

Ao6



*Vai al contenuto multimediale*

Luciano Domenici

**Viaggio alla scoperta  
della plasticità del cervello**

*Prefazione di*  
Alessandro Cellerino





Aracne editrice

[www.aracneeditrice.it](http://www.aracneeditrice.it)  
[info@aracneeditrice.it](mailto:info@aracneeditrice.it)

Copyright © MMXVIII  
Gioacchino Onorati editore S.r.l. – unipersonale

[www.gioacchinoonoratieditore.it](http://www.gioacchinoonoratieditore.it)  
[info@gioacchinoonoratieditore.it](mailto:info@gioacchinoonoratieditore.it)

via Vittorio Veneto, 20  
00020 Canterano (RM)  
(06) 4551463

ISBN 978-88-255-1496-4

*I diritti di traduzione, di memorizzazione elettronica,  
di riproduzione e di adattamento anche parziale,  
con qualsiasi mezzo, sono riservati per tutti i Paesi.*

*Non sono assolutamente consentite le fotocopie  
senza il permesso scritto dell'Editore.*

I edizione: maggio 2018

*A mia moglie Maria, ai miei nipoti Edoardo, Adele e ai loro genitori, agli studenti che intraprendono lo studio delle neuroscienze*



Non smetteremo di esplorare  
e alla fine di tutto il nostro andare  
ritorneremo al punto di partenza  
per conoscerlo per la prima volta.

Thomas Stearns Eliot, *Quattro  
quartetti*



# Indice

11 *Prefazione*  
di Alessandro Cellerino

13 *Introduzione*

19 Capitolo I  
*Percorso storico*

23 Capitolo II  
*Sviluppo pre- e post-natale*

2.1. Sviluppo pre-natale, 23 – 2.2. Sviluppo post-natale e plasticità neuronale, 27.

33 Capitolo III  
*Attività neuronale, plasticità sinaptica e funzioni nervose*

3.1. Attività neuronale e plasticità sinaptica, 33 – 3.2. Dalla sinapsi alla funzione nervosa. Forme di plasticità neuronale dipendenti dall'esperienza, 37.

43 Capitolo IV  
*Periodi critici della plasticità neuronale*

4.1. Periodo critico del sistema visivo, 44 – 4.2. Meccanismi e fattori che regolano il periodo critico del sistema visivo, 48 – 4.3. Il periodo critico dello stress e paura, 50 – 4.4. Declino della plasticità, chiusura dei periodi critici: fattori e meccanismi, 53.

10    *Indice*

59    *Capitolo V*

*Apprendimento, memoria e comportamento*

5.1. Forme di apprendimento e memoria, 59 – 5.2. Apprendimento: il paziente H.M., 62 – 5.3. Meccanismi alla base dell'apprendimento e memoria, 64.

67    *Capitolo VI*

*Plasticità del bambino*

6.1. Sviluppo per stadi delle competenze del bambino, 67 – 6.2. Rapporto del bambino con la madre, un esempio di interazione tra cervello e ambiente., 71 – 6.3. Sviluppo delle competenze sociali del bambino, nascita dei modelli culturali, 73 – 6.4. Identità, cultura e ambiente, 75.

81    *Capitolo VII*

*Stress e plasticità neuronale*

7.1. Stimoli e risposte, teorie e meccanismi alla base dello stress, 81 – 7.2. Stress acuto e cronico, plasticità neuronale, 83.

87    *Capitolo VIII*

*Invecchiamento e plasticità neuronale*

8.1. Durata della vita, 87 – 8.2. L'elisir di lunga vita, l'invecchiamento e la senescenza, 92 – 8.3. Meccanismi alla base dell'invecchiamento, 94 – 8.4. Invecchiamento del cervello, riduzione delle sinapsi e plasticità, 98.

103    *Conclusioni*

105    *Bibliografia*

# Prefazione

di Alessandro Cellerino<sup>1</sup>

Il cervello è un organo molto particolare perché genera i pensieri ed è la sede dei nostri ricordi. Se per assurdo fosse possibile scambiare il cervello tra due corpi, noi diventeremmo il corpo che ha ricevuto il nostro cervello ed il corpo controllato da un cervello altro diventerebbe il nostro ex-corpo. Quindi, la nostra coscienza e la nostra identità individuale sono indissolubilmente legati al nostro cervello. Però, il cervello che possediamo non è il cervello con il quale siamo nati, la nostra identità individuale nasce dalla stratificazione delle esperienze che sono rimaste come ricordi e che siamo in grado di evocare.

Come vengono scritti ed immagazzinati i ricordi nel cervello? Comprendere questi processi vuol dire, in ultima analisi, comprendere la natura stessa dell'individualità, di ciò che ci rende tutti diversi pur rimanendo tutti umani. Questo processo che ad una prima analisi può apparire estremamente complesso è, però, il risultato della capacità del cervello di modificare le sue connessioni in maniera adattativa in funzione degli stimoli che riceve. Questa straordinaria capacità ha un nome: plasticità neurale.

Per quanto possa sembrare incredibile a un lettore curioso ma non specializzato, conosciamo moltissimo dei meccanismi attraverso i quali il cervello è in grado di modificarsi. E questa conoscenza non si ferma ad un livello operativo ma si estende al livello molecolare con l'identificazione di tutta una serie di molecole chiave che sono responsabili per il rafforzamento o la perdita delle connessioni tra i neuroni.

La plasticità neurale è assolutamente fondamentale durante lo sviluppo del bambino ma anche per apprendere compiti motori semplici o complessi per affinare le nostre percezioni ed ovviamente per apprendere il linguaggio. Ma la plasticità neurale ci viene anche in aiuto

<sup>1</sup> Professore Associato di Fisiologia, Scuola Normale Superiore, Pisa.

quando il sistema nervoso subisce una lesione perché i neuroni del cervello non possono essere sostituiti e non sono in grado di ricreare quelle connessioni distanti che sono state separate dal corpo dei neuroni. Ma ciò che accade è che i neuroni risparmiati dalla lesione si riorganizzano e questa plasticità consente spesso un recupero, almeno parziale, della funzione.

Non esisteva ad oggi un testo divulgativo che affrontasse in maniera organica il fenomeno della plasticità neurale. Questo libro del prof. Luciano Domenici, che con grandissima capacità didattica distilla i concetti fondamentali di questa branca delle Neuroscienze in uno scritto fruibile e scorrevole, non è solo una lettura piacevole e di grande interesse ma rappresenta un contributo estremamente importante ed innovativo che finalmente rende accessibili ad un vasto pubblico ricerche di grandissima rilevanza che sinora era rimaste comprensibili solo ad addetti con una preparazione specifica.

E non stupisce peraltro la facilità con cui il prof. Luciano Domenici rende digeribili concetti così complessi. Egli ha infatti studiato la plasticità neurale in prima persona, nel suo laboratorio ed insieme ai suoi studenti, in due decenni di ricerca appassionata che lo collocano tra i pionieri in Italia delle ricerche sulla plasticità. E' diverso lo scrivere di chi racconta esperimenti che ha visto con i propri occhi svilupparsi ed in maniera diversa, più incisiva, arriva al lettore. Anche per questo, il libro che avete in mano è particolare e speciale.

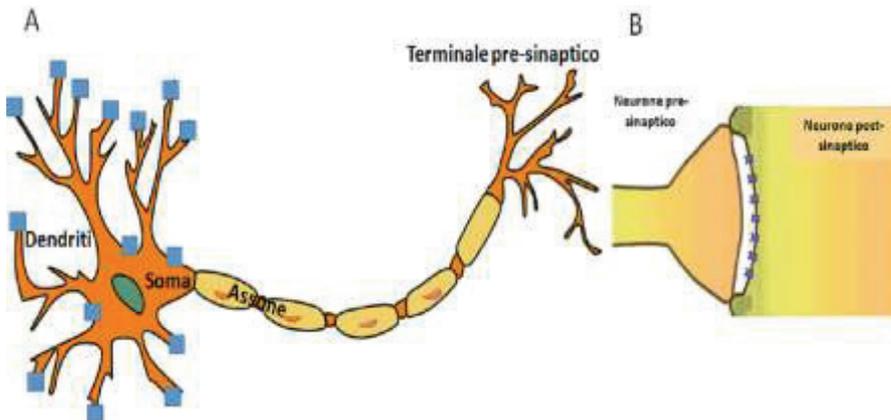
## Introduzione

Una delle proprietà più affascinanti del sistema nervoso è quella di modificare le proprie risposte in relazione ai cambiamenti dell'ambiente. Questa proprietà gli conferisce la capacità di adattarsi alle mutevoli situazioni ambientali ed è alla base del suo sviluppo e maturazione, della memoria e della riorganizzazione neuronale che fa seguito ad una lesione. Il concetto fondamentale è che nel corso del tempo il cervello è sempre disposto a modificarsi. Questo implica che il nostro cervello di oggi non è quello che avevamo ieri e non sarà quello che avremo domani.

I processi plastici interessano le reti neuronali di differenti regioni cerebrali e influenzano lo sviluppo, l'invecchiamento e la risposta a traumi o agenti lesivi di vario tipo. I cambiamenti morfo-funzionali, neurochimici e genetici che caratterizzano le varie aree/regioni di cui si compone il cervello sono in gran parte di natura adattativa. Bisogna, inoltre, considerare che dopo la nascita il cervello è sottoposto ad una riorganizzazione funzionale e strutturale durante le varie epoche della vita (età infantile, adulta e avanzata). Plasticità deriva dal termine latino *plasticum*, dal greco *plastikòs*, a sua volta derivato da *plàssein*, termini che si riferiscono all'attività di formare, modellare. Nel caso della plasticità neuronale, l'ambiente, o meglio l'esperienza consapevole che l'individuo fa delle modificazioni dell'ambiente, modella il cervello. Del resto, il termine plasticità evoca la peculiarità di determinati materiali ad essere plasmabili, malleabili nella loro forma, ed a mantenerne i cambiamenti impressi; per es. il pongo e la plastilina subiscono una deformazione sotto la pressione di un dito mantenendone l'impronta. In ambito neurofisiologico, la plasticità neuronale sottolinea l'aspetto dinamico del cervello, la sua capacità di organizzarsi, ristrutturarsi e cambiare continuamente in funzione delle mutevoli condizioni dell'ambiente esterno (l'ambiente esterno include l'ambiente fisico, il tipo di

attività lavorativa, le interazioni sociali) e interno al nostro organismo (per es. lo stato dei nostri visceri, il dolore, una malattia, un'emozione, uno stress). Potremmo concludere affermando che il cervello è immerso in un ambiente chimerico (ambiente esterno e interno). I neuroni, le cellule specifiche del sistema nervoso dotate di attività elettrica, possono andare incontro a cambiamenti, sia a livello funzionale, per es. le variazioni delle risposte neuronali a uno o più stimoli, sia in termini strutturali, per es. l'espansione o la retrazione delle connessioni neuronali. Del resto, il nostro cervello è costantemente sottoposto al flusso degli stimoli ambientali; tale condizione influenza le nostre capacità percettive, i processi cognitivi, le azioni motorie, le emozioni, le modalità di apprendimento e ricordo, la pianificazione di strategie comportamentali di adattamento all'ambiente, le competenze sociali. La plasticità sinaptica rappresenta un meccanismo fondamentale alla base della plasticità neuronale mediante il quale le sinapsi (i contatti tra neuroni, vedere la fig. 1) vanno incontro ad una serie di modificazioni funzionali (rafforzamento o indebolimento) e strutturali (numero e distribuzione lungo i neuroni) in base all'attività neuronale che media e traduce nel linguaggio usato dai neuroni l'esperienza che facciamo dell'ambiente. In altre parole, la plasticità sinaptica è la capacità del cervello di rimaneggiare continuamente il funzionamento dei propri circuiti nervosi in base alle mutate condizioni ambientali che comportano cambi di attività neuronale (attività elettrica, metabolica, biochimica). Le sinapsi sono il punto nodale per il flusso di segnali tra un neurone e l'altro nei circuiti cerebrali (fig. 1 A, B). In generale, si può parlare di un'attività elettro-chimica dei neuroni; questo è il linguaggio da loro usato. Infatti, il maggior numero di sinapsi nel sistema nervoso è rappresentato da sinapsi chimiche, ovvero contatti tra neuroni separati da fessure sinaptiche; il terminale pre-sinaptico del neurone, contiene vescicole cariche di specie chimiche (neurotrasmettitori) che vengono rilasciate nella fessura sinaptica per andare a legarsi su recettori principalmente espressi sul neurone post-sinaptico (fig. 1 A, B) permettendo, così, la comunicazione tra due o più neuroni separati tra loro e la trasmissione dei segnali da un neurone all'altro. L'arrivo del potenziale d'azione (depolarizzazione elettrica veloce) in prossimità del terminale sinaptico con la sua conseguente depolarizzazione determina il rilascio dei neurotrasmettitori nella fessura sinaptica. L'altro tipo di sinapsi è di tipo elettrico.

Tutti gli organismi viventi si adattano alle condizioni ambientali, sia quelle fisiche, come la temperatura ed il clima, sia quelle sociali, assumendo comportamenti che tendono a mantenere relazioni stabili con il proprio ambiente. Le connessioni neuronali possono essere modificate con differenti cinetiche: con cinetiche rapide (secondi, ore, giorni), come nel caso della plasticità neuronale, con cinetiche lente (mesi, anni), come nel caso dell'adattamento sociale, e con cinetiche molto lente (generazioni di individui), come nel caso dell'evoluzione biologica. La plasticità neuronale influisce sulle nostre capacità di pensare, apprendere, ricordare e pianificare strategie comportamentali; il nostro comportamento adattativo rispetto all'ambiente risente della plasticità esperienza-dipendente. La deprivazione sensoriale e/o motoria nell'infanzia può interferire con lo sviluppo cerebrale. Bambini che hanno trascorso l'infanzia in condizioni di deprivazione ambientale presentano disturbi dello sviluppo del cervello e problemi comportamentali che



**Figura 1. Schema di neurone con sinapsi di tipo chimico.** A. Neurone schematico in cui sono evidenziati i processi dendritici, il soma (corpo cellulare), l'assone che emerge dal corpo cellulare con il terminale pre-sinaptico. I recettori per i neurotrasmettitori sono disegnati come quadrati celesti e sono espressi prevalentemente sui dendriti post-sinaptici. B. Il terminale pre-sinaptico (neurone pre-sinaptico) è ingrandito per visualizzare la fessura sinaptica (in bianco), la membrana del neurone post-sinaptico con recettori (quadratini celesti) per neurotrasmettitori.

permangono anche in età adulta. Il processo interattivo tra cervello e ambiente inizia già nel grembo materno e risente quindi di condizioni di stress, ansia, squilibri alimentari a cui la madre è sottoposta. Anche l'intelligenza, il pensiero, risente del tipo di stimolazione a cui il cervello infantile viene sottoposto.

La capacità del cervello di modificarsi in seguito a cambiamenti dell'ambiente ed in base all'esperienza maturata dall'individuo interessa sia il primo periodo di sviluppo e maturazione post-natale del cervello che la vita adulta. Alla nascita numerose strutture cerebrali sono già in parte formate assumendo caratteristiche simili a quelle dell'adulto. Lo sviluppo di numerose aree cerebrali appare, quindi, influenzato da fattori e meccanismi che esplicano la loro azione in epoca pre-natale. I cambiamenti legati allo sviluppo pre-natale (induzione neuronale, replicazione, migrazione e differenziamento) sono sotto il controllo di gruppi di geni differenti. Lo sviluppo del sistema nervoso non è, però, completo alla nascita. Nel corso del tempo il cervello è sempre disposto a modificarsi in base a cambiamenti ambientali. In epoca post-natale si assiste ad una complessa interazione tra programmi genetici e l'esperienza che il neonato fa dell'ambiente. Per il piccolo la principale fonte di stimolazione, e la variabile ambientale più importante, è rappresentata dalla madre, parenti e figure di riferimento (coloro che si prendono cura del neonato). L'esperienza che il neonato fa dell'ambiente è mediata dalla madre/figura di riferimento. Alla nascita il cervello è molto plastico. In generale, la plasticità neuronale dipendente dall'esperienza è maggiore durante il primo periodo di maturazione post-natale e poi inizia a diminuire, anche se una stimolazione ambientale intensa e specifica è in grado di indurre un buon grado di plasticità anche nell'adulto. Questo tipo di plasticità del primo periodo di vita post-natale (periodo critico<sup>1</sup>) varia di intensità e durata in funzione delle aree e circuiti neuronali nelle singole specie di mammifero. Infatti, il declino della plasticità neuronale non è omogeneo in tutti i sistemi neuronali; per es. nel sistema visivo la plasticità si riduce marcatamente nella vita adulta, mentre in altri sistemi sensoriali, quali il sistema somato-sensoriale e quello acustico, la plasticità si riduce di

<sup>1</sup> Il periodo critico è il periodo temporale di massima espressione della plasticità neuronale. Ogni funzione nervosa è caratterizzata da un suo periodo critico. Per questo motivo è bene riferirsi a più periodi critici e non ad uno solo.

meno. Come sottolineato sopra, i cambiamenti dell'ambiente sono trasmessi al cervello mediante una variazione dell'attività neuronale e sinaptica. È interessante a questo riguardo leggere ciò che scriveva nel 1893 Eugenio Tanzi: «Un impulso nervoso che passi più frequentemente attraverso una connessione nervosa, determinerà un'ipernutrizione della via sovraeccitata e, così come accade nei muscoli, a ciò conseguirà un'ipertrofia che risulterà in un aumento di lunghezza delle arborizzazioni neuronali». In pratica, l'attività neuronale determina lo stato delle funzioni nervose in generale, oltre che di quelle muscolari.

I cambiamenti plastici che interessano varie aree cerebrali si verificano solo se l'individuo è coinvolto in un'esperienza attiva e non in seguito ad un'esposizione passiva a cambiamenti ambientali. Questa considerazione vale anche per la capacità di apprendere, ossia di stabilire relazioni causali tra eventi, e di modificare il proprio comportamento in base a tali esperienze, capacità che rimane per tutta la vita. Nell'apprendimento una variazione significativa delle condizioni ambientali determina un cambiamento persistente del comportamento basato sulla modificazione di sinapsi in determinate aree cerebrali. L'adattamento alle mutevoli condizioni ambientali determina, quindi, cambiamenti di comportamento, ovvero la capacità di adattarsi all'ambiente fisico e sociale.

L'adattamento ai cambiamenti ambientali coinvolge anche la risposta ad esperienze potenzialmente pericolose per la vita, come quelle che inducono lo stress. Infatti, le risposte a stimoli (stressogeni) che inducono lo stress si manifestano in seguito a qualsiasi tipo di stimolazione, indipendentemente dalla natura dello stimolo stesso, nel tentativo di mantenere una buona adattabilità all'ambiente; se il tentativo di mantenere l'omeostasi (stabilità delle proprietà fisiche, chimiche e metaboliche delle cellule che compongono i tessuti) fallisce si genera la reazione da stress che, se protratta, può dare luogo a patologie che colpiscono vari organi tra i quali il cervello.

La plasticità neuronale si riduce in età avanzata, e con essa la capacità di far fronte alle mutevoli condizioni ambientali, sebbene sia presente un'alta variabilità inter-individuale. È esperienza comune che la capacità di apprendere diminuisce con l'avanzare dell'età.

La plasticità neuronale è sempre buona? La risposta a questa domanda è negativa. Si può fare l'esempio di una deprivazione della visione da un occhio (deprivazione monoculare) durante il primo periodo di vita post-natale. Questo tipo di deprivazione comporta una perdita

della visione da parte dell'occhio deprivato (ambliopia), ovvero una forma di patologia della visione che se non prontamente corretta rischia di diventare permanente; in assenza di plasticità questo tipo di patologia non potrebbe svilupparsi. Se il sistema visivo continuasse a rimanere plastico anche nella vita adulta, ovvero oltre il primo periodo di vita post-natale, la visione dell'occhio deprivato potrebbe essere facilmente recuperata. Si può concludere che la plasticità rappresenta un substrato che regola le interazioni tra ambiente e cervello e, quindi, non è né buona né cattiva, è adattativa.

In conclusione, l'esperienza che facciamo dell'ambiente sia esterno che interno al nostro organismo modella incessantemente il nostro cervello. La plasticità neuronale è dipendente dall'esperienza ed è scolpita nella complessa struttura delle connessioni tra neuroni.

## Percorso storico

La neuroplasticità è stata al centro di molte discussioni scientifiche di fine Ottocento e dell'inizio del sec. scorso. Uno dei pionieri delle interazioni tra ambiente e cervello fu senz'altro Vincenzo Giacinto Malacarne (1744-1816), anatomico e chirurgo. È considerato il fondatore dell'anatomia topografica, in quanto si occupò di neuroanatomia. Tutto si riconduceva in Malacarne alla morfologia, che da sola poteva dar conto delle dinamiche del cervello umano. Il cervello venne definito e descritto da Malacarne come un organo complesso, contenente singoli apparati, ognuno dei quali deputato ad una specifica attività intellettuale (vedere V.G. Malacarne, a cura di L. Castaldi, *Un manoscritto di Vincenzo Malacarne Saluzzese sull'anatomia delle meningi*, «Rivista di Storia delle Scienze Mediche e Naturali», 10, 1928). Egli osservò coppie di animali della stessa cucciolata, per appurare se l'esercizio delle facoltà intellettive non influisse sullo sviluppo di alcune parti del cervello. Notò che l'addestramento e le stimolazioni ambientali cui era stato sottoposto uno dei cuccioli aveva favorito lo sviluppo delle sue circonvoluzioni cerebrali che erano aumentate di volume, finendo così per differenziarlo dagli altri animali non stimolati. In effetti, Malacarne scoprì che il cervello è plastico e sensibile ai cambiamenti ambientali, e intuì gli effetti dell'arricchimento ambientale sul cervello.

A conclusioni simili giunse anche Charles Darwin, noto per la sua teoria sull'evoluzione delle specie animali. Darwin (1871), nella sua nota opera «*The Foundations of the Origin of Species, On the Origin of Species by Means of Natural Selection, The Descent of Man, and Selection in Relation to Sex*» osservò che il cervello di animali tenuti in cattività è più piccolo di quello di animali tenuti liberi, ipotizzando che questo sia il risultato di una deprivazione motoria, dei sensi e dell'intelletto negli animali tenuti in cattività per generazioni (vedere C. Darwin, *L'evoluzione, L'origine della Specie*, Newton Compton, Roma 1994).

James Williams, psicologo statunitense, fu il primo ad utilizzare il termine neuroplasticità. Nel 1890 pubblicò «*Principles of Psychology*» considerato uno dei testi scientifici più influenti dell'epoca. Williams asserì che la plasticità era il processo di una struttura abbastanza debole da cedere ad un'influenza, ma abbastanza forte da non cedere all'improvviso; il tessuto nervoso sembrava dotato di questo tipo di plasticità. Egli scrisse che: «negli esseri viventi i fenomeni di abitudine sono dovuti alla plasticità dei materiali organici di cui sono composti i loro corpi». Si fanno risalire a Williams due grandi intuizioni sui neuroni: i collegamenti neuronali possono essere formati o comunque facilitati dall'uso e neuroni attivati contemporaneamente promuovono associazioni funzionali tra loro. Da rimarcare che queste intuizioni precedettero la scoperta dei contatti sinaptici tra neuroni.

Anche due ricercatori italiani, Eugenio Tanzi ed il suo assistente, Ernesto Lugaro usarono il termine plasticità. Tanzi (1893) fu propugnatore della tesi secondo cui l'istologia del sistema nervoso e l'accurata conoscenza di essa sia fondamentale per la costruzione degli schemi psicologici. Lugaro indagò e descrisse i fenomeni fisiologici e fisiopatologici delle cellule nervose intuendo l'esistenza di una mediazione sinaptica di carattere chimico, responsabile della trasmissione dell'impulso nervoso. Inoltre, fu il primo ad ipotizzare che le memorie associative legate alla pratica (esperienza) potessero dipendere da una facilitazione funzionale. Lugaro (1895), avanzando le sue tesi sulla plasticità neuronale, si spinse fino ad intuire l'origine della trasmissione sinaptica nel sistema nervoso centrale, di natura biochimica, ipotizzando che la plasticità neuronale fosse riconducibile alla modificabilità sinaptica.

La sinapsi fu descritta dopo poco nel 1897, dal fisiologo inglese Charles Scott Sherrington, il quale, tra l'altro, scoprì che l'azione nervosa non è unicamente di tipo eccitatorio, nel senso che non tutti i neuroni usano i propri terminali pre-sinaptici per liberare neurotrasmettitori che vanno a legarsi a specifici recettori post-sinaptici evocando una risposta eccitatoria. Infatti, alcuni neuroni liberano neurotrasmettitori che legandosi a recettori post-sinaptici inducono una risposta inibitoria.

Santiago Ramon y Cajal (1853-1934), neuroanatomico spagnolo, intuì come nuove associazioni tra neuroni dipendessero dall'attività neuronale. Si deve a Cajal anche l'elaborazione della teoria neuronale. La teoria di Cajal, era basata sul principio secondo cui il sistema nervoso è costituito da unità cellulari, i neuroni, in comunicazione tramite sinapsi