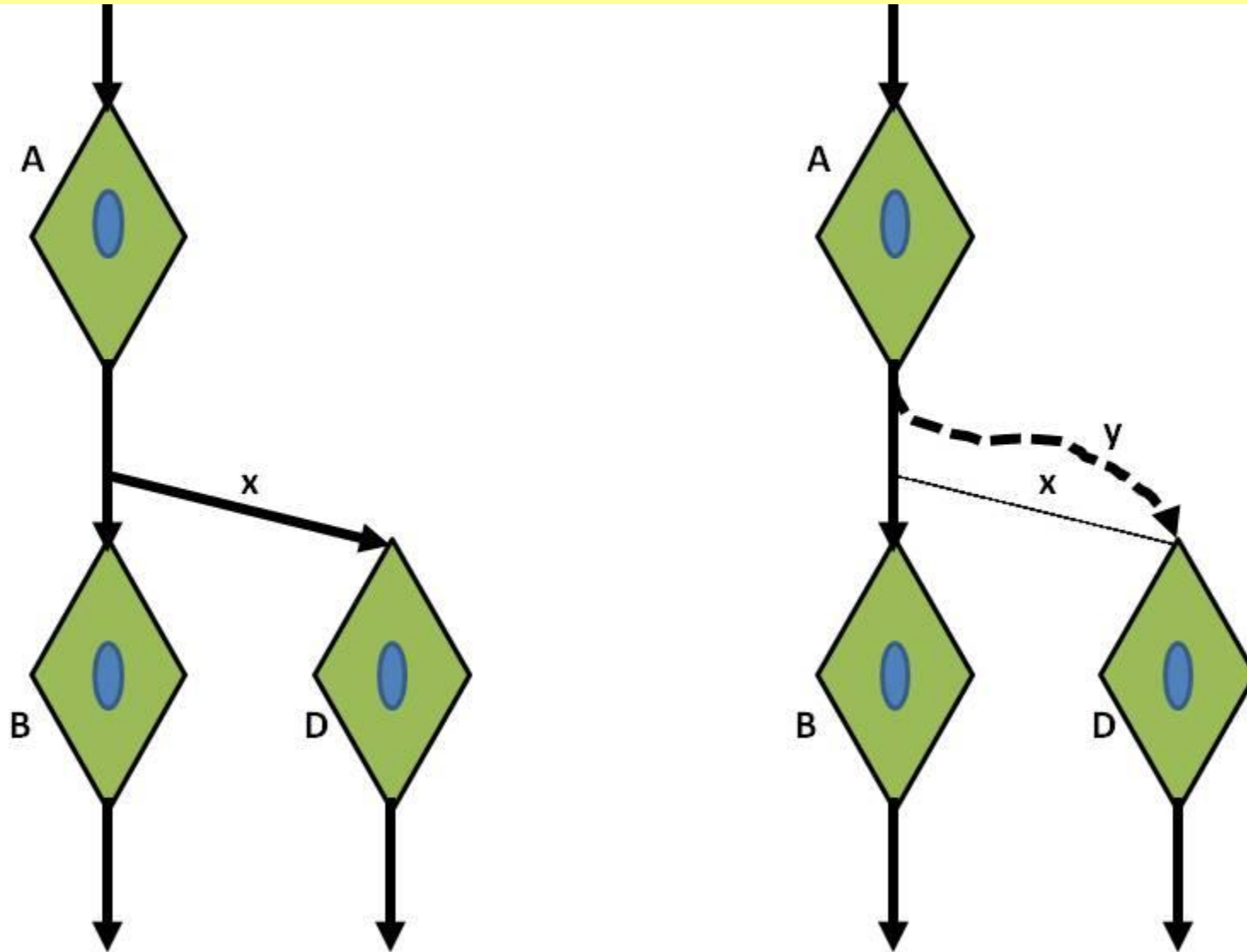


Meccanismi precoci di recupero: lo smascheramento

Se una lesione colpisce il neurone "C" (a sinistra del disegno), questi andrà incontro a degenerazione, e con lui il prolungamento assionico che precedentemente occupava il sito sinaptico sul neurone "D" (a destra del disegno)



Meccanismo dello "smascheramento sinaptico" per il quale, connessioni precedentemente silenziose diventano attive. Questo processo viene invocato per spiegare le modificazioni plastiche molto veloci che insorgono a breve distanza di tempo dalla lesione. A destra viene mostrato il meccanismo dello "sprouting collaterale", per effetto del quale, arborizzazioni di nuova formazione vanno ad occupare il sito sinaptico vacante del neurone "D"



Potenziamento sinaptico e sinaptogenesi

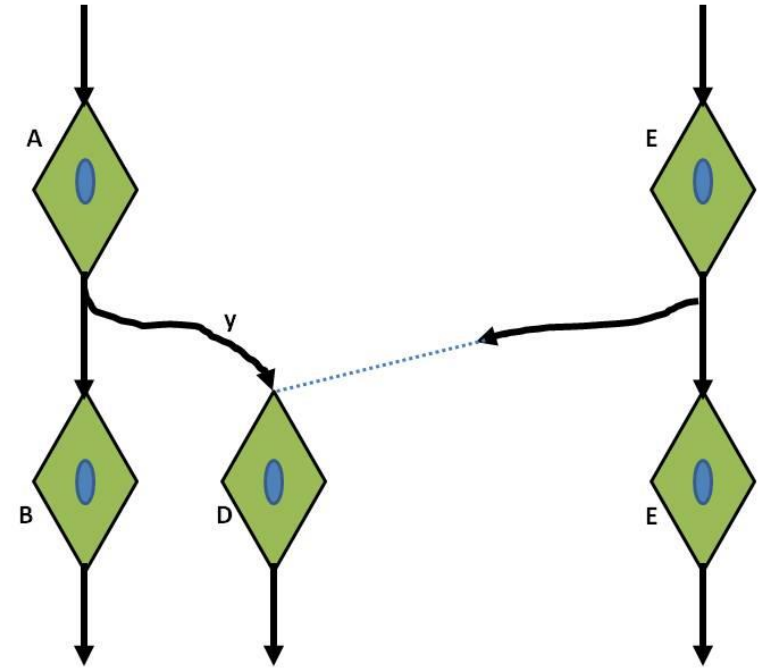
Si ritiene che il **potenziamento sinaptico** e la **sinaptogenesi** (*formazione di nuove connessioni sinaptiche*) siano alla base della plasticità neurale. A tal proposito si indentificano due processi:

LTP: la **stimolazione ad alta frequenza** di un fascio di assoni **provoca il potenziamento della trasmissione sinaptica** che persiste a lungo dopo la stimolazione iniziale (si ritiene che questo fenomeno abbia luogo nella formazione/consolidamento di nuove tracce di memoria).

LTD: riflette un indebolimento delle sinapsi tra neuroni che possono comportare inattivazione di un circuito neurale.

Fenomeni legati al rimodellamento neurale

- 1) LTP puo' favorire la *formazione di nuove spine dendridiche* (**sinaptogenesi**). Cio' ha l'effetto di rendere il neurone piu' sensibile agli stimoli esterni.
- 2) **Sprouting**, ovvero formazione di **nuovi prolungamenti assonali** che hanno l'effetto di determinare nuovi contatti sinaptici.



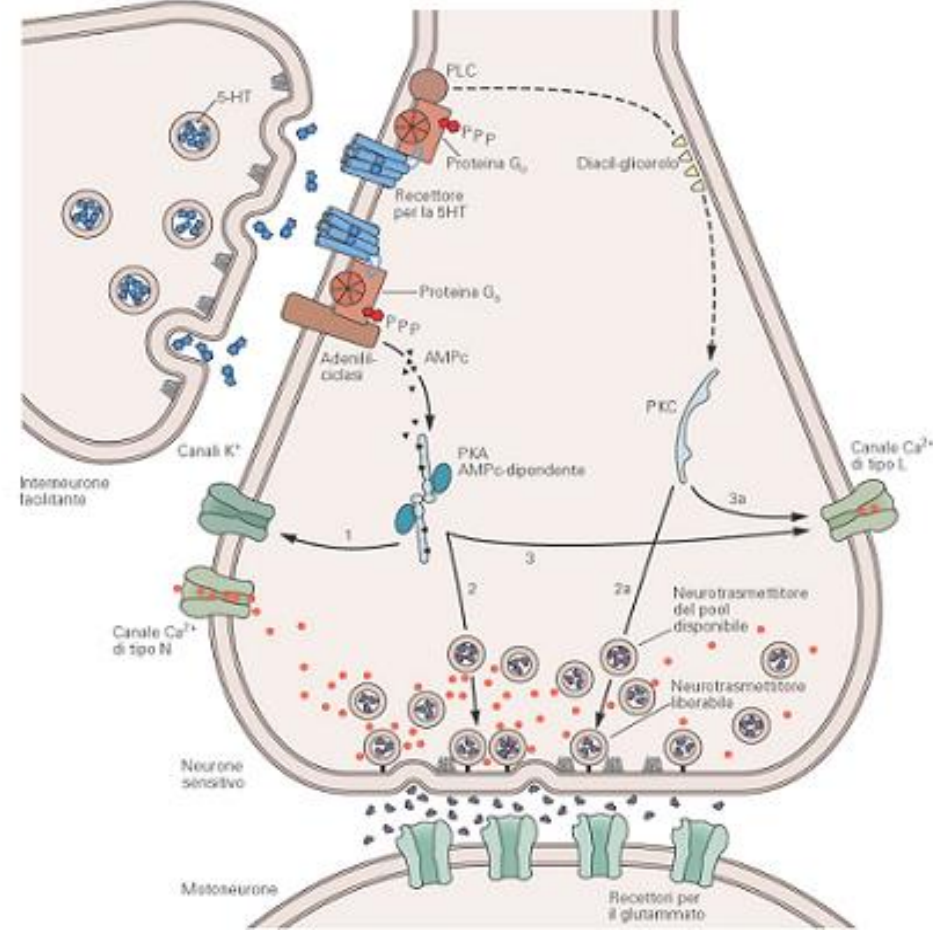
Sensibilizzazione: Facilitazione sinaptica (LTP)

L'esposizione ad uno **stimolo nocivo** comporta una **facilitazione** presinaptica mediata dal rilascio di **5-HT** nella trasmissione degli impulsi in corrispondenza del neurone sensitivo.

Il riflesso di retroazione diviene via via più pronunciato.



B Tre bersagli molecolari interessati nella facilitazione presinaptica

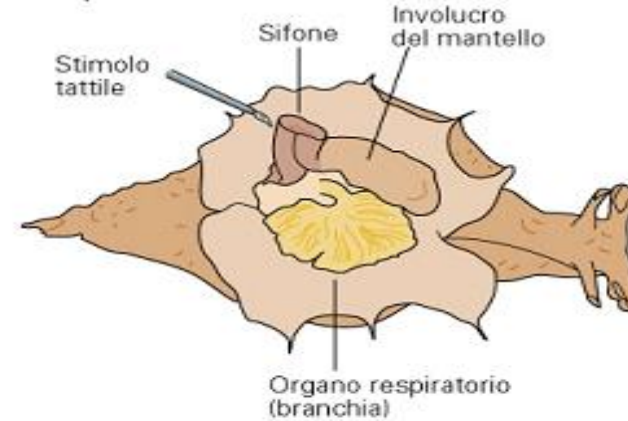


Abitudine: depressione sinaptica (LTD)

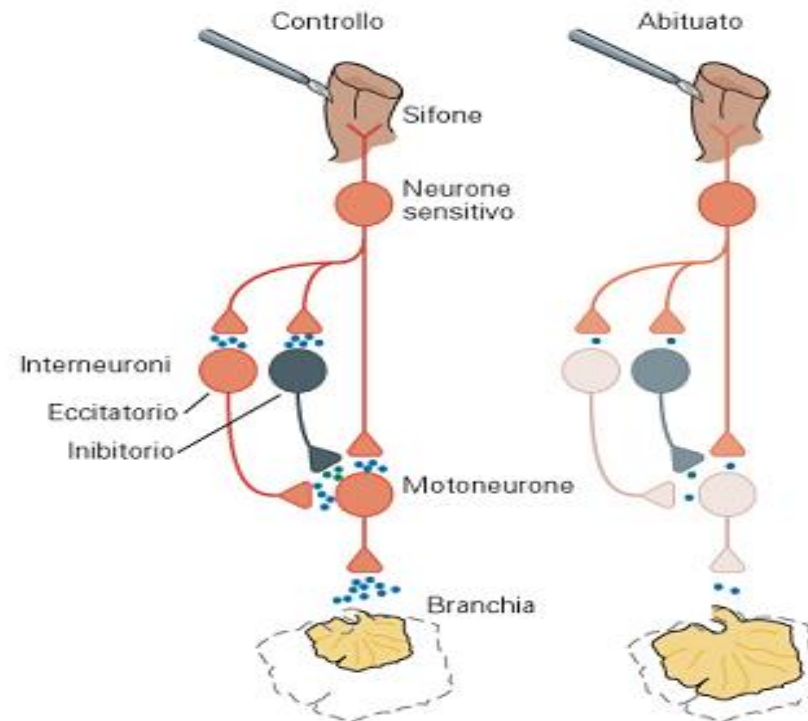
La **ripetizione di uno stimolo tattile innocuo** sulla branchia del mollusco si associa ad una progressiva **riduzione del riflesso di retroazione**. Ciò che porta ad una progressiva diminuzione della risposta presinaptica non è la disponibilità di un certo neurotrasmettitore ma dalla **riduzione** della disponibilità di un altro neurotrasmettitore, il **glutammato**, di tipo eccitatorio.

Ciò potrebbe essere causato da una progressiva **riduzione** della mobilità delle vescicole di neurotrasmettitore (**glutammato**) a livello sinaptico.

A Dispositivo sperimentale

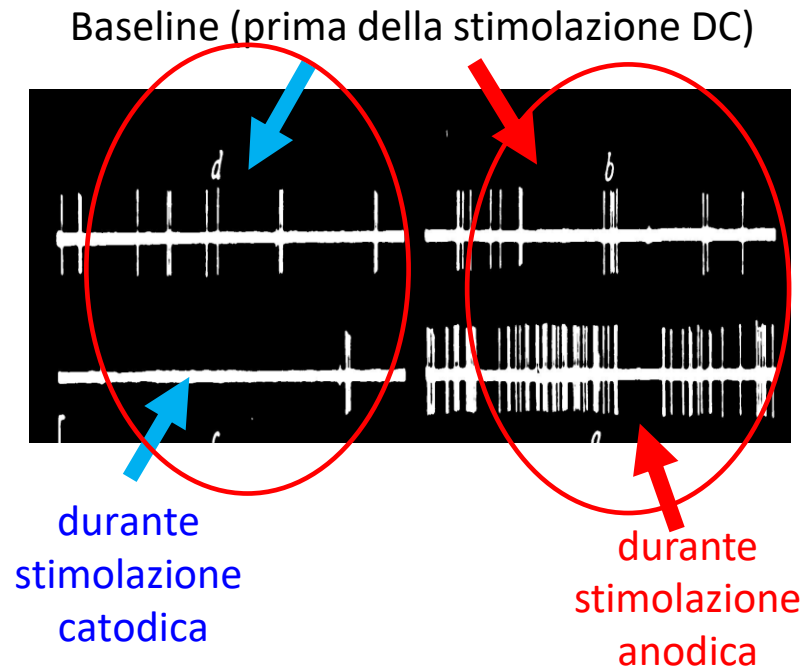


B Circuito del riflesso di retrazione della branchia

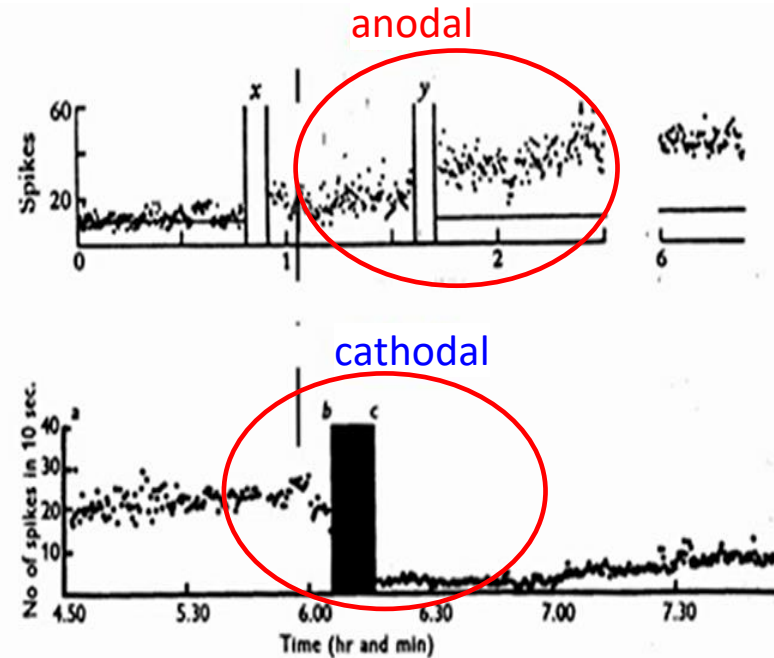


Stimolazione cerebrale non invasiva e neuroplasticita': effetti su modelli animali

Effetti durante la stimolazione (online)



...e in seguito alla stimolazione (aftereffect)



Gli effetti indotti a livello del potenziale di membrana, portano ad una modulazione del frequenza di scarica dei neuroni

Modificazioni di mappe corticali

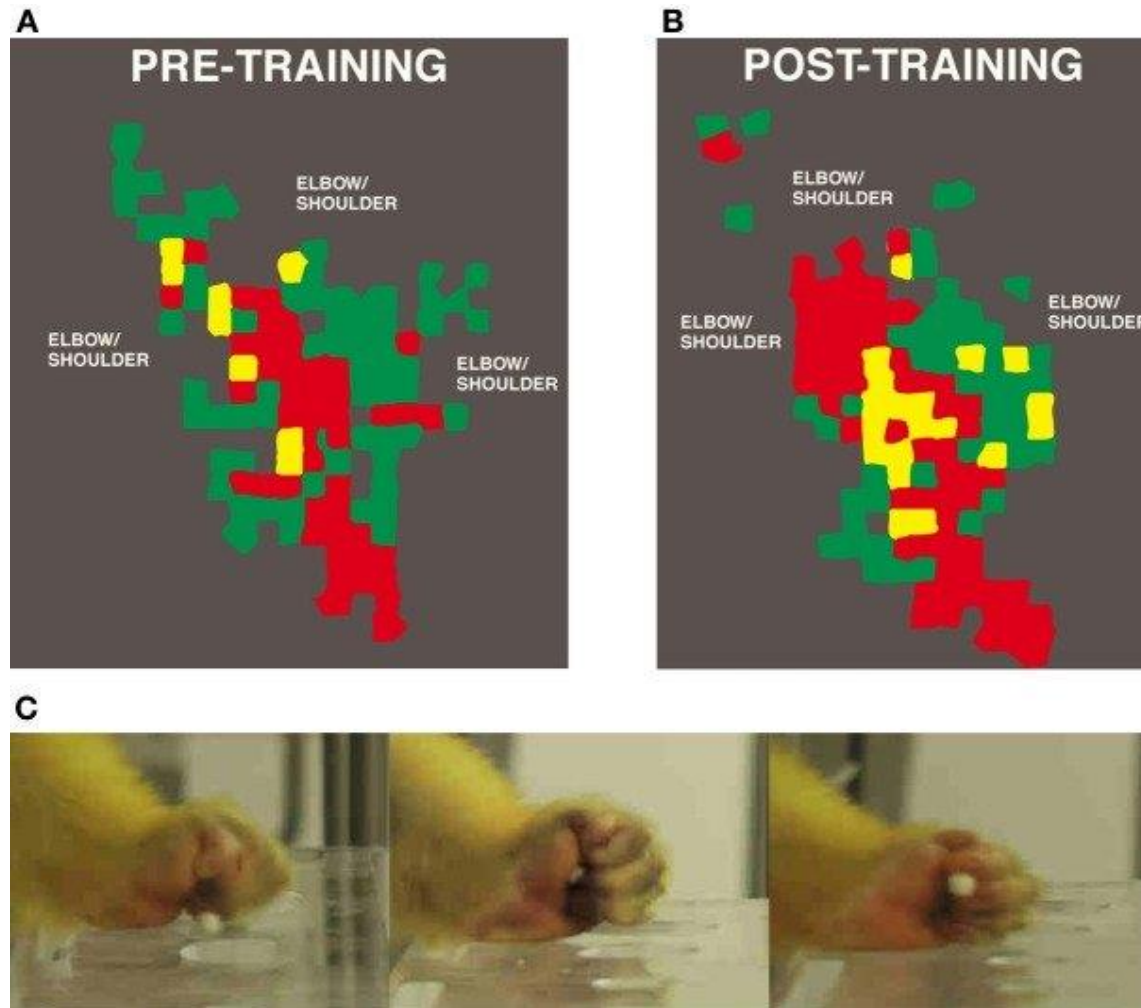
La neuroplasticità può avere degli effetti anche a livello macroscopico, intervenendo sull'organizzazione topografica delle aree cerebrali.

Ad esempio, il **training motorio** intensivo e costante (e.g. nel caso degli atleti o dei musicisti) di un determinato distretto muscolare comporta una modifica sostanziale dell'area motoria deputata al controllo di tale muscolo/i. Sono anche **fattori genetici** che predispongono alla possibilità di massimizzare gli effetti di un training.

Un fenomeno simile, ma di effetto opposto a quello del training, ha luogo nei casi di **deprivazione sensoriale** (e.g., cecità oculare)



Rappresentazione (**post ictus**) degli arti anteriori nella corteccia motoria di un primate dopo un **training** per potenziare l'abilità delle dita



Le aree delle dita (**rosse**) si espandono dopo soli 12 giorni di training.

(A) Mappa pre-training.

(B) Mappa post-training.

(C) Immagini del primate che recupera pellet di cibo da piccole fessure (Nudo et al., 1996a).

Riorganizzazione corticale e neuroplasticity: evidenze in pazienti ciechi

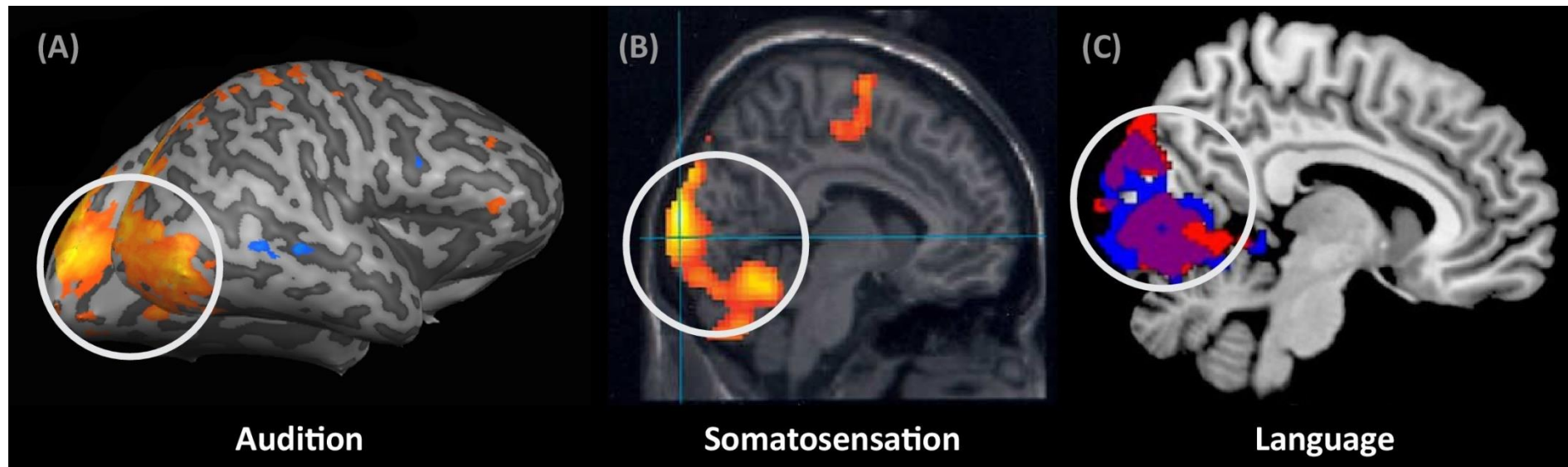


Esempi di riorganizzazione corticale nella cecità precoce utilizzando la risonanza magnetica funzionale.

(A) Le regioni corticali occipitali sono maggiormente attivate nei soggetti **ciechi dalla nascita** in risposta all'elaborazione **uditiva** (compito di localizzazione del suono).

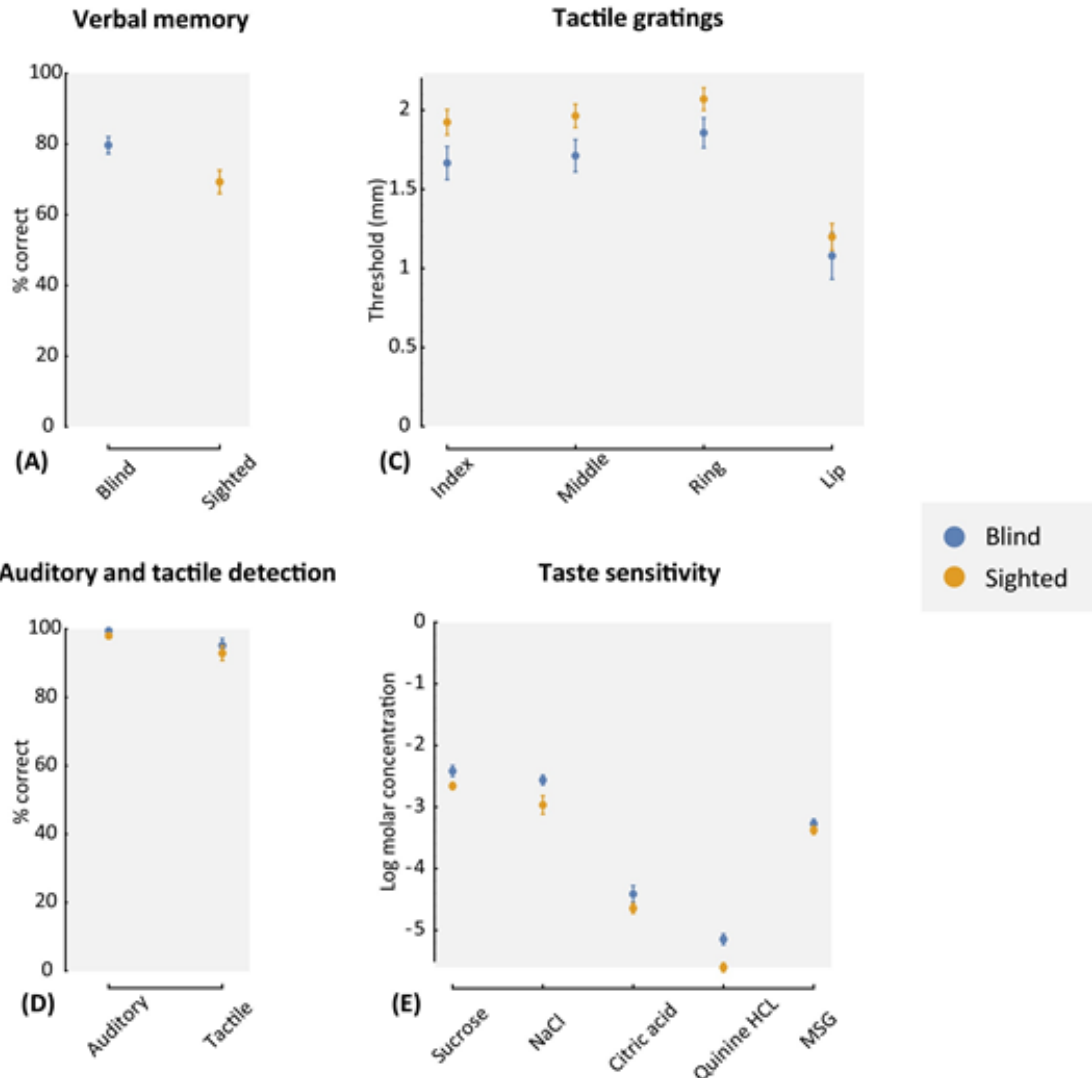
(B) Risposte corticali occipitali all'interno di un gruppo di soggetti ciechi che leggono il **Braille** (rispetto alla condizione di riposo).

(C) Maggiore attività nella corteccia occipitale nei ciechi (rispetto ai controlli) in risposta a stimoli **linguistici uditivi**.



Cecita' precoce e performance sensoriale

Trends in Cognitive Sciences



Confronto delle prestazioni di persone non vedenti e vedenti in una varietà di compiti. Esempi di compiti in cui i partecipanti non vedenti mostrano un vantaggio rispetto alle loro controparti vedenti. Esempi di compiti in cui non ci sono differenze tra i due gruppi o uno svantaggio per i non vedenti.

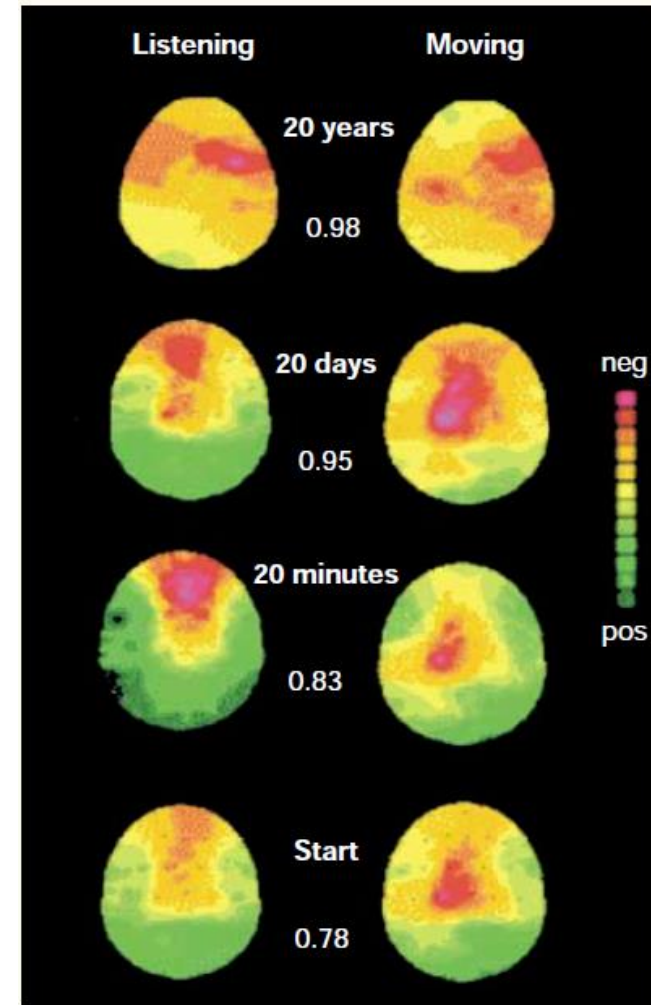
Apprendimento e neuroplasticita': l'attivita cerebrale di un musicista cambia con l'expertise

Integrazione sensorimotoria nei musicisti:

*Mappe di attivazione elettroencefalografica durante l'ascolto di un brano musicale **eseguito** al pianoforte e durante **l'osservazione** della sua esecuzione motoria in assenza di audio.*

Prima dell'allenamento, nei soggetti principianti (naive) (**Start**) si evidenzia una differenza sostanziale tra ascolto e osservazione. Attraverso il training, dopo **20 minuti** o **20 giorni**, le distribuzioni topografiche diventano sempre più simili.

In **pianisti professionisti** con circa 20 anni di allenamento, le mappe in entrambe le condizioni sono praticamente identiche.



Robert Schumann



Neuroplasticita' maladattiva

Un training prolungato puo' causare una malattia nota col termine **dystonia** che affligge circa l'1% dei musicisti causando la fine della loro carriera.

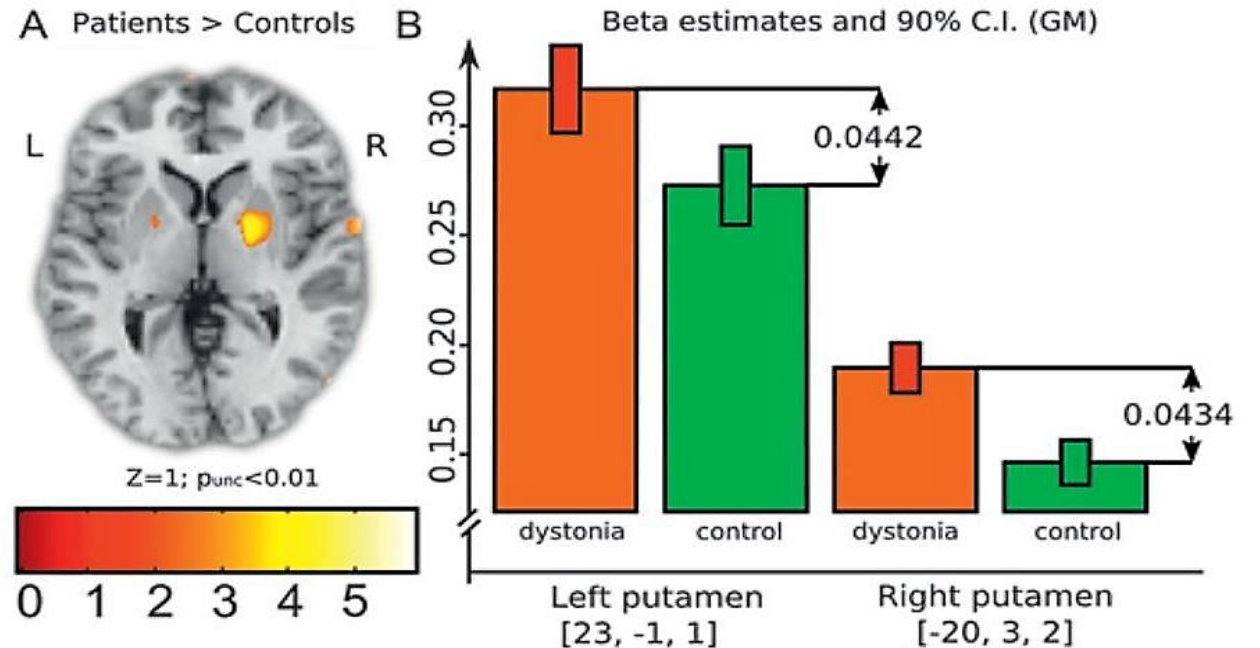


Figure 1 Group estimates at the peak locations of the statistical map in the left and right putamen and the globus pallidus. (A) Spatial distribution of voxels in the putamen showing an increased grey-matter (GM) volume in the MD group compared with controls (for visualisation purposes, a statistical threshold of uncorrected p (p_{unc}) of <0.01 was used). (B) Differences in regional grey-matter volume on both hemispheres with equal sizes. Different error variances (as indicated by slightly larger CIs on the left hemisphere) lead to smaller (non-significant) statistical estimates.

Distonie

La distonia è caratterizzata da contrazioni muscolari involontarie di lunga durata (sostenute) che **possono forzare le persone ad assumere posizioni anomale**, ad esempio causando una rotazione di tutto il corpo, del tronco, degli arti o del collo.

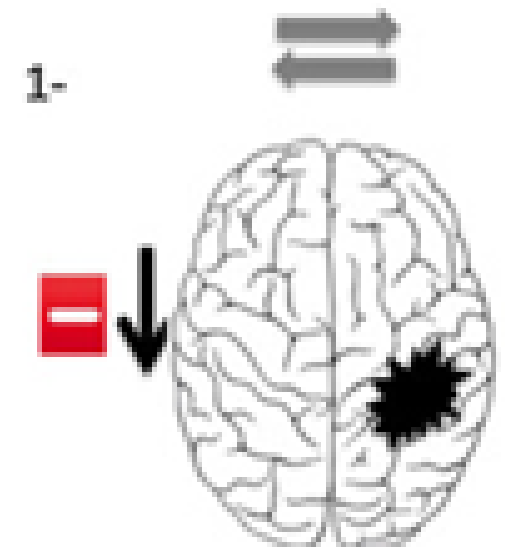
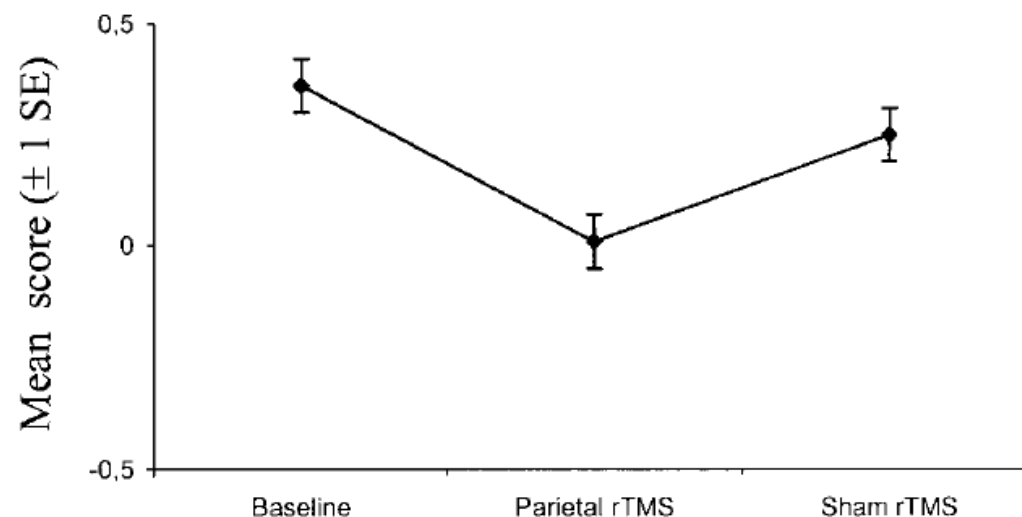
<https://www.youtube.com/watch?v=nXGXQ0tykhA>

Neuroplasticita' maladattiva in regioni remote del cervello

- Il fenomeno della neuroplasticita' puo' coinvolgere anche regioni cerebrali distanti dalla lesione e persino l'emisfero sano (**controlaterali omologhe**).
- **Non e' chiaro se tale plasticita' possa influenzare negativamente il processo di recupero funzionale.** A supporto di tale ipotesi abbiamo i risultati derivanti da studi con rTMS su pz affetti da sindrome da eminegligenza per lo spazio sx.

rTMS of the unaffected hemisphere transiently reduces contralesional visuospatial hemineglect

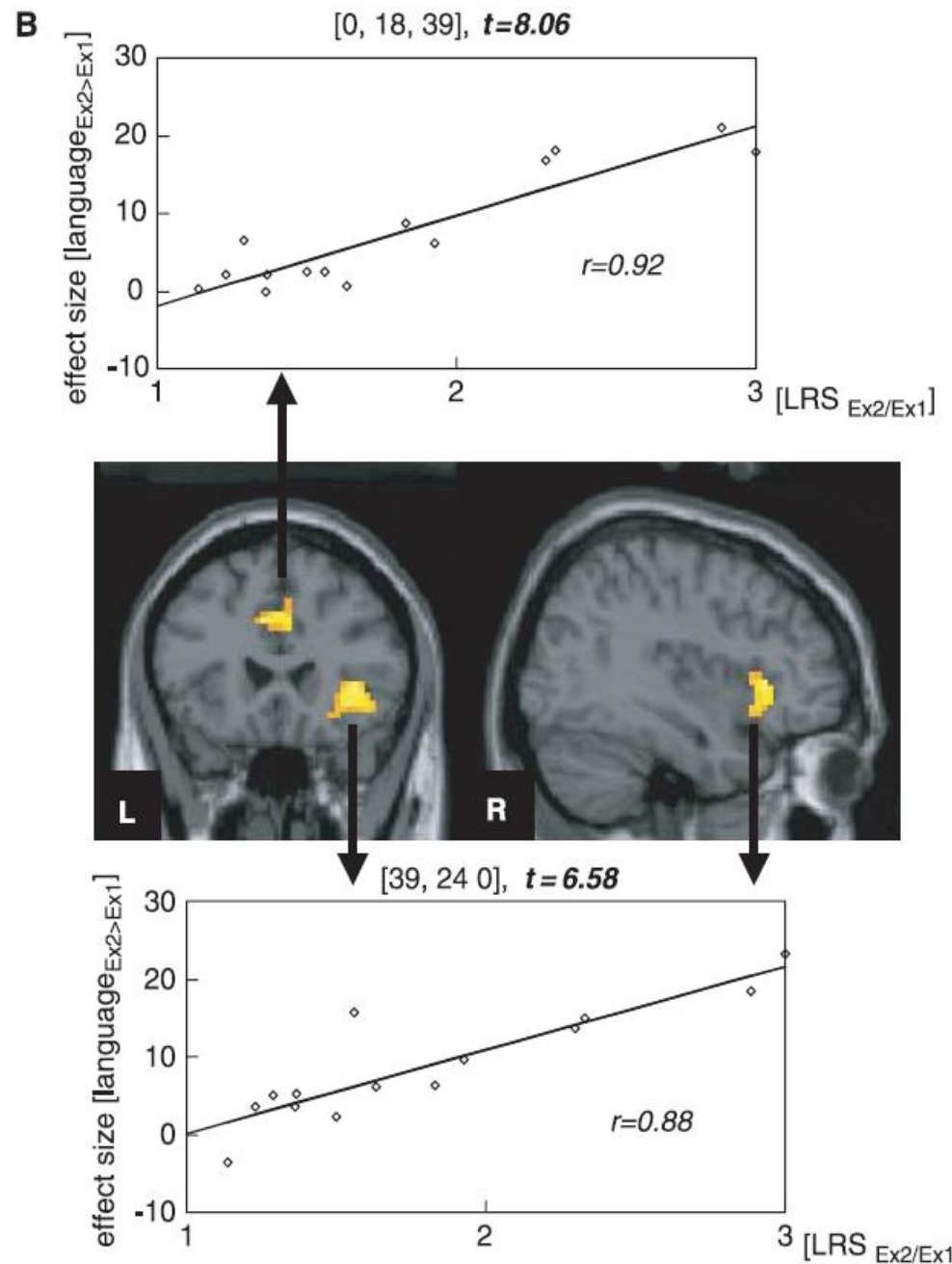
NEUROLOGY 2001;57:1338-1340



Tuttavia....

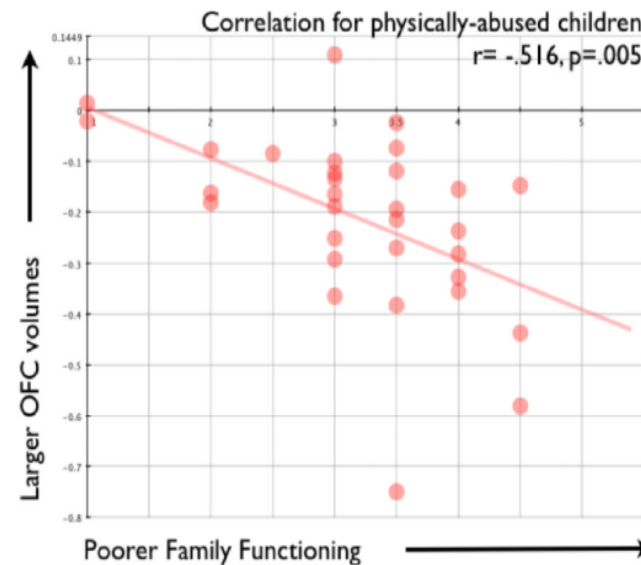
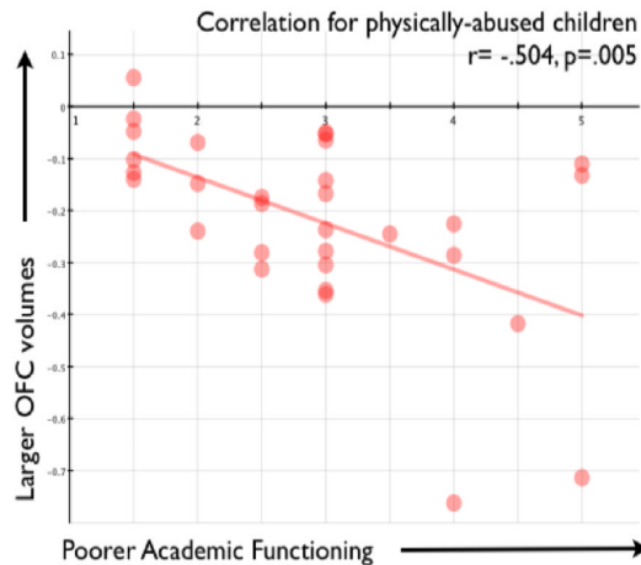
Tale principio potrebbe non valere per altri tipi di disordini cognitivi come suggerito da studi su **pz afasici**.

In uno studio pubblicato su *Brain* e' stata documentata una **correlazione positiva tra recupero delle funzioni linguistiche e attivazione bilaterale**.



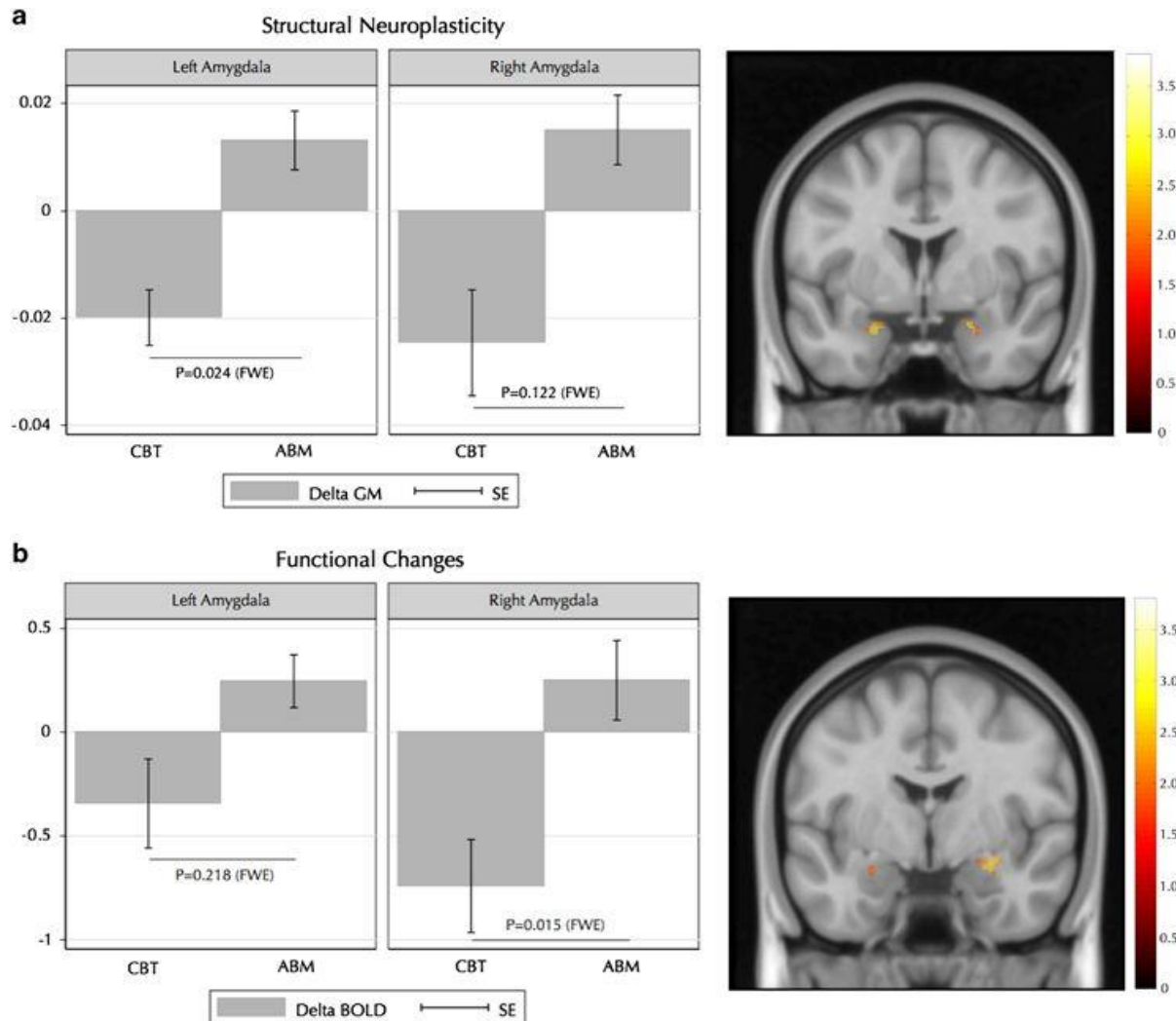
Stress e neuroplasticita' in eta' evolutiva

In un campione di 31 bambini **abusati fisicamente** e 41 controlli sottoposti a **MRI**, Pollak e colleghi hanno scoperto che i **bambini abusati avevano volumi orbitofrontali (OFC) più piccoli** rispetto ai controlli. Inoltre, più piccolo era il volume della OFC nel campione abusato, più grave era lo **stress sociale** riportato da bambini e genitori in un'intervista strutturata.



Brain - Behavior Correlations

Neuroplasticità in risposta alla terapia cognitiva comportamentale per disturbo d'ansia sociale



Il **ridotto volume di amigdala** media la relazione tra riduzione della reattività neurale e riduzione dell'ansia sociale dopo il trattamento

Changes in (a) amygdala GM volume and (b) amygdala BOLD response **to self-referential criticism**, sorted by treatment and hemisphere.

Error bars represent s.e. **ABM**, attention bias modification - ; **CBT**, cognitive behavior therapy;