



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

Dipartimento di Psicologia Generale

Corso di laurea Triennale in  
Scienze Psicologiche Cognitive e Psicobiologiche

Elaborato finale

**AFASIA: FENOMENI NEUROPLASTICI  
SOTTOSTANTI IL RECUPERO DEL LINGUAGGIO E  
PROSPETTIVE DI POTENZIAMENTO DEGLI  
INTERVENTI ATTUALI**

*Aphasia: neuroplastic phenomena underlying the recovery  
of language and prospects of improving current interventions*

**Relatrice**

**Prof.ssa:** Chiara Spironelli

**Laureanda:** Andrea Tranchina

**Matricola:** 1236068

Anno Accademico 2022/2023



# Indice

<b>INTRODUZIONE</b> .....	5
<b>CAPITOLO 1: L'AFASIA</b> .....	7
<b>1. IL LINGUAGGIO</b> .....	7
<b>1.1 L'importanza del linguaggio nella specie umana e la sua evoluzione</b> .....	7
<b>1.2 Organizzazione e caratteristiche peculiari del linguaggio</b> .....	9
<b>1.3 Principali correlati anatomici del linguaggio e lateralizzazione emisferica</b> .....	11
<b>1.4 Modelli del linguaggio</b> .....	14
<b>2. L'AFASIA</b> .....	17
<b>2.1 Compromissione cerebrale e sintomatologia nelle varie forme di afasia</b> ...	17
<i>2.1.1 Le afasie fluenti</i> .....	17
<i>2.1.1.1 Afasia di Wernicke</i> .....	17
<i>2.1.1.2 Afasia di conduzione</i> .....	18
<i>2.1.1.3 Afasia transcorticale sensoriale</i> .....	19
<i>2.1.1.4 Afasia anomica</i> .....	19
<i>2.1.2 Afasie non fluenti</i> .....	19
<i>2.1.2.1 Afasia di Broca</i> .....	19
<i>2.1.2.2 Afasia transcorticale motoria</i> .....	20
<i>2.1.2.3 Afasia transcorticale mista</i> .....	20
<b>2.2 Afasia globale</b> .....	21
<b>2.3 Eziopatogenesi dei disturbi del linguaggio</b> .....	21
<b>2.4 Implicazioni dell'afasia per la persona</b> .....	22
<b>CAPITOLO 2: FENOMENI NEUROPLASTICI E INTERVENTI TERAPEUTICI STANDARD NEL RECUPERO LINGUISTICO</b> .....	23
<b>1. LA NEUROPLASTICITÀ NELL'ADULTO: UNA BREVE INTRODUZIONE AL CONCETTO</b> .....	23
<b>2. PRINCIPALI INTERVENTI RIABILITATIVI</b> .....	25
<b>2.1 Correnti di trattamento attuali</b> .....	26

2.2 Presa in carico precoce e caratteristiche di un trattamento efficace.....	29
<b>3. RIORGANIZZAZIONE CEREBRALE SOTTOSTANTE IL RECUPERO .</b>	<b>29</b>
<b>CAPITOLO 3: PROSPETTIVE DI POTENZIAMENTO DEL RECUPERO</b>	
<b>LINGUISTICO ATTRAVERSO TECNICHE NON INVASIVE .....</b>	<b>33</b>
<b>1. TECNICHE NON INVASIVE COME SUPPORTO AL TRATTAMENTO</b>	
<b>DELL’AFASIA.....</b>	<b>33</b>
<b>2. LA STIMOLAZIONE MAGNETICA TRANSCRANICA (TMS) .....</b>	<b>34</b>
2.1 Breve introduzione alla tecnica.....	34
2.2 Impiego della TMS nel trattamento dell’afasia.....	36
<b>CONCLUSIONI.....</b>	<b>39</b>
<b>Bibliografia .....</b>	<b>41</b>

## INTRODUZIONE

Il seguente elaborato è volto a trattare il disturbo afasico, con l'intento di focalizzarsi sui correlati neurali che sottendono le funzioni linguistiche e il recupero delle stesse a seguito di cerebrolesione acquisita. Partendo dall'analisi delle conoscenze correnti sull'afasia, un'importante considerazione preliminare riguarda le potenzialità di recupero con i trattamenti attuali. Questi, infatti, prevedono per lo più un intervento di tipo logopedico, ma le possibilità restitutive che offrono non sono particolarmente elevate e replicabili e, nei casi più gravi, rischiano di lasciare la persona in uno stato di invalidità marcato, che può risultare estremamente frustrante per il paziente stesso. A fronte dell'elevato disagio che tale *deficit* comporta nelle persone coinvolte, si è voluto approfondire se, in letteratura, esistessero dei metodi alternativi, da affiancare ai trattamenti *standard*, per favorire il recupero di tale funzione cognitiva, seppure non ristabilendo i livelli prelesionali, ma ad un livello tale da consentire ai pazienti una vita meno invalidante. A tal proposito, è stato dimostrato che la neuroplasticità cerebrale, che in passato si sosteneva essere prerogativa della sola età evolutiva, si manifesta anche nell'adulthood, seppure con meccanismi, tempistiche e portata differenti. Lo stesso recupero spontaneo del linguaggio è sostenuto dall'intervento di processi di riorganizzazione plastica a livello di circuiti cerebrali, che prevedono il coinvolgimento di ambedue gli emisferi, secondo fasi scandite dal trascorrere del tempo a partire dall'evento che ha determinato l'insorgere del disturbo. La conoscenza di come il cervello riorganizza i suoi circuiti cerebrali per favorire il processo di guarigione e di come vi siano evidenze, seppure agli albori, dell'impiego di alcune tecniche moderne (quali la stimolazione magnetica transcranica (TMS), il *neurofeedback* o la stimolazione elettrica transcranica (tDCS)) che possono favorire tale processo, consentendo la stimolazione delle aree cerebrali fondamentali per il recupero del linguaggio e l'inibizione di quelle che compromettono la guarigione, costituisce un importante punto di riflessione nella ricerca di protocolli terapeutici volti ad ottimizzare il recupero. Gli studi controllati condotti in tal senso non sono ancora elevati, ma i risultati ottenuti lasciano ben presagire, mostrando il verificarsi di processi di riorganizzazione plastica conseguenti a tali applicazioni strumentali, cui si associa un significativo recupero nella produzione linguistica.



# CAPITOLO 1

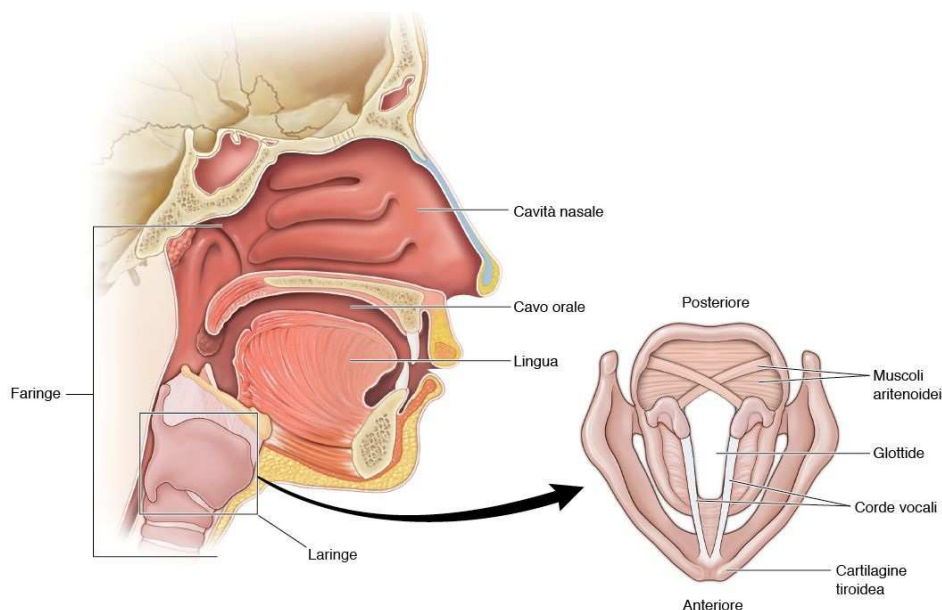
## L'AFASIA

### 1. IL LINGUAGGIO

#### 1.1 L'importanza del linguaggio nella specie umana e la sua evoluzione

Nonostante la capacità di comunicare sia insita in moltissime specie animali, solo gli esseri umani impiegano il linguaggio quale funzione cognitiva di alto livello a tale scopo, inteso come insieme di simboli convenzionali, arbitrariamente scelti, diversificati in base alla cultura di appartenenza, che consente l'instaurarsi e il mantenimento delle relazioni interpersonali, grazie alla possibilità che offre di scambiare contenuti simbolici, informazioni e conoscenze (Làdavas & Berti, 2020; Vallar & Papagno, 2018). L'importanza di tale funzione cognitiva è resa evidente anche dall'universalità del linguaggio stesso, sotteso da strutture cerebrali specializzate alla sua elaborazione che risultano essere le stesse in ogni essere umano, prescindendo dalle differenze linguistiche e culturali: infatti, in tutto il mondo, nonostante la presenza di innumerevoli lingue differenti, ciascuna declinata a sua volta in differenti espressioni dialettali, non vi è traccia di alcuna comunità umana che non impieghi il linguaggio a scopo comunicativo (Bear et al., 2017). Le modalità per mezzo delle quali questa funzione trova la sua espressione sono differenti e possono ricorrere all'impiego dei gesti, della scrittura e, in particolar modo, del linguaggio parlato. Quest'ultima risulta essere la modalità elettiva deputata alla comunicazione, come testimoniato dallo sviluppo spontaneo della capacità di parlare anche in assenza di un processo di istruzione formale, a dispetto delle abilità di lettura e scrittura, per le quali sono, invece, necessari anni di formazione, senza i quali non è possibile apprenderle e padroneggiarle (Bear et al., 2017; Denes, 2018). Più di 100 muscoli sono coinvolti nella produzione dell'eloquio, lavorando sinergicamente: l'aria contenuta nei polmoni viene espirata e passa attraverso la laringe, al cui interno sono contenute le corde vocali, due fasci muscolo-tendinei che si congiungono anteriormente a formare una V, la cui intercapedine prende il nome di glottide, e che sono poste ortogonalmente alle pareti della laringe stessa (Fig. 1.1). La fonazione è permessa proprio grazie alla vibrazione delle corde vocali, determinata a sua volta dalla modulazione del loro stato di contrazione; quando le corde vocali sono rilassate, infatti, non vi è produzione sonora, mentre quando si contraggono, ciò permette la produzione di suoni,

la cui altezza tonale possiede un ampio spettro di variazione ed è direttamente proporzionale allo stato di contrazione delle stesse.



**Figura 1.1** Rappresentazione del tratto vocale umano. Sulla destra, si nota una sezione della laringe, effettuata in prossimità delle corde vocali, al fine di poterne osservare la peculiare forma a “V” (Fonte: Bear et al., 2017).

Una volta che il suono viene prodotto ai livelli più basilari della catena, questo è successivamente modificato nel tratto vocale, in corrispondenza della faringe, ossia la porzione della gola che si interpone tra la laringe e la bocca, oltre che nel naso e nella bocca stessa, al cui interno si verificano repentine modificazioni nella posizione di lingua, labbra e palato molle, che concorrono alla genesi dei suoni che caratterizzano il linguaggio. Pertanto, è evidente come una funzione svolta con estrema naturalezza e semplicità nella nostra quotidianità sia, al contrario, il risultato di un elaborato processo che coinvolge differenti distretti corporei, e che richiede l'intervento di diverse aree cerebrali, tra le quali la corteccia motoria, chiamata a sovrintendere l'azione muscolare dell'apparato fonatorio, la cui strutturazione è peculiare della specie umana ed è ciò che le ha consentito di sviluppare il linguaggio rispetto alle altre specie animali, anche filogeneticamente attigue quali i primati antropomorfi (Bear et al., 2017). Infatti, sebbene in innumerevoli studi si sia provato ad istruire differenti specie animali, tra cui alcune forme di scimpanzé, all'utilizzo del linguaggio, i risultati non sono stati all'altezza delle aspettative, mostrando qualche esito positivo solo nel tentativo di insegnare loro una forma di comunicazione di tipo gestuale, analoga alla lingua dei segni; probabilmente, tale insuccesso può essere attribuibile, oltre che a una differente struttura cerebrale,



all'assenza di un apparato fonatorio altrettanto sviluppato nelle altre specie animali (Bear et al., 2017; Denes, 2018). Tuttavia, sembra che il linguaggio per come oggi lo conosciamo si sia evoluto con l'uomo, per mezzo del processo di selezione naturale, a partire da differenti forme di preadattamento. Tra queste, le più importanti, nonché interessanti, sono la capacità associativa tra un gesto (che sia esso un segno o la parola) ed un concetto e la capacità di impiegare gesti a scopo comunicativo, per interagire con altri individui della propria specie. Per quanto concerne il primo, è stato dimostrato che esso esiste anche in alcune specie di primati, che impiegano vocalizzazioni e gesti a scopo comunicativo (Cheney & Seyfarth, 1990), ad esempio per indicare la presenza di cibo o di un eventuale predatore. Tuttavia, rispetto alla parola, la differenza sostanziale risiede nel fatto che tali segni sono estremamente dipendenti dalla situazione, e non vengono usati come ricerca o anticipazione dello stimolo, ma solo quando l'oggetto o il pericolo ai quali si vuole fare riferimento sono effettivamente presenti nell'ambiente circostante. Per quanto riguarda, invece, l'impiego di gesti a scopo comunicativo, si ritiene che il linguaggio parlato odierno sia il prodotto dell'evoluzione di un più arcaico linguaggio gestuale, dal quale si sarebbe distinto, nel corso della storia dell'uomo, come forma di adattamento alle nuove modalità di vita che si andavano via via delineando, ma i cui rudimenti sono ancora oggi impiegati nella comunicazione, che sovente ricorre all'impiego della gestualità quale supporto alla comunicazione orale (McNeill, 1992). È presumibile, infatti, che il passaggio degli ominidi alla posizione eretta e il successivo impiego degli arti superiori per la manipolazione di oggetti e strumenti abbiano determinato un conflitto con l'utilizzo delle mani a scopo comunicativo, determinando il graduale passaggio dalla primitiva comunicazione gestuale alla più evoluta vocalizzazione, il cui ulteriore pregio era quello di non richiedere la presenza di un ambiente illuminato per poter aver luogo. Nel tempo si sarebbe evoluto anche un sistema di controllo volontario neocorticale deputato alla gestione delle corde vocali e dei movimenti oro-facciali per una corretta vocalizzazione (Kent, 2004; Denes, 2018).

## **1.2 Organizzazione e caratteristiche peculiari del linguaggio**

Il linguaggio risulta essere scomponibile in una serie di unità fondamentali, gerarchicamente organizzate tra loro al fine di consentire la produzione linguistica (Vallar & Papagno, 2018). Gli elementi di base in tale gerarchia sono i fonemi, ossia le unità

minime del linguaggio, che non posseggono di per sé alcun significato, ma che vengono combinati tra loro nella creazione delle parole e che sono dotati di valore distintivo: stringhe di fonemi (parole) che si differenziano per un singolo suono, corrispondente a due fonemi differenti in ciascuna sequenza, assumono, altresì, significati distinti. Alla produzione di ciascun fonema corrisponde una differente configurazione degli organi fono-articolatori, oltre che una diversa percezione da parte dell'apparato uditivo; tali aspetti motori e sensoriali sono descritti dai tratti distintivi che costituiscono ogni fonema (Basso, 2005; Làdavas & Berti, 2020; Vallar & Papagno, 2018). Lo studio delle caratteristiche percettive, acustiche e articolatorie di ciascun fonema emesso dal parlante prende il nome di fonetica, e tali proprietà sono quelle che, una volta raggiunti gli apparati uditivi deputati alla loro percezione, permettono all'ascoltatore di distinguere e mappare i tratti distintivi così da discriminare tra i vari fonemi (Làdavas & Berti, 2020). Lo studio dei suoni tipici di una lingua, ciascuna delle quali ne impiega solo un numero ristretto, e il modo in cui questi si combinano, secondo regole specifiche per quella data lingua o seguendo regole linguistiche universali, prende il nome di fonologia. Dal punto di vista clinico è importante considerare che ciascuno di questi due livelli di elaborazione linguistica può essere deficitario. Prima di divenire effettivamente parole, i fonemi si combinano tra di loro generando i morfemi, ossia le unità minime dotate di significato, che si combinano tra loro secondo specifiche regole tipiche di ciascuna lingua: lo studio dei morfemi, e di tali regole combinatorie a formare parole complesse, prende il nome di morfologia. Al livello successivo della gerarchia, dunque, si pongono le parole (il cui insieme costituisce il lessico) che a loro volta si combinano tra loro a formare le frasi, le unità fondamentali del sistema linguistico, sulla base di regole stabilite dalla grammatica e dalla sintassi. Questa, infatti, definisce le sequenze e le combinazioni di parole grammaticalmente accettabili e quelle che, al contrario, non lo sono (Basso, 2005; Làdavas & Berti, 2020; Vallar & Papagno, 2018).

Sulla base di una siffatta organizzazione del linguaggio, esso si viene a delineare quale sistema comunicativo arbitrario, discreto, aperto e ricorsivo. *Arbitrario* perché non esiste alcun legame effettivo tra le parole scelte, anche dette significanti, e i rispettivi significati, ad eccezione delle parole onomatopiche, per le quali il suono è strettamente legato al loro riferimento. Lo stesso soggetto, infatti, può essere indicato ricorrendo a parole diverse nelle varie lingue, pur assumendo il medesimo significato. Il sistema deputato ad

accogliere e organizzare queste conoscenze concettuali prende il nome di semantica. Con il termine *discreto*, invece, si vuole esprimere che le differenze esistenti tra le varie unità non sono continue e graduali, bensì assolute: infatti, a prescindere dal numero di tratti distintivi che li differenziano, due fonemi saranno comunque diversi se ad essi corrispondono suoni altrettanto differenti. Pertanto, a una minore presenza di tratti distintivi tra due fonemi non corrisponde un minore grado di differenza, ma i fonemi saranno ugualmente difformi. Inoltre, il linguaggio si delinea come sistema *aperto* grazie alla sua capacità combinatoria, in quanto le unità che lo compongono, a partire dai fonemi stessi, possono essere combinate tra loro in modo da creare un'immensa gamma di messaggi. Per concludere, la caratteristica fondamentale del linguaggio è la *ricorsività*, la quale è concettualmente legata alla precedente e consiste in una proprietà grammaticale che, a partire da un numero finito di regole, consente di riapplicarle all'infinito alle frasi che esse producono (Basso, 2005; Denes, 2018; Vallar & Papagno, 2018). Ad ogni modo, affinché un messaggio sia comunicativo, non è sufficiente che esso venga prodotto correttamente, ma è necessario che possa anche essere decodificato dal destinatario: produzione e comprensione sono due facce della stessa medaglia e determinano l'efficacia del linguaggio (Vallar & Papagno, 2018).

### **1.3 Principali correlati anatomici del linguaggio e lateralizzazione emisferica**

A livello anatomico, gran parte di quel che sappiamo sull'organizzazione cerebrale dei circuiti neurali implicati nel linguaggio deriva dalle correlazioni anatomo-cliniche ricavate dall'osservazione di pazienti afasici. Successivamente, con lo sviluppo delle più moderne tecniche di neuroimmagine, sia di tipo strutturale che funzionale, è stato possibile ottenere un crescente numero di informazioni, anche se molto resta ancora da scoprire. Classicamente, le aree che risultano essere maggiormente coinvolte nell'elaborazione linguistica sono (dal nome dei loro scopritori) l'area di Broca, posta nel piede della terza circonvoluzione frontale (aree 44 e 45 di Brodmann), anteriormente all'area motoria primaria deputata al controllo dei muscoli fono-articolatori, e l'area di Wernicke, in posizione caudale nella prima circonvoluzione temporale (area 22 di Brodmann), la quale si estende fino al lobo parietale, ma senza coinvolgere la corteccia uditiva primaria, con la quale si trova in stretta connessione. Mentre nella prima di esse si ipotizza siano contenute le rappresentazioni motorie delle parole, e ad essa era

storicamente attribuita la funzione di produzione linguistica, nella seconda si assume avvenga il processo di decodificazione per mezzo del quale gli stimoli uditivi vengono convertiti in elementi linguistici (Denes, 2018; Bear et al., 2017; Oliveri, 2018). Queste due aree cerebrali risultano essere tra loro in comunicazione per merito di due ulteriori sistemi coinvolti nell'elaborazione del linguaggio: la via ventrale e la via dorsale.

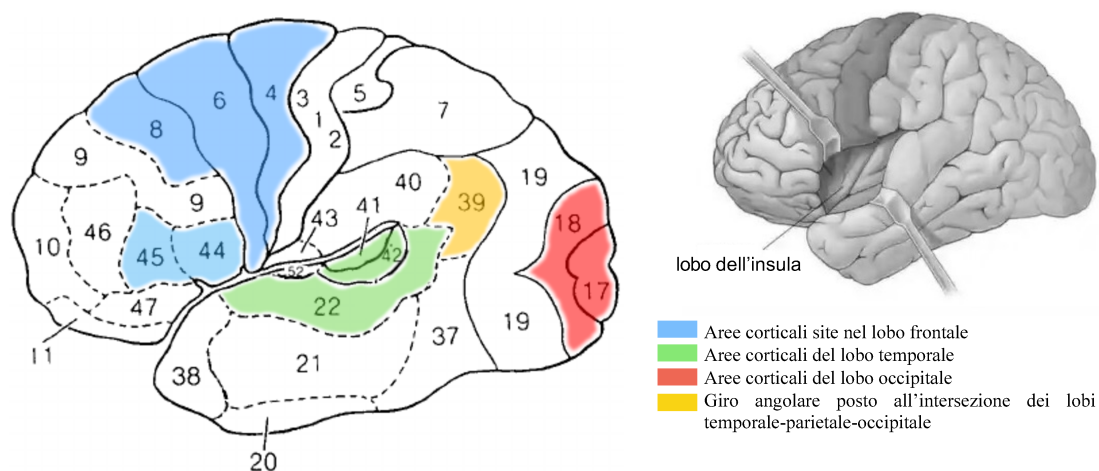
La prima è costituita dal fascicolo fronto-occipitale inferiore ed è implicata nel sistema semantico-lessicale, ossia l'insieme di conoscenze che un individuo ha relativamente alle parole, sia dal punto di vista lessicale che concettuale. La seconda via, invece, è composta da due differenti fasci di assoni - il fascicolo longitudinale superiore e il fascicolo arcuato - e risulta essere implicata nel sistema fonologico e grammaticale (Gilardone & Monti, 2019; Basso 2005). È interessante notare come, a differenza della via ventrale, ugualmente sviluppata nel neonato e nell'adulto, la maturazione della via dorsale, in particolare del fascicolo arcuato, si associ al potenziamento delle abilità sintattiche complesse nel bambino nel corso del suo sviluppo, consentendogli di comprendere frasi di difficoltà crescente (Skeide et al., 2015; Monti & Gilardone, 2019).

Un'ulteriore struttura anatomica implicata, e già individuata nei primi modelli di elaborazione del linguaggio di Wernicke e Geschwind, è il giro angolare (area 39 di Brodmann), una porzione di corteccia cerebrale collocata all'intersezione dei lobi temporale, parietale e occipitale, nel quale convergono le fibre provenienti dalle diverse aree associative: queste consentono di collegare direttamente le immagini sensoriali, siano esse uditive, visive o tattili, con le corrispondenti rappresentazioni fonologiche, ossia le parole (Bear et al., 2017; Denes, 2018).

Un'altra struttura estremamente importante è l'*insula*, anche detta corteccia insulare, sita nella profondità del solco laterale, all'incrocio tra il lobo parietale e temporale e in prossimità dell'Area di Broca e della corteccia uditiva primaria (Bear et al., 2017).

Infine, non vanno dimenticate le componenti più periferiche che intervengono nella percezione linguistica, vale a dire le cortecce visive primaria e secondaria (area 17 e 18 di Brodmann) e le cortecce uditive primaria e secondaria (area 41 e 42), che, a partire dagli organi sensoriali deputati alla ricezione delle informazioni, passando attraverso le strutture di ritrasmissione, ricoprono un ruolo di fondamentale importanza nei processi di lettura e di ascolto. Ad esse si aggiunge la corteccia motoria, nel giro precentrale,

cardinale nel controllo dei muscoli che consentono l'articolazione del linguaggio (Fig.1.2) (Bear et al., 2017; Oliveri, 2018).



**Figura 1.2** Sono sopra riportate le aree corticali che svolgono un ruolo centrale nell'elaborazione linguistica. Nella parte sinistra dell'immagine è rappresentata una visione laterale dell'encefalo, raffigurato schematicamente nella sua suddivisione secondo la classificazione di Brodmann. (Fonte adattata: Cabeza & Nyberg, 2000). Nella parte destra, invece, è riportata l'immagine della corteccia insulare, posta nelle profondità del solco laterale e visibile solo scostando le porzioni opercolari che la ricoprono (Fonte adattata: Bear et al., 2017).

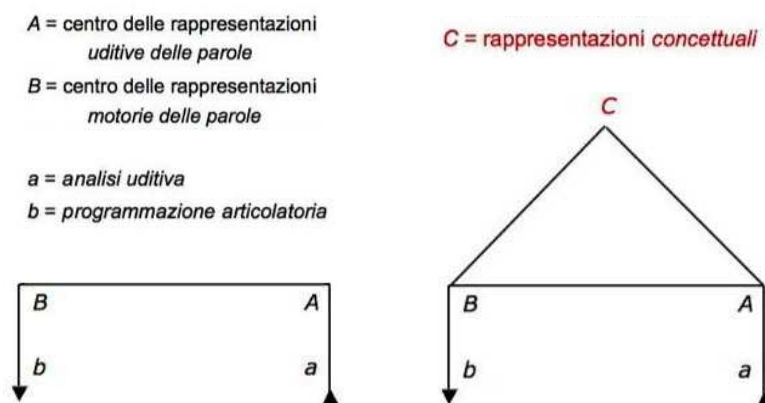
Da alcuni anni, oltre alle già citate strutture cerebrali, è stato riscontrato l'ulteriore coinvolgimento delle seguenti componenti del sistema nervoso centrale: i nuclei della base, attivi in compiti di elaborazione fonologica (Booth et al., 2007); il cervelletto, coinvolto in compiti di memoria verbale a breve termine, in particolare nella ripetizione silente dello stimolo verbale da ricordare (Paulesu et al., 1993), e che si ipotizza avere anche un ruolo di area associativa addizionale tra le aree rostrali e caudali del linguaggio grazie alla sua capacità di ritrasmettere informazioni derivate dalle regioni posteriori a quelle anteriori (Oliveri, 2018); e la sostanza bianca periventricolare che, se compromessa, può condurre alla comparsa di disturbo afasico (Oliveri, 2018). Passate in rassegna le basi neurologiche che, allo stato attuale delle conoscenze, sembrano essere maggiormente responsabili del linguaggio, resta da fare un'importante considerazione sulla lateralizzazione di tale funzione, che coinvolge in maniera preponderante e nella maggior parte della popolazione l'emisfero sinistro dell'encefalo. Attraverso la più antica tecnica del test di Wada, che consiste nell'anestetizzare selettivamente l'uno o l'altro degli emisferi cerebrali in modo da verificare a quale di essi si associ la perdita del linguaggio (indice di una lateralizzazione emisferica del suo controllo funzionale) e attraverso le più recenti tecniche di neuroimmagine, è stato possibile constatare che nel 96% dei destrimani e nel 70% dei mancini emerge una lateralizzazione del linguaggio

nell'emisfero sinistro (Bear et al., 2017). Tale lateralizzazione sembra essere supportata anche da una serie di differenze anatomiche tra i due emisferi, alcune delle quali presenti già allo stato fetale dello sviluppo prenatale (Oliveri, 2018; Denes, 2018). Tra queste, è stato scoperto che il *planum temporale*, una struttura che si trova sulla superficie superiore del lobo temporale, facente parte dell'area di Wernicke, nella maggior parte delle persone è più esteso nell'emisfero sinistro (Geschwind & Levitsky, 1968; Bear et al., 2017; Denes, 2018). Un risultato analogo è stato riscontrato anche per l'area di Broca, che sembra essere più sviluppata nell'emisfero sinistro rispetto al destro – rappresentando, dunque, un possibile correlato anatomico predittore della lateralizzazione del linguaggio (Bear et al., 2017). Tuttavia, i dati ottenuti dai vari studi sono risultati contrastanti e, al momento, la struttura che sembrerebbe predire in maniera più accurata la lateralizzazione emisferica per il linguaggio è l'estensione della regione dell'*insula* (Bear et al., 2017).

#### **1.4 Modelli del linguaggio**

Storicamente, la descrizione dei disturbi afasici si è basata sulla dicotomia tra produzione e comprensione, distinzione che si ritrova anche nei primi modelli volti a spiegare l'organizzazione delle subunità funzionali che collaborano nella creazione del linguaggio. Sulla base dell'osservazione dei correlati sindromici di vari pazienti affetti da afasia e l'associazione con l'area cerebrale lesionata in ciascuno di essi, nel 1874 il neurologo Carl Wernicke propose il primo diagramma di elaborazione del linguaggio, che successivamente modificò, insieme a Ludwig Lichteim nel 1885, e che, un secolo più tardi, fu ulteriormente rivisto da Norman Geschwind (1965). Tale modello, detto di Wernicke-Lichteim o anche noto come Wernicke-Geschwind, inizialmente, prevedeva un centro per le immagini uditive delle parole, utile per la comprensione lessicale, posto nell'area associativa uditiva (anche nota come area di Wernicke) e un centro delle immagini motorie delle parole, sito nell'area associativa motoria, ossia l'area di Broca, e deputato alla produzione. Tali depositi erano messi in comunicazione, sempre stando al modello, dal fascicolo arcuato. Inoltre, secondo il diagramma proposto da Wernicke, a monte del centro per le immagini uditive vi era un livello di analisi uditiva, mentre a valle di quello delle immagini motorie vi era un livello di programmazione articolatoria. Seppure lo stesso Wernicke avesse ipotizzato la presenza di un sistema di rappresentazioni concettuali deputato ad accogliere il significato delle parole, che

immaginava fosse distribuito diffusamente in tutta la corteccia cerebrale, fu più tardi il contributo di Lichtheim ad includere all'interno del modello un centro delle rappresentazioni concettuali gerarchicamente sovraordinato ai precedenti (Fig. 1.3). Ognuno dei centri del linguaggio postulati e delle relative vie di collegamento tra essi, se lesionato, prevedeva l'origine di specifiche sindromi afasiche, ciascuna caratterizzata da una determinata sintomatologia: proprio l'osservazione di pazienti con *deficit* congrui alle predizioni del modello permise di confermare gli assunti del modello e la sua adozione fino alla prima metà del XX secolo.



**Figura 1.3** Sono riportate le rappresentazioni grafiche dei due modelli sopra citati. A sinistra si nota il modello iniziale di Wernicke, mentre a destra è riportato il modello modificato da Lichtheim, cui si deve l'introduzione esplicita di un centro per i concetti (Fonte adattata: Vallar & Papagno, 2018).

Questo continua ancora oggi ad essere impiegato, seppure vadano considerati i suoi più importanti limiti. Tra questi, innanzitutto, vi è quello di una così netta distinzione tra produzione e comprensione linguistica; infatti, la maggior parte dei pazienti afasici, a prescindere dall'area cerebrale lesionata lungo la linea antero-posteriore, presenta *deficit* in ambedue le componenti. La dissociazione, laddove presente, sembrerebbe invece riguardare le componenti della linguistica (semantica, lessicale, sintattica e fonologica) piuttosto che le modalità. Infine, lesioni frontali e temporali sinistre sembrerebbero corrispondere a una dicotomia più prettamente qualitativa dell'eloquio, distinguendo, rispettivamente, una produzione non fluente, caratterizzata da una produzione scarsa e con impiego di frasi semplici, da una fluente, con eloquio prospero e con errori relati per lo più alla scelta dei fonemi, dei morfemi e delle parole di contenuto (Basso, 2005; Vallar & Papagno, 2018; Gilardone & Monti, 2019; Bear et al., 2017; Denes, 2018). La correlazione tra l'area encefalica lesionata e le differenti forme afasiche risulta essere

valida, mentre errato è considerare che una funzione possa essere unicamente attribuibile ad una singola regione cerebrale (Làdavas & Berti, 2020).

Un più recente modello, nato dal diffondersi della neuropsicologia cognitiva, è il modello semantico-lessicale (Fig. 1.4). Questo origina dall'idea che ogni funzione cognitiva possa essere scomponibile in una serie di moduli, tra loro in connessione ma operanti indipendentemente, che permettono la costruzione di modelli di elaborazione dell'informazione. Il modello semantico-lessicale prevede che tutte le nostre conoscenze relative alle parole possano essere di due tipi: di tipo semantico (relative ad un concetto) e di tipo lessicale (riferite alla forma della parola). Secondo un'idea condivisa da molti, le conoscenze concettuali sarebbero segregate all'interno del sistema semantico, anche se non vi è consenso rispetto al fatto che questa suddivisione avvenga sulla base del tipo di informazione (perceptiva o funzionale) o sulla base di categorie. Il sistema lessicale, invece, contiene le conoscenze fonologiche e ortografiche (parlando di linguaggio scritto) delle parole. Si ipotizza che sia costituito da quattro sotto-componenti che si distinguono in base alla modalità, in lessico di *input* e di *output*, e in base al codice impiegato, in fonologico e ortografico. Esse risultano essere tutte collegate al sistema semantico, senza il quale non sarebbe possibile capire e produrre le parole. A ciascuna delle quattro sotto-componenti sono connesse, inoltre, delle specifiche memorie di lavoro, anche detti *buffer*, che consentono di mantenere in memoria uno stimolo per il tempo necessario affinché esso sia elaborato dal modulo successivo, sia in entrata che in uscita. I *buffer* di *input* trasmettono, a seconda del codice, al lessico fonologico o ortografico in entrata, mentre i *buffer* di *output* consentono la produzione scritta o orale delle parole, ricevendo le informazioni dai lessici fonologici e ortografici di uscita. Oltre a queste vie di elaborazione lessicali, il modello prevede dei meccanismi di conversione (o vie sub-lessicali), deputate ad elaborare le parole nuove, che ascoltiamo per la prima volta e per le quali non possediamo una conoscenza semantica e lessicale, e le non-parole. Tali meccanismi sono detti "di conversione" in quanto consentono di trasmutare stringhe di grafemi in fonemi, e viceversa. L'importanza di tale modello risiede nella possibilità che offre di ottenere una descrizione più dettagliata dell'elaborazione del linguaggio, consentendo in tal modo di identificare con maggiore accuratezza il danno funzionale sottostante i *deficit* afasici, così da permettere l'impostazione di un trattamento



maggiormente mirato alle unità di elaborazione compromesse (Basso, 2005; Gilardone & Monti, 2019).

## **2. L'AFASIA**

### **2.1 Compromissione cerebrale e sintomatologia nelle varie forme di afasia**

L'afasia si delinea come un disturbo acquisito del linguaggio a seguito di danno neurologico, di diversa natura, le cui conseguenze variano per gravità in base alla sede lesionale e all'estensione dell'area danneggiata, determinando, in ogni caso, una compromissione del linguaggio, che può coinvolgere il versante della comprensione così come quello della produzione, ma che non sia propriamente riconducibile a *deficit* prettamente motori o percettivi. Nonostante il modello di Wernicke-Lichteim presenti i sopracitati limiti, esso è ancora oggi ampiamente impiegato come base di classificazione delle varie forme di afasia. Accanto ad esso, si è soliti distinguere ulteriormente i *deficit* afasici ricorrendo a caratteristiche qualitative dell'eloquio, in particolare impiegando il concetto di fluenza. Il criterio che meglio sembra discriminare tra afasia fluente e non è la lunghezza della frase. In associazione a questo, si considerano, tendenzialmente, anche altri due parametri, ovvero la ripetizione e la comprensione verbale (Oliveri, 2018; Gilardone & Monti, 2019; Basso, 2005).

#### *2.1.1 Le afasie fluenti*

La fluenza, in tale tipologia di afasie, è determinata dalla presenza di un eloquio abbondante, ma che presenta numerose parafasie fonemiche (sostituzione di fonemi all'interno delle parole), semantiche (sostituzione di parole all'interno della frase) e neologismi (parole inventate). Un'eccessiva presenza di tali elementi può condurre alla formazione di un eloquio definito "gergale" che può essere di tipo neologistico, se caratterizzato dal susseguirsi di parole inesistenti, o di tipo semantico se a prevalere sono parole reali, ma combinate in maniera priva di significato (Benson, 1967).

##### *2.1.1.1 Afasia di Wernicke*

L'afasia di Wernicke deriva da una lesione all'omonima area cerebrale, nel giro superiore e medio del lobo temporale sinistro, con possibile estensione alle aree corticali circostanti, superiori e inferiori (area 40, 39 e 37 di Brodmann) e delle regioni sottocorticali limitrofe.

Questa forma di afasia si caratterizza per la presenza di un eloquio abbondante e talvolta logorroico, ma che risulta essere scarsamente intellegibile a causa della presenza di numerosi neologismi che possono condurre alla formazione di un gergo neologista. La ripetizione, la lettura ad alta voce, la scrittura e, in particolare, la comprensione risultano essere anch'esse compromesse in maniera rilevante. Questa forma di afasia coinvolge omogeneamente le diverse componenti linguistiche, ovvero la morfosintassi, la fonologia e il lessico. Un elemento interessante è che spesso i pazienti affetti da questa forma afasica mostrano anosognosia per il proprio disturbo, mostrandosi inconsapevoli degli errori che producono. Dato il suo coinvolgimento in questo quadro sindromico, si ipotizza che l'area di Wernicke svolga un ruolo importante nel correlare i suoni percepiti con i loro significati, riconoscendoli in quanto parole (Basso, 2005; Vallar & Papagno, 2018; Gilardone & Monti, 2019; Bear et al., 2017; Oliveri, 2018).

#### *2.1.1.2 Afasia di conduzione*

Questa forma di sindrome afasica, secondo il modello di Wernicke-Lichtheim, sarebbe il risultato di una disconnessione delle aree di Broca e di Wernicke derivata da un danno a carico del fascicolo arcuato (Gilardone & Monti, 2019; Geschwind, 1965). Secondo studi posteriori, la lesione che causa l'afasia di conduzione potrebbe coinvolgere anche il giro sovramarginale (area 40 di Brodmann) nel lobo parietale, con estensione anche alla sottostante sostanza bianca, la corteccia uditiva e corteccia insulare (Basso, 2005; Gilardone & Monti, 2019). In tale quadro, la componente che risulta essere compromessa in maniera preponderante è la ripetizione, a fronte di una comprensione buona, ma mai completamente preservata. L'eloquio è fluente, anche se in misura minore rispetto all'afasia di Wernicke, e più comprensibile, ed è caratterizzato dalla presenza di anomalie, latenze anomiche (recupero della parola bersaglio a seguito di un prolungato intervallo temporale) e parafasie fonemiche, che spesso danno origine alle *conduites d'aproche*, ripetuti tentativi di autocorrezione per mezzo di variazioni fonemiche. I *deficit* fonemici coinvolgono anche la lettura ad alta voce e la ripetizione. Vi è, dunque, una prevalenza di *deficit* a carico della componente fonologica del linguaggio, a dispetto di un relativo risparmio di quella semantico-lessicale e sintattica (Basso, 2005; Vallar & Papagno, 2018; Gilardone & Monti, 2019; Oliveri, 2018).

### 2.1.1.3 Afasia transcorticale sensoriale

Determinata da lesioni a carico della giunzione temporo-parieto-occipitale (area 37 e 39 di Brodmann), l'afasia transcorticale sensoriale è una rara forma afasica in cui all'eloquio fluente si associano frequenti circonlocuzioni (impiegare un modo alternativo per dire qualcosa), ecolalie (tendenza a ripetere ciò che viene udito) e parafasie, che rendono poco informativa la produzione linguistica (Gilardone & Monti, 2019; Oliveri, 2018). È considerata un tipo di afasia speculare a quella di conduzione, in quanto la capacità di ripetizione è conservata nonostante i pazienti non siano in grado di comprendere quanto ripetono a causa dei marcati *deficit* in comprensione (Kertesz et al., 1982; Basso, 2005). I disturbi interessano prevalentemente la componente semantico-lessicale del linguaggio e sintattica, mentre quella grammaticale sembra essere relativamente preservata (Basso, 2005; Davis et al., 1978).

### 2.1.1.4 Afasia anomica

Anche detta afasia amnestica, l'afasia anomica esita da lesioni a carico del giro angolare e della superficie posteriore del lobo temporale inferiore, ed è caratterizzata da *deficit* lessicali di *output* (Gilardone & Monti, 2019; Oliveri, 2018). La difficoltà di recupero lessicale determina frequenti latenze anomiche e il ricorso a circonlocuzioni e parole di significato generico come “*cosa*”, mentre sembrano essere risparmiate le parole ad alta frequenza d'uso, tendenzialmente evocate con più semplicità. Comprensione e ripetizione sono relativamente risparmiate (Basso, 2005; Gilardone & Monti, 2019; Oliveri, 2018).

### 2.1.2 Afasie non fluenti

Nelle afasie non fluenti, l'eloquio è generalmente scarso, caratterizzato da frasi brevi, con una struttura sintattica semplificata e prive di intonazione prosodica: queste peculiarità generano un linguaggio di tipo telegrafico. Inoltre, sono caratteristiche di questo tipo di afasia sia le difficoltà articolatorie, che rendono conto di una produzione così scarna, che l'inerzia verbale (Gilardone & Monti, 2019; Vallar & Papagno, 2018).

#### 2.1.2.1 Afasia di Broca

L'afasia di Broca, uno dei quadri afasici maggiormente invalidanti, si sviluppa a seguito di lesioni che coinvolgono l'omonima area cerebrale e la sostanza bianca periventricolare

sottostante, ma può coinvolgere anche l'*insula*, la capsula interna e i nuclei della base. L'eloquio è estremamente ridotto ed esita in una produzione agrammatica: i pazienti semplificano la struttura frasale, omettendo la maggior parte degli elementi grammaticali, producendo un linguaggio telegrafico. L'articolazione stessa del linguaggio è difficoltosa per la concomitante presenza, in gran parte dei casi, di aprassia bucco-facciale, mentre viene solitamente preservata la capacità di evocare serie automatiche, quali i numeri o i giorni della settimana (Gilardone & Monti, 2019; Vallar & Papagno, 2018; Basso, 2005; Oliveri, 2018). Per quanto concerne la comprensione, i pazienti mostrano gravi *deficit* a livello sintattico-grammaticale, specialmente per frasi complesse, e difficoltà a discriminare tra alcuni fonemi, seppure sembri che in sede di conversazioni informali o per singole parole la loro abilità di comprensione sia relativamente conservata (Caramazza et al., 2001; Làdavas & Berti, 2020).

#### 2.1.2.2 *Afasia transcorticale motoria*

L'afasia transcorticale motoria si manifesta in seguito a lesione della corteccia frontale dorso-laterale dell'emisfero sinistro (area 45 di Brodmann) (Gilardone & Monti, 2019). È caratterizzata da inerzia verbale ed eloquio limitato a singole parole o poche frasi brevi, seppur grammaticalmente corrette. Comprensione, ripetizione, lettura ad alta voce, denominazione e scrittura sono relativamente risparmiate. Secondo Lurja, tale forma afasica può essere concettualmente riassunta nell'incapacità del paziente di tradurre in parole ciò che pensa (Gilardone & Monti, 2019; Basso, 2005; Oliveri, 2018).

#### 2.1.2.3 *Afasia transcorticale mista*

L'afasia transcorticale mista è anche detta sindrome da isolamento dei centri del linguaggio, in quanto, secondo il modello di Wernicke-Lichteim, deriverebbe da un'interruzione delle vie di connessione tra l'area di Broca e di Wernicke. È caratterizzata da *deficit* di comprensione e produzione a fronte di una ripetizione relativamente conservata. A un discreto risparmio fonologico e articolatorio corrispondono, invece, gravi difficoltà sul versante semantico-lessicale (Gilardone & Monti, 2019; Vallar & Papagno, 2018).

## 2.2 Afasia globale

L'afasia globale, infine, si prospetta come la forma più grave di afasia, che compromette tutti i livelli della linguistica, sia sul versante della produzione che della comprensione. Deriva da ampie lesioni al territorio irrorato dall'arteria cerebrale media sinistra. La produzione è limitata a pochi suoni sillabici o al ricorso a stereotipie, ossia espressioni che vengono impiegate dal paziente ogni qual volta vorrebbe comunicare qualcosa, e che possono essere costituite da sillabe insensate, parole, frasi o neologismi (Lebrun, 1986; Oliveri, 2018). Anche la comprensione è fortemente compromessa e spesso vi si associa anche una mancanza di consapevolezza del *deficit* nell'impiego del linguaggio a scopo comunicativo (Oliveri, 2018).

## 2.3 Eziopatogenesi dei disturbi del linguaggio

Le cause dei disturbi afasici possono essere molteplici, anche molto differenti tra di loro, ma accomunate dal provocare una lesione nell'emisfero dominante per il linguaggio (Gilardone & Monti, 2019). Data la vastità delle possibili cause di afasia, è utile distinguerle sulla base dell'insorgenza (acuta o progressiva) e della durata nel tempo degli esiti che comportano.

Tra le cause di afasia ad insorgenza *acuta e con esiti durevoli nel tempo* si annoverano i processi infiammatori e infettivi, gli eventi di chirurgia endocranica, i traumi cranio-encefalici e gli accidenti cerebrovascolari, noti anche come *ictus*, che ne costituiscono la causa principale. Questi ultimi possono essere a loro volta distinti in *ictus* ischemici (dovuti all'occlusione parziale o totale di un vaso che provoca ipoperfusione nel tessuto cerebrale irrorato dallo stesso) e *ictus* emorragici (dovuti alla rottura di un vaso con conseguente sanguinamento nel tessuto cerebrale che induce sofferenza anche nel parenchima circostante). Le lesioni che maggiormente determinano l'insorgenza di disturbi del linguaggio avvengono a carico dell'arteria cerebrale media sinistra (o silvana), la più grande delle arterie cerebrali che irrori gran parte della superficie esterna degli emisferi, comprese le aree cerebrali deputate al linguaggio (Basso, 2005; Gilardone & Monti, 2019). Spesso gli *ictus* di tipo emorragico sono causati da quadri pregressi di ipertensione arteriosa, dalla rottura di aneurisma o di angiomi cavernosi e dall'angiopatia amiloide; un caso molto grave è, invece, rappresentato dall'emorragia subaracnoidea, un tipo di sanguinamento che si riversa nelle meningi, tra la pia madre e l'aracnoide. Vi sono

poi alcuni tipi di *afasie acute*, ma *dagli esiti transitori*, come quelle generate in particolari casi di crisi epilettiche, quelle che precedono un evento emicranico (aure afasiche) o dovute ad attacchi ischemici transitori (TIA), i quali non conducono ad importanti lesioni tissutali, ma sono da considerarsi quali importanti fattori di rischio di possibile infarto cerebrale. Infine, tra le afasie si annoverano anche quelle *ad insorgenza progressiva*, che possono essere dovute al progredire di malattie neurodegenerative o all'afasia primaria progressiva. Un caso a parte è rappresentato dai tumori cerebrali, che generalmente comportano uno sviluppo ingravescente dei sintomi afasici causati dalla progressiva espansione tumorale. Quale che sia la causa, è importante considerare che ciò che stabilisce la gravità della sintomatologia afasica è rappresentato dalla localizzazione e dall'estensione del danno cerebrale che vi segue (Gilardone & Monti, 2019; Basso, 2005).

#### **2.4 Implicazioni dell'afasia per la persona**

Oltre agli evidenti *deficit* del linguaggio che l'insorgere dell'afasia comporta, tale sindrome ha importanti e gravose ripercussioni su ogni ambito della vita della persona, da quella familiare e sociale, a quella lavorativa (Denes, 2018). Seppure le speranze dei pazienti afasici, e delle persone a loro vicine, siano quelle di un ripristino della funzionalità linguistica e di un ritorno alla "normalità" premorbosa, tali aspettative sono spesso disattese e il recupero dall'afasia si configura non solo come un percorso impervio, ma anche dagli esiti finali incerti (Gilardone & Monti, 2019; Van Eeckhout, 2002). A causa della pregnanza del linguaggio, come funzione comunicativa, in ogni settore della vita sociale, la condizione dell'afasico si configura spesso con un accentuato stato di isolamento al quale la sua patologia lo relega (Denes, 2018). Le sue possibilità in merito allo svolgimento di attività si riducono drasticamente e spesso ciò comporta la conseguente interruzione dell'attività lavorativa: questo determina in chi è affetto da afasia uno stato di insicurezza, di perdita di identità e dignità che il lavoro gli procurava (Ozouf, 2002). Le conseguenze hanno importanti ricadute sullo stato d'animo del paziente, portandolo ad uno stato depressivo dovuto all'incapacità di comunicare, di svolgere le attività che era in grado di fare precedentemente e con la stessa facilità che le caratterizzava prima dell'insorgenza dell'afasia. Di ciò, generalmente, le persone afasiche mostrano consapevolezza e la sofferenza che sperimentano diviene evidente e sfocia in frequenti crisi di pianto (Denes, 2018; Van Eeckhout, 2002).

## CAPITOLO 2

### FENOMENI NEUROPLASTICI E INTERVENTI TERAPEUTICI STANDARD NEL RECUPERO LINGUISTICO

*“La lista delle rinunce alle quali l’afasico deve soggiacere è infinita, a mano a mano che si dissolve la chimera del «come prima»” (Ozouf, 2002, p.9).*

#### 1. LA NEUROPLASTICITÀ NELL’ADULTO: UNA BREVE INTRODUZIONE AL CONCETTO

Con il termine *neuroplasticità* si fa riferimento alla dinamicità intrinseca al sistema nervoso centrale e alla sua capacità di andare incontro a numerose modificazioni, sia a livello funzionale che strutturale (Ismail et al., 2017). Si tratta di un meccanismo complesso, che raggiunge il suo apice espressivo nei periodi pre- e post-natali dello sviluppo, e durante l’età evolutiva, ma che continua ad operare anche nel resto della vita dell’individuo, seppure in maniera meno eclatante rispetto alle prime fasi (Ismail et al., 2017; Lådavas & Berti, 2020). Contrariamente a quanto storicamente sostenuto, infatti, il potenziale plastico del cervello non si esaurisce con il raggiungimento della maturità dell’organismo, ma continua a mostrare la sua malleabilità anche nell’adulità, sia in risposta alle stimolazioni ambientali che all’occorrenza di lesioni del sistema nervoso stesso (Oliveri, 2018<sup>2</sup>; Seng et al., 2022).

A rendere conto dell’elevata complessità di tale fenomeno, a livello microscopico, numerosi meccanismi molecolari sono coinvolti nelle modificazioni neuroplastiche che hanno luogo nel sistema nervoso centrale, molti dei quali non sono ancora stati compresi a fondo (Gulyaeva, 2017). Tra le molecole intervenienti, una notevole importanza è ricoperta dalle neurotrofine (NGF), una famiglia di proteine considerate potenti mediatori molecolari della plasticità sinaptica, coinvolte anche nella sopravvivenza dei neuroni colinergici e glutammatergici (Gulyaeva, 2017, Oliveri, 2018<sup>2</sup>). A sua volta, tra questi fattori di crescita, un ruolo cruciale nella regolazione della neuroplasticità adulta è rivestito dai fattori neurotrofici cerebrali (BDNF), i quali sembrano essere coinvolti anche nella neurogenesi ippocampale (Colucci-D’Amato et al., 2020). Infatti, la plasticità cerebrale è attuata anche per mezzo di processi neurogenetici, sottesi dai sopracitati meccanismi molecolari e che si è dimostrato aver luogo anche nella vita adulta (Oliveri, 2018<sup>2</sup>). Nello

specifico, determinate aree cerebrali risultano essere particolarmente proliferare di nuovi neuroni, specie se debitamente stimulate, quali l'ippocampo, la zona subventricolare, e, di più recente scoperta, anche l'ipotalamo, la *substantia nigra*, lo striato, l'amigdala, l'*abenula* e il cervelletto (Frodl et al., 2019; Pereira et al., 2007; Leal-Galicia et al., 2021). In aggiunta a ciò, i fenomeni neuroplastici possono essere distinti in modificazioni a breve e a lungo termine. I primi consistono nel cambiamento delle proprietà sinaptiche che determinano, a loro volta, mutamenti nella forza delle sinapsi in determinati circuiti cerebrali, con possibile indebolimento o potenziamento di sinapsi preesistenti o attivazione di sinapsi latenti (Oliveri, 2018<sup>2</sup>). Tale meccanismo affonda le sue radici nella presenza di una fitta rete di fibre nervose deputate alla connessione di differenti aree cerebrali, sia a livello intraemisferico che interemisferico. Molte di queste connessioni corticali non vengono costantemente espresse e, in condizioni basali, la loro attivazione viene mantenuta sottosoglia dalla presenza di interneuroni inibitori. Tuttavia, in risposta a treni di stimolazioni eccitatorie, queste sono in grado di modulare il loro livello di attività e condurre, mediante modificazioni metaboliche e strutturali, a rivelare e potenziare la loro attività: tale fenomeno è noto come "smascheramento" (Oliveri, 2018<sup>2</sup>; Làdavvas & Berti, 2020). I meccanismi a lungo termine, invece, oltre a richiedere più tempo per essere attuati, consistono in fenomeni di ramificazione assonale noti come *sprouting* (Oliveri, 2018<sup>2</sup>). Con tale termine si fa riferimento, generalmente, alla capacità di crescita posseduta da neuroni integri, mentre la gemmazione di terminali assonici lesionati è detta *rigenerazione*. Quest'ultimo processo, nonostante possa costituire un potenziale di estrema utilità, è reso assai complesso dalla concomitante formazione cicatriziale e dalla presenza di inibitori della crescita assonale associati alla mielina, che impediscono la rigenerazione neuritica (Seng et al., 2022; Schwab, 2004). Al contrario, a seguito di eventi lesionali, i fenomeni di *sprouting*, mediati dall'intervento dei diversi fattori di crescita, consentono ai terminali assonici rimasti integri di estendere le loro ramificazioni andando ad occupare le aree cerebrali lasciate libere dai neuriti compromessi (Oliveri, 2018<sup>2</sup>). L'importanza di un tale meccanismo risiede nella sua implicazione nel recupero funzionale a seguito di danno cerebrale (Oliveri, 2018<sup>2</sup>).

La causa di una possibile modificazione plastica a livello encefalico può essere costituita anche dai fisiologici processi di apprendimento, i quali possono determinare alterazioni volumetriche in specifiche regioni cerebrali (Draganski et al., 2004), modificazione delle



mappe corticali (Amunts et al., 1997) e della sostanza bianca (Sampaio-Batista & Johansen-Berg, 2017). Tuttavia, un aspetto che rende particolarmente rilevante la neuroplasticità è il suo intervento nel tentativo di recupero funzionale a seguito di danno cerebrale, attraverso i processi di vicarianza funzionale (assunzione della funzione dai neuroni di un'altra area cerebrale integra che normalmente non assolve a tale funzione ma che presenta la capacità latente per farlo), di riorganizzazione funzionale (modificazione di reti neurali integre per svolgere funzioni al di fuori delle sue fisiologiche potenzialità) e di sostituzione funzionale (svolgimento della funzione per mezzo di altri sistemi neuronali rimasti integri, ma con l'impiego dei loro meccanismi di azione e senza stravolgere la loro normale funzione) (Oliveri, 2018<sup>2</sup>).

Nonostante le grandi potenzialità offerte, soprattutto in ambito clinico e applicativo, dalla neuroplasticità e dalla comprensione di come essa intervenga nel ripristinare le funzioni perse in seguito a danno neurologico, va considerato, infine, che non tutte le sue manifestazioni sono reputate funzionali e, in certi casi, si parla di modificazioni plastiche “maladattive” (Abbate et al., 2020; Flor et al., 2006). Ciò ha importanti ricadute anche nell'ambito della riabilitazione afasiologica, in quanto, in certi casi, un eccessivo intervento vicariante dell'emisfero destro per assolvere alla funzione linguistica può essere associato ad un minore recupero (Làdavas & Berti, 2020; Abbate et al., 2020).

## **2. PRINCIPALI INTERVENTI RIABILITATIVI**

La riabilitazione in ambito afasiologico possiede una lunga e ricca storia alle spalle, delineandosi come il settore della riabilitazione neuropsicologica maggiormente sviluppato. A partire dai suoi albori, alla fine della seconda metà dell'Ottocento, con i primi tentativi riabilitativi (Vallar & Papagno, 2018), essa è divenuta un trattamento su larga scala solo a seguito della Seconda guerra mondiale, con il derivato problema legato all'incremento della casistica di pazienti con danni cerebrali dovuti a ferite di guerra (Abbate et al., 2020). Il costante progredire delle conoscenze neuropsicologiche ha consentito il delinarsi di numerosi metodi di trattamento impiegati a tale scopo, ciascuno dei quali riflette il modello teorico di riferimento e la relativa concezione dei normali processi di elaborazione linguistica e dei *deficit* afasici (Vallar & Papagno, 2018). Allo stato attuale, esistono molteplici manuali che riportano strumenti e approcci per la riabilitazione afasiologica, ciascuno dei quali necessita di essere adattato alle specifiche

esigenze del paziente (Gilardone & Monti, 2019); tuttavia, essi presentano sia vantaggi che limiti, motivo per il quale nessuno di essi si configura come metodo elettivo di trattamento (FLI, 2009).

## **2.1 Correnti di trattamento attuali**

È possibile individuare tre correnti principali nella riabilitazione del linguaggio contemporanea, ovvero l'approccio sindromico (o neoclassico), quello cognitivo e quello basato sulle conseguenze (o sociale) (Basso, 2012). Per quanto concerne il primo di tali approcci, esso deriva dalla scuola classica, dalla quale si distingue per il fatto di non considerare l'afasia come un disturbo unitario (ammettendo la presenza di differenti sindromi afasiche), mantenendo tuttavia l'idea che il linguaggio non venga perso, ma che sia semplicemente reso inaccessibile a causa della lesione cerebrale (Basso, 2005). Questa concezione nasce dall'osservazione, in diversi pazienti afasici, della capacità di produrre parole o frasi solo in determinate circostanze e in maniera non intenzionale, fenomeno noto come dissociazione automatico-volontaria (Basso, 2005; Vallar & Papagno, 2018). A sostegno di un'inaccessibilità lessicale, inoltre, vi è il fatto che le risposte corrette dei pazienti afasici non sono sempre costanti, ma variano alla somministrazione di prove di denominazione impieganti sempre gli stessi stimoli, suggerendo che il problema non sia legato ad una perdita delle parole, ma ad un'impossibilità ad accedervi (Vallar & Papagno, 2018). Secondo tale approccio, i pazienti afasici sono distinguibili, sulla base della fluenza del loro eloquio spontaneo, in pazienti fluenti e non e, ai fini diagnostici, si ricorre al modello di Wernicke-Lichtheim-Geschwind e alla tassonomia classica dei disturbi afasici (Basso, 2005; Basso, 2012). Tuttavia, sebbene nell'approccio neoclassico si riconosca una varietà di *deficit* del linguaggio nelle diverse forme di afasia, la valutazione diagnostica viene effettuata considerando in maniera unitaria funzioni complesse quali la comprensione o la produzione scritta e orale, la ripetizione, e così via..., e determinando il loro grado di compromissione. A livello linguistico, invece, la valutazione e la conseguente diagnosi prendono in considerazione solo una serie limitata di parametri da poter sottoporre a trattamento, vale a dire il livello fonologico, morfologico, lessicale e sintattico (Abbate et al., 2020; Basso, 2005). In conseguenza di quanto detto, gli interventi riabilitativi previsti da questo approccio sono estremamente vari e adatti alle differenti forme di afasia (ad esempio, indicazione di figure, di ripetizione, di denominazione), pur

essendo tutti accomunati dal principio secondo cui il compito del terapeuta è quello di elicitare e facilitare l'emissione di risposte corrette utilizzando qualsiasi mezzo; infatti, secondo le teorie dell'apprendimento, l'emissione di risposte corrette facilita la successiva produzione delle stesse (Basso, 2012; Abbate et al., 2020). Tale tipologia di trattamenti, tuttavia, è mirata alla sola riabilitazione dei sintomi superficiali con i quali si manifesta l'afasia nelle sue declinazioni, senza prestare attenzione alle cause sottostanti (Basso, 2005).

È la neuropsicologia cognitiva, invece, a porre il *focus* attentivo sul trattamento delle cause che determinano l'emergenza del sintomo, e ad essa si rifà il secondo degli approcci sopra elencati (Basso, 2005). Intento degli psicologi cognitivi è quello di delineare modelli di funzionamento sottostanti i processi cognitivi, costruiti sulla base dei dati sperimentali e patologici (Abbate et al., 2020), che possano spiegare il funzionamento normale della struttura cognitiva (Basso, 2005). Secondo tale approccio, e per mezzo dei suddetti modelli, un maggiore grado di dettaglio esplicativo consentirebbe un'altrettanta dettagliata diagnosi funzionale, volta a individuare la causa, ossia il modulo compromesso, sottostante il sintomo. Ciò, a sua volta, consente l'attuazione di un piano riabilitativo specifico e congruente con il danno, molto più di quanto permetta un approccio di tipo sindromico (Basso, 2005). Nell'ambito degli studi sull'afasia, il modello sul quale vi è maggiore accordo e dettaglio è il modello semantico-lessicale per l'elaborazione di singole parole (Basso, 2005; Abbate et al., 2020). Ciascuna delle componenti di tale modello può risultare selettivamente compromessa e l'individuazione dei moduli lesi consente di programmare un *iter* terapeutico più razionale e mirato per il trattamento del *deficit* (Basso, 2012). Seppure la neuropsicologia cognitiva non abbia fornito alcun contributo di tipo riabilitativo (Abbate et al., 2020), dal momento che non vi sono evidenze che l'apprendimento nei pazienti afasici si verifichi in maniera qualitativamente differente da quella degli individui normali, le indicazioni terapeutiche volte al trattamento sono derivate dallo studio di questi ultimi, e dalla successiva applicazione delle strategie risultate efficaci per le persone sane anche in cerebrolesi afasici (Basso, 2005). Sulla base di queste premesse, è possibile dunque trattare specificatamente ciascuna componente del modello facendo ricorso ad esercizi mirati, teoricamente fondati e che hanno mostrato essere efficaci per ognuna di esse (Basso, 2005).

Benché l'approccio cognitivo abbia il grande merito di aver introdotto una nuova concezione dei *deficit* afasici, non più basata sulla mera osservazione clinica del paziente e della sintomatologia, ma sul tentativo di localizzazione del danno funzionale, questo ha il grande limite di non poter essere applicato nella totalità dei casi, sia in relazione alla gravità del quadro afasico, sia poiché i modelli di cui si dispone non sempre sono ampiamente dettagliati (Abbate et al., 2020).

L'ultimo dei tre approcci, quello sociale o basato sulle conseguenze, si distingue fortemente dagli altri due per la sua principale caratteristica di non essere rivolto al trattamento del *deficit* in sé, bensì all'ambiente esterno al soggetto afasico, al fine di modificarlo e adattarlo alle esigenze del paziente (Abbate et al., 2020; Basso, 2012). L'afasia, infatti, ha un enorme impatto sulla vita delle persone, privandole del loro ruolo sociale e familiare e minando qualsiasi tipo di rapporto relazionale con gli altri (FLI, 2009; Abbate et al., 2020). Pertanto, tra gli interventi che rientrano in tale approccio si annoverano anche quelli volti ad insegnare all'interlocutore sano strategie utili alla comunicazione con il paziente afasico (Abbate et al., 2020).

Un ultimo approccio degno di nota, derivato dalla linguistica pragmatica, volta a studiare come viene impiegato il linguaggio e come esso permetta agli interlocutori di comunicare tra loro, è l'approccio pragmatico (Basso, 2005). In questo contesto, l'interesse non è più rivolto al messaggio linguistico in sé, ma alla capacità di comunicare residua nel paziente (Abbate et al. 2020; Basso, 2005). Infatti, sebbene il principio riabilitativo migliore sia quello che mira all'identificazione del danno e al suo trattamento, con pazienti afasici particolarmente gravi ciò non sempre è possibile e un metodo alternativo di trattamento è quello di puntare alla conseguenza del danno. A tale scopo, è possibile ricreare uno scambio comunicativo con il paziente, il quale viene invitato a condividere informazioni con il terapeuta non per mezzo di frasi sintatticamente corrette, ma impiegando qualsiasi canale comunicativo a sua disposizione; obiettivo finale è quello di far sostenere una conversazione apparentemente normale al paziente afasico, non necessariamente di tipo verbale, con lo scopo ultimo di permettergli l'acquisizione di una sempre maggiore competenza comunicativa (Basso, 2005; Gilardone & Monti, 2019).

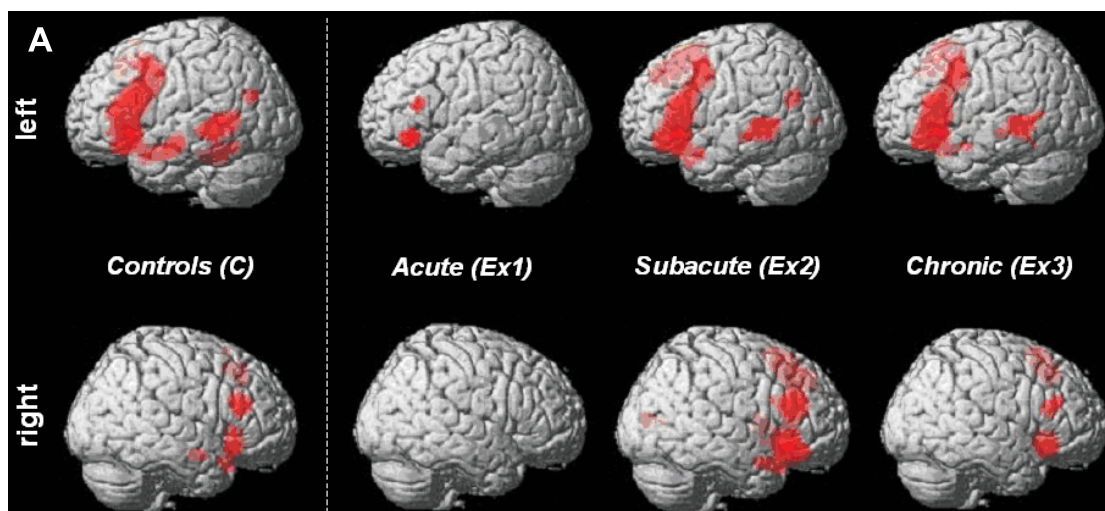
## **2.2 Presa in carico precoce e caratteristiche di un trattamento efficace**

In ambito sanitario, il trattamento riabilitativo delle componenti del linguaggio compromesse viene effettuato ad opera di un logopedista, nonostante la presa in carico del paziente veda coinvolte, al suo fianco, altre differenti figure professionali, quali un neurologo, che interviene specialmente nella fase acuta, un fisioterapista, per il trattamento dei *deficit* motori che vi sono spesso associati, e un neuropsicologo per la valutazione delle ulteriori funzioni cognitive (Basso, 2011). Al fine di ottenere un esito positivo dalla riabilitazione afasiologica, un fattore di estrema importanza è la presa in carico precoce del paziente, la quale si avvale anche di valutazioni al letto del paziente (*bedside*). Ciò, infatti, consente di agire tempestivamente, sia nel fornire al paziente e ai suoi familiari maggiori informazioni sulla condizione clinica e le modalità con le quali si configurano le difficoltà di comunicazione, sia per impostare precocemente un trattamento riabilitativo e monitorarlo (Gilardone & Monti, 2019). Per quanto riguarda, invece, le caratteristiche personali del paziente afasico che possono incidere sul recupero, l'età, il sesso e la scolarità non sembrano presentare alcun effetto, nonostante gli studi al riguardo non siano conclusivi, mentre ciò che sembra incidere in maniera rilevante è l'ampiezza lesionale e la gravità iniziale del quadro afasico. Infatti, maggiore è la gravità del disturbo iniziale, minori sono le possibilità di recupero (Basso, 2005). Infine, va considerato che affinché un trattamento sia efficace, un elemento fondamentale è la frequenza di trattamento: più questo è intensivo e prolungato, maggiori sono le probabilità di recupero (Basso, 2005; Hartwigsen & Saur, 2019).

## **3. RIORGANIZZAZIONE CEREBRALE SOTTOSTANTE IL RECUPERO**

Il crescente sviluppo e impiego delle neuroimmagini costituisce un grande potenziale per lo studio dell'encefalo e delle sue modificazioni strutturali e funzionali *in vivo*. Ciò risulta di particolare rilevanza nell'ambito degli studi sull'afasia, i quali, non potendo ricorrere all'impiego di modelli animali per l'analisi di questa funzione specificatamente umana, si sono avvalsi delle suddette tecniche per osservare le modificazioni cerebrali che incorrono nel cervello a seguito di lesione e in relazione al recupero (Abbate et al., 2020; Hamilton, 2016). Grazie al loro impiego negli studi longitudinali con pazienti colpiti da *ictus*, è stato possibile ipotizzare un modello del recupero linguistico a tre fasi che vede coinvolti entrambi gli emisferi cerebrali (Saur et al., 2006). Nella prima fase, definita *acuta* (da un

giorno fino a una settimana dopo l'evento), si osserva una lieve attivazione delle aree cerebrali sinistre non lesionate a fronte di una complessiva riduzione dell'attività nel resto dell'encefalo, sia in zone integre e distanti (*diaschisi*) che in quelle limitrofe alla zona lesionale, ma soggette ad ipoperfusione (penombra ischemica) (Saur et al., 2006; Hartwigsen & Saur, 2019). In tale fase il *deficit* linguistico si presenta nella sua forma più grave (Abbate et al., 2020; Saur et al., 2006). Segue la fase *sub-acuta* (da una settimana a sei mesi dopo l'evento), caratterizzata da un parziale recupero linguistico e, se la lesione non è troppo estesa, da un incremento di attivazione nelle aree del linguaggio integre in entrambi gli emisferi, con un picco di attivazione nell'emisfero destro (Saur et al., 2006). Infine, la fase *cronica* è contraddistinta da un ulteriore recupero e una stabilizzazione del *deficit* afasico e, a livello cerebrale, da una riduzione dell'attivazione delle aree omologhe dell'emisfero destro e un'attivazione delle zone perilesionali sinistre, con una tendenza a ripristinare l'asimmetria emisferica sinistra per il linguaggio (Saur et al., 2006; Vallar & Papagno, 2018). Questo modello avvalora le ipotesi proposte in principio di un possibile reclutamento dell'emisfero destro per far fronte al recupero linguistico, ma ne ridefinisce temporalmente il coinvolgimento (Fig. 2.1), limitandolo ad una fase transitoria del recupero complessivo (Abbate et al., 2020).



**Figura 2.1** Sono riportati i *pattern* di attivazione cerebrale caratteristici per ciascuna fase prevista nel modello a tre fasi del recupero linguistico. In alto è rappresentato l'emisfero sinistro, in basso, invece, l'emisfero destro. A sinistra è riportato il confronto con l'attivazione rilevata nei soggetti sani (Fonte: Saur et al., 2006).

È verosimile che pazienti con estesa lesione cerebrale sinistra permangano nello stato di attivazione caratteristico della seconda fase di tale modello, con un'intensa attivazione dell'emisfero destro, sia come forma compensatoria che a causa dell'assenza di inibizione

da parte delle aree sinistre lese (Saur et al., 2006). Tuttavia, il coinvolgimento dell'emisfero destro in pazienti afasici può costituire una forma di compenso disfunzionale. La sua attivazione si è visto essere associata con la produzione di errori e, anche a seguito di *training*, una riduzione nel suo livello di attivazione a favore di una maggiore attività delle zone perilesionali sinistre si associa ad un maggiore recupero linguistico (Vallar & Papagno, 2018; Vitali et al., 2007; Kiran & Thompson, 2019). Infine, numerose evidenze hanno dimostrato che l'impiego di trattamenti riabilitativi specifici può intervenire nel modulare la riorganizzazione dei circuiti cerebrali in seguito a lesione, determinando un miglioramento clinico del paziente (Vitali et al., 2007; Hamilton, 2016). Tuttavia, i correlati neurali delle modificazioni cerebrali derivate da sottomissione a interventi terapeutici rimangono ancora scarsamente noti, con particolare riferimento ai casi di afasia (Vitali et al., 2007). Sebbene un crescente numero di evidenze deponga per una riorganizzazione cerebrale indotta dalla terapia che coinvolge entrambi gli emisferi, ciò che meglio sembra sottendere un miglior recupero rimane incerto (Kiran & Thompson, 2019).





## CAPITOLO 3

### PROSPETTIVE DI POTENZIAMENTO DEL RECUPERO LINGUISTICO ATTRAVERSO TECNICHE NON INVASIVE

#### 1. TECNICHE NON INVASIVE COME SUPPORTO AL TRATTAMENTO DELL'AFASIA

Sebbene le neuroscienze linguistiche continuano ad avanzare, non è facile predire con certezza i risultati ottenibili, nel lungo-termini, in persone affette da afasia sottoposte a trattamento logopedico, la cui efficacia risulta essere molto variabile e limitata. Infatti, il recupero linguistico non si configura come un percorso lineare, ma come un processo eterogeneo ed estremamente complesso (Hamilton, 2016; Gilardone & Monti, 2019). Nonostante ciò, il trattamento logopedico continua ad essere la terapia elettiva per la cura dell'afasia (Hamilton, 2016). Tuttavia, nello scenario sperimentale attuale, sempre maggiore attenzione viene posta all'impiego di nuove tecniche considerate non invasive, nel tentativo di trovare strumenti adatti ad implementare gli esiti positivi del trattamento logopedico nell'afasia (Abbate et al., 2020). Tali tecniche condividono con la neuroriabilitazione *standard* il principio di base, ossia quello della plasticità cerebrale come capacità del sistema nervoso di adattarsi in maniera flessibile alle stimolazioni estrinseche dell'ambiente, modificandosi sia dal punto di vista strutturale che funzionale (Gilardone & Monti, 2019). Una grande varietà di studi ha dimostrato la potenziale utilità di varie tecniche non invasive nel determinare un miglioramento della sintomatologia afasica. Infatti, risultati incoraggianti sono emersi dall'applicazione della tecnica del *neurofeedback* (per ripristinare, nei limiti imposti dalla lesione, il fisiologico stato di perfusione e la connettività delle aree coinvolte nell'elaborazione del linguaggio) e della *stimolazione transcranica con corrente diretta* (anche nota come tDCS). Infine, molta attenzione è stata focalizzata sull'impiego della *stimolazione magnetica transcranica* (TMS), mostrando risultati particolarmente promettenti (Sreedharan et al., 2019; Gilardone & Monti, 2019; Abbate et al., 2020; Meinzer et al., 2016; Sreedharan et al., 2020; Hamilton et al., 2011; Cichon et al., 2021).

## **2. LA STIMOLAZIONE MAGNETICA TRANSCRANICA (TMS)**

### **2.1 Breve introduzione alla tecnica**

La stimolazione magnetica transcranica (TMS) rientra a pieno titolo tra le tecniche di stimolazione cerebrale non invasive, anche note con l'acronimo *NIBS* (*non-invasive brain stimulation*), le quali hanno costituito un'importante innovazione tecnologica e concettuale nell'ambito delle neuroscienze (Valero-Cabr  et al., 2017). Per mezzo della TMS, infatti,   possibile stimolare il cervello adulto *in vivo*, senza la necessit  di ricorrere all'impiego di processi invasivi che necessitano di anestesia o craniectomia, al fine di sollecitare specifiche aree cerebrali e osservarne i correlati comportamentali in termini di risposte motorie, di interferenza con lo svolgimento di un compito o di connettivit  funzionale tra differenti aree cerebrali (George et al., 2003; Valero-Cabr  et al., 2017; Pascual-Leone et al., 2000). Sebbene si tratti di una tecnica abbastanza recente nella sua applicazione, le sue origini teoriche risalgono alla prima met  del XIX secolo, periodo nel quale venne formulata la legge di Faraday, volta a descrivere il fenomeno dell'induzione elettromagnetica, e sulla quale la TMS si fonda (Bailey et al., 2001; Pascual-Leone et al., 2000). Secondo tale principio, facendo passare attraverso una bobina di filo metallico un impulso di corrente,   possibile generare un campo magnetico la cui ampiezza pu  essere modulata nel tempo, inducendo, in tal modo, un flusso di corrente secondario all'interno di un qualsiasi conduttore posto nelle sue vicinanze: il tasso di variazione del campo magnetico determina l'ampiezza della corrente indotta (Pascual-Leone et al., 2000). Allo stesso modo, nella TMS, la corrente elettrica viene fatta passare attraverso una bobina stimolatrice, costituita da filo conduttore superavvolto e protetto da un'apposita custodia. Questa pu  essere maneggiata e posizionata sullo scalpo in modo tale che il campo magnetico generato dal flusso di corrente nella sonda mobile sia in grado di indurre una corrente elettrica all'interno dell'encefalo, interferendo con la fisiologica attivit  elettrica neuronale in modo da stimolare o inibire l'attivit  di una data area cerebrale (Valero-Cabr  et al., 2017; George et al., 2003; Pascual-Leone et al., 2000). Un'importante caratteristica del campo magnetico indotto dalla bobina risiede nel fatto che la sua direzione   perpendicolare a quella della superficie della stessa, mentre la corrente elettrica generata nell'encefalo si propaga parallelamente ad essa, per cui   importante collocare adeguatamente lo stimolatore sul cranio per poter ottenere l'effetto desiderato (Valero-Cabr  et al., 2017; L davas & Berti, 2020; Hamilton et al., 2011). Un'ulteriore peculiarit 

di tale tecnica, che costituisce anche un importante limite applicativo della stessa, è che l'intensità del campo magnetico decresce rapidamente all'aumentare della distanza dalla bobina stimolatrice, anche a causa dell'effetto attenuativo esercitato dalla scatola cranica, dal cuoio capelluto, dal fluido cerebrospinale e da tutti gli strati che si interpongono tra il tessuto nervoso e l'ambiente esterno. Ciò fa sì che sia possibile stimolare in maniera soddisfacente gli strati cerebrali superficiali, quali le aree corticali, ma che non sia possibile esercitare alcun effetto diretto sulle strutture profonde dell'encefalo (Valero-Cabré et al., 2017; Bailey et al., 2001; George et al., 2003). Esistono differenti tipologie di sonde mobili, le quali variano in base al tipo di materiale impiegato e, soprattutto, per forma e dimensione: la scelta delle caratteristiche fisiche della bobina è di fondamentale rilevanza, poiché da esse dipendono le peculiarità del campo magnetico indotto, quali la diffusione nello spazio dello stesso, la capacità di risoluzione e il livello di intensità della corrente elettrica che è possibile indurre nella corteccia (Valero-Cabré et al., 2017). Ad esempio, le due forme maggiormente diffuse di stimolatori sono quello cosiddetto *a otto* o *a farfalla*, e quello circolare: nel primo caso, il campo elettrico sarà concentrato al centro, proprio al di sotto dell'intersezione tra le due circonferenze; al contrario, in quello circolare sarà concentrato lungo la circonferenza dello stesso, mentre al centro la corrente elettrica sarà pari a zero (Bailey et al., 2001; Valero-Cabré et al., 2017). In aggiunta a ciò, esistono vari protocolli di stimolazione che si differenziano per numero e durata degli impulsi, per l'intervallo temporale tra due impulsi consecutivi e per il periodo di osservazione degli effetti che comportano, ovvero *online* (se l'effetto è osservabile nel momento in cui viene applicato l'impulso) oppure *offline* (se l'effetto si osserva in differita, come conseguenze durature nel tempo). Le principali procedure di stimolazione sono la TMS a singolo impulso (sTMS), quella a doppio impulso (dTMS) e, infine, la TMS ripetitiva (rTMS), che prevede l'applicazione di treni di impulsi (Valerio-Cabré et al., 2017; Ládavas & Berti, 2020). L'importanza di quest'ultima metodica risiede nella possibilità che offre di modulare la funzionalità cerebrale a lungo termine inducendo meccanismi neuroplastici, soprattutto se condotta impiegando lunghi treni di stimolazione e sottoponendo gli individui a sessioni di stimolazione quotidiane (Valerio-Cabré et al., 2017; Bailey et al., 2001). A seconda della frequenza di stimolazione impiegata, gli effetti della TMS possono essere di tipo inibitorio (se a bassa frequenza, ovvero uguale o minore

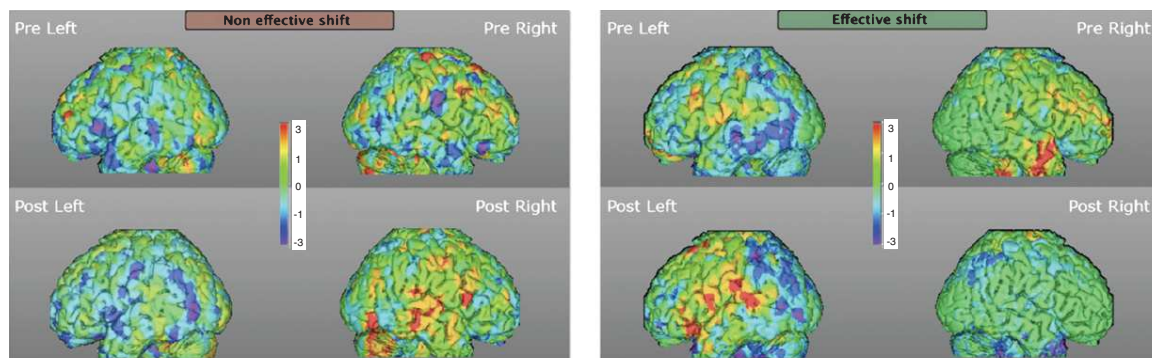
ad 1 Hz) o eccitatori (se ad alta frequenza, vale a dire maggiore di 1 Hz, solitamente minimo 5 Hz) (Cichon et al., 2021; Valerio-Cabr  et al., 2017).

## **2.2 Impiego della TMS nel trattamento dell'afasia**

Nel corso degli ultimi vent'anni, l'applicazione della stimolazione magnetica transcranica, con particolare riferimento alla rTMS, ha mostrato risultati promettenti nel contribuire alla riabilitazione di differenti sintomi conseguenti ad *ictus*, inclusi quelli afasici (Kielar et al., 2022; Gilardone & Monti, 2019; Khedr et al., 2014). I principi sottostanti il suo impiego, nell'ambito dell'afasiologia, derivano dall'osservazione di uno sbilanciamento di attivazione interemisferica che si riscontra in seguito a lesione dell'emisfero sinistro e delle aree coinvolte nell'elaborazione linguistica (Gilardone & Monti, 2019). Infatti, sembrerebbe che l'assenza dell'inibizione transcallosale, da parte delle aree cerebrali sinistre lese sull'emisfero destro, determini un'iperattivazione di quest'ultimo, soprattutto a livello della *pars triangularis* (area 45 di Brodmann e componente dell'omologo dell'area di Broca), il che si rifletterebbe in una minore possibilit  di recupero linguistico (Lin et al., 2022; Heiss, 2016). A sua volta, la maggiore attivazione delle regioni omologhe dell'emisfero destro determinerebbe un effetto inibitorio contrario nei confronti dell'emisfero sinistro, impedendo il reclutamento delle regioni perilesionali che potrebbero favorire il recupero. Tale effetto inibitorio transcallosale si   visto poter essere ridotto dall'impiego della TMS (Heiss, 2016; Hamilton, 2016). Molteplici studi hanno dimostrato che l'applicazione di un protocollo di rTMS a bassa frequenza (1 Hz), con effetto inibitorio, in prossimit  della *pars triangularis* destra, in maniera intensiva e prolungata nel tempo (sia in associazione ad una terapia logopedica, che in assenza di essa), pu  favorire la riorganizzazione adattiva delle reti cerebrali deputate al linguaggio nell'emisfero sinistro e, di conseguenza, condurre ad un maggiore recupero in tutte le componenti del linguaggio, sia in produzione che in comprensione (Lin et al., 2022; Hamilton et al., 2011; Hartwigsen & Voltz, 2021; Kielar et al., 2022; Naeser et al., 2005). Infatti, molti studi che hanno applicato tale pratica hanno riportato uno spostamento dell'attivazione cerebrale dall'emisfero destro a quello sinistro (Fig. 3.1), spesso correlato ad un miglioramento nel linguaggio (Kielar et al., 2022; Heiss, 2016).

In aggiunta a ci ,   stato riscontrato che effetti benefici nel potenziare il recupero linguistico sono ottenibili anche impiegando, in pazienti afasici e in fase sub-acuta, un

protocollo di stimolazione magnetica transcranica che preveda l'intervento simultaneo sui due emisferi: di tipo inibitorio sull'omologo dell'area di Broca nell'emisfero destro, e di tipo eccitatorio in prossimità dell'area di Broca sinistra. In associazione a un intervento di tipo logopedico, ciò ha prodotto un miglioramento nel recupero del linguaggio rispetto ai pazienti di controllo sottoposti alla sola logopedia (Khedr et al., 2014).



**Figura 3.2** L'immagine sopra riporta il confronto nei *pattern* di attivazione riscontrati con indagine PET in pazienti afasici sottoposti a trattamento logopedico in associazione a stimolazione TMS simulata (a sinistra) e stimolazione TMS reale (a destra). Prima del trattamento (nella parte superiore delle figure) si osserva, in entrambi i casi, un *pattern* di attivazione bilaterale, con largo coinvolgimento delle regioni destre. Tuttavia, dopo il trattamento (nella parte inferiore), si osserva uno spostamento di attivazione nuovamente nelle aree encefaliche sinistre solo nei pazienti trattati con TMS, mentre l'attivazione nell'emisfero destro si consolida negli altri (Fonte adattata: Heiss, 2016).

Gli effetti applicativi della rTMS, inoltre, sembrano perdurare a lungo nel tempo, anche dopo la sospensione della stimolazione, suggerendo che la TMS intervenga efficacemente nella riorganizzazione corticale, inducendo meccanismi sinaptici di potenziamento (LTP: *Long Term Potentiation*) o depressione (LTD: *Long Term Depression*) a lungo termine (Gilardone & Monti, 2019). Di notevole importanza risulta essere, inoltre, il fatto che tale riorganizzazione plastica indotta dall'impiego della rTMS, e il conseguente incremento nel recupero linguistico, si riscontrino sottoponendo a tale tecnica anche pazienti afasici in fase cronica, caratterizzata da una minore capacità plastica rispetto alle fasi post-ictali che la precedono. Ciò apre alla possibilità di trattare in maniera efficace i pazienti anche con interventi tardivi, senza compromettere il recupero a causa della differenza temporale (Kielar et al., 2022).

Sebbene siano molteplici le potenzialità che questa tecnica presenta in ambito terapeutico, le conoscenze delle quali disponiamo sul suo funzionamento sono limitate, soprattutto a livello di meccanismi cerebrali indotti dal suo impiego (Pascual-Leone et al., 2000; Bailey et al., 2001). Inoltre, nonostante vi siano cospicue evidenze che mostrino l'utilità di tale tecnica associata al trattamento logopedico *standard* nel recupero dell'afasia,

l'eterogeneità dei dati ottenuti dagli studi sperimentali condotti lascia irrisolti numerosi quesiti, anche in relazione ai protocolli applicativi maggiormente efficaci e ai pazienti che potrebbero beneficiarne o meno (Gilardone & Monti, 2019). Pertanto, studi futuri sono auspicabili per confermare i risultati finora ottenuti e per approfondirne la conoscenza (Kehdr et al., 2014).

## CONCLUSIONI

L'importanza del linguaggio nella quotidianità è evidente e per mezzo di esso è possibile tessere relazioni sociali e interagire con gli altri. Le sue peculiarità lo rendono uno strumento fondamentale per la condivisione di un'infinita gamma di messaggi, veicolanti qualsivoglia tipo di informazione. Pertanto, risulta evidente come una sua defezione possa determinare importanti conseguenze nella vita delle persone, delle quali l'isolamento ne è la ripercussione più impattante.

Sebbene l'afasia sia stata caratterizzata, come patologia, diversi anni fa, molto resta ancora da chiarire sia dal punto di vista delle aree cerebrali coinvolte nell'elaborazione linguistica, sia per quanto concerne la classificazione delle sindromi afasiche e dei relativi *deficit*. Una maggiore comprensione a riguardo consentirebbe, infatti, una più chiara identificazione delle componenti del linguaggio compromesse e l'attuazione di trattamenti logopedici maggiormente mirati, al fine di aumentare il coinvolgimento del paziente e l'efficacia dell'intervento terapeutico. È stato, inoltre, dimostrato che alla base di un recupero del linguaggio in seguito a cerebrolesione intervengono fenomeni neuroplastici, i quali, modulando una graduale riorganizzazione dei circuiti encefalici, determinano una redistribuzione della funzionalità linguistica, sia tra le aree cerebrali perilesionali nell'emisfero dominante per il linguaggio, che tra le aree omologhe nell'altro emisfero. Queste ultime si trovano ad essere più o meno coinvolte anche in relazione all'estensione della lesione.

Anche la somministrazione del trattamento sembra avere una certa influenza su tali meccanismi riorganizzativi, seppure a riguardo non sia stata fatta ancora luce: comprendere come il trattamento possa favorire la riorganizzazione neuronale potrebbe consentire l'impiego di metodologie terapeutiche volte a favorire la corretta riallocazione delle risorse (in termini di aree cerebrali) rimaste a disposizione.

In tal senso operano anche le più moderne tecniche di stimolazione non invasiva, le quali costituiscono un settore emergente nel trattamento dei disturbi afasici. Con particolare riferimento all'applicazione della stimolazione magnetica transcranica, infatti, si è visto che queste possono comportare esiti favorevoli nel processo di guarigione, non necessariamente in associazione all'impiego di trattamenti logopedici *standard*. Tuttavia, anche a causa dei possibili effetti collaterali derivati dall'applicazione di questi strumenti, la sperimentazione a riguardo è limitata. Inoltre, l'irregolarità riscontrata nelle

manifestazioni dell'afasia, motivo per il quale, come affermato in precedenza, risulta difficoltoso effettuare una precisa classificazione della stessa, gli studi fin qui condotti hanno coinvolto un numero limitato di pazienti alla volta, per garantire l'applicazione al trattamento dei medesimi disturbi delle componenti linguistiche. Lo svolgimento di un maggiore numero di studi standardizzati a conferma dei risultati finora ottenuti potrebbe essere di estrema rilevanza per consentire la generalizzazione degli stessi ad una popolazione più ampia, per comprendere i differenti fattori che intervengono nel determinare l'*outcome* del trattamento stimolativo e per caratterizzare, con sempre maggiore precisione, come il cervello possa essere favorito nella sua riorganizzazione per mezzo dell'applicazione delle suddette tecniche. Infine, di fondamentale rilevanza è la comprensione dettagliata e precisa delle aree cerebrali che necessitano di essere stimolate o inibite e i protocolli di stimolazione che determinano gli esiti maggiormente favorevoli. I quesiti irrisolti rimangono ancora molteplici e si auspica che la ricerca scientifica possa fare gradualmente chiarezza su di essi.

L'obiettivo finale sarebbe quello di restituire non tanto la funzione linguistica nella sua integrità, ma la possibilità di recuperarla quanto più possibile, al fine di migliorare le condizioni di vita post-ictali che una situazione patologica come l'afasia può comportare.



## BIBLIOGRAFIA

- Abbate, C., Baglio, F., Basagni, B., Basso, A., Cappa, A., Cappa, S.F. et al., (2020). *La riabilitazione neuropsicologica. Premesse teoriche e applicazioni cliniche*. Quarta edizione a cura di Mazzucchi, A. Milano: Edra.
- Amunts, K., Schlaug, G., Jäncke, L., Steinmetz, H., Schleicher, A., Dabringhaus, A. & Zilles, K. (1997). Motor cortex and hand motor skills: structural compliance in the human brain. *Human brain mapping*, 5(3), 206–215. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0193\(1997\)5:3<206::AID-HBM5>3.0.CO;2-7](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0193(1997)5:3<206::AID-HBM5>3.0.CO;2-7)
- Bailey, C.J., Karhu, J. & Ilmoniemi, R.J. (2001). Transcranial magnetic stimulation as a tool for cognitive studies. *Scandinavian Journal of Psychology*, 42(3), 297–305. <https://doi.org/10.1111/1467-9450.00239>
- Basso, A. (2005). *Conoscere e rieducare l'afasia*. Roma: Il Pensiero Scientifico Editore.
- Basso, A. (2011). L'afasia-la persona afasica, la riabilitazione. In A.IT.A Federazione, *Libretto afasia*. [https://www.aitafederazione.it/aita/wp-content/uploads/2017/10/libretto\\_AFASIA.pdf](https://www.aitafederazione.it/aita/wp-content/uploads/2017/10/libretto_AFASIA.pdf)
- Basso, A. (2012). Tecniche e strategie di riabilitazione. In A.IT.A Federazione, *L'afasia, la persona afasica, la riabilitazione*. [http://www.aitafederazione.it/aita/wp-content/uploads/2017/10/Atti-del-Convegno-A.IT\\_.A.-13-ottobre-2012.pdf](http://www.aitafederazione.it/aita/wp-content/uploads/2017/10/Atti-del-Convegno-A.IT_.A.-13-ottobre-2012.pdf)
- Bear, M.F., Connors, B.W., & Paradiso, M.A., (2017). *Neuroscienze. Esplorando il cervello*. Quarta edizione italiana a cura di: Angrilli, A., Casco, C., Maravita, A., Oliveri, M., Paulesu, E., Petrosini, L. & Sacchetti, B. Milano: Edra.
- Benson, D.F. (1967). Fluency in Aphasia: Correlation with Radioactive Scan Localization. *Cortex*, 3(4), 373-394. [https://doi.org/10.1016/S0010-9452\(67\)80025-X](https://doi.org/10.1016/S0010-9452(67)80025-X)
- Booth, J.R., Wood, L., Lu, D., Houk, J.C. & Bitan, T. (2007). The role of basal ganglia and cerebellum in language processing. *Brain Research*, 1133(1), 136-144. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2006.11.074>
- Cabeza, R. & Nyberg, L. (2000). Imaging cognition II: An empirical review of 275 PET and fMRI studies. *Journal of cognitive neuroscience*, 12(1), 1–47. <https://doi.org/10.1162/08989290051137585>
- Caramazza, A., Capitani, E., Rey, A. & Berndt, R.S. (2001). Agrammatic Broca's Aphasia Is Not Associated with a Single Pattern of Comprehension Performance. *Brain and Language*, 76(2), 158-184. <https://doi.org/10.1006/brln.1999.2275>
- Cheney, D.L. & Seyfarth, R.M., (1990). The representation of social relations by monkeys. *Cognition*, 37(1-2), 167-196. [https://doi.org/10.1016/0010-0277\(90\)90022-C](https://doi.org/10.1016/0010-0277(90)90022-C)
- Cichon, N., Wlodarczyk, L., Saluk-Bijak, J., Bijak, M., Redlicka, J., Gorniak, L. & Miller, E. (2021). Novel Advances to Post-Stroke Aphasia Pharmacology and Rehabilitation. *Journal of Clinical Medicine*, 10(17), 3778. <https://doi.org/10.3390/jcm10173778>
- Colucci-D'Amato, L., Speranza, L. & Volpicelli, F. (2020). Neurotrophic Factor BDNF, Physiological Functions and Therapeutic Potential in Depression,

- Neurodegeneration and Brain Cancer. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(20), 7777. <https://doi.org/10.3390/ijms21207777>
- Davis, L., Foldi, N.S., Gardner, H. & Zurif, E.B. (1978). Repetition in the transcortical aphasias. *Brain and Language*, 6(2), 226-238. [https://doi.org/10.1016/0093-934X\(78\)90060-3](https://doi.org/10.1016/0093-934X(78)90060-3)
- Denes, G., (2018). *Parlare con la testa. Le basi neurologiche e la struttura del linguaggio*. Bologna: Zanichelli.
- Draganski, B., Gaser, C., Busch, V., Schuierer, G., Bogdahn, U. & May, A. (2004). Neuroplasticity: changes in grey matter induced by training. *Nature*, 427(6972), 311–312. <https://doi.org/10.1038/427311a>
- Federazione Logopedisti Italiani, (2009). *Linee guida sulla gestione logopedica del paziente afasico adulto*. [https://www.fli.it/downloads/linee\\_guida\\_afasia.pdf](https://www.fli.it/downloads/linee_guida_afasia.pdf)
- Flor, H., Nikolajsen, L. & Staehelin Jensen, T. (2006). Phantom limb pain: a case of maladaptive CNS plasticity? *Nature reviews. Neuroscience*, 7(11), 873–881. <https://doi.org/10.1038/nrn1991>
- Frodl, T., Strehl, K., Carballedo, A., Tozzi, L., Doyle, M., Amico, F., Gormley, J., Lavelle, G. & O'Keane, V. (2020). Aerobic exercise increases hippocampal subfield volumes in younger adults and prevents volume decline in the elderly. *Brain imaging and behavior*, 14(5), 1577–1587. <https://doi.org/10.1007/s11682-019-00088-6>
- George, M.S., Nahas, Z., Lisanby, S.H., Schlaepfer, T., Kozel, F.A. & Greenberg, B.D. (2003). Transcranial magnetic stimulation. *Neurosurgery Clinics of North America*, 14(2), 283–301. [https://doi.org/10.1016/S1042-3680\(02\)00120-1](https://doi.org/10.1016/S1042-3680(02)00120-1)
- Geschwind, N. (1965). Disconnexion Syndromes in Animals and Man. *Brain*, 88(3), 585–644. <https://doi.org/10.1093/brain/88.3.585>
- Geschwind, N. & Levitsky, W. (1968). Human brain: Left-Right Asymmetries in Temporal Speech Region. *Science*, 161(3837), 186-187. <https://doi.org/10.1126/science.161.3837.186>
- Gilardone, M. & Monti, A., (a cura di) (2019). *Afasiologia: Clinica, valutazione, trattamento*. Milano: Franco Angeli.
- Gulyaeva, N.V. (2017). Molecular Mechanisms of Neuroplasticity: An Expanding Universe. *Biochemistry. Biokhimiia*, 82(3), 237–242. <https://doi.org/10.1134/S0006297917030014>
- Hamilton, R.H. (2016). Neuroplasticity in the language system: Reorganization in post-stroke aphasia and in neuromodulation interventions. *Restorative neurology and neuroscience*, 34(4), 467–471. <https://doi.org/10.3233/RNN-169002>
- Hamilton, R.H., Chrysikou, E.G. & Coslett, B. (2011). Mechanisms of aphasia recovery after stroke and the role of noninvasive brain stimulation. *Brain and language*, 118(1-2), 40–50. <https://doi.org/10.1016/j.bandl.2011.02.005>
- Hartwigsen, G. & Saur, D., (2019). Neuroimaging of stroke recovery from aphasia - Insights into plasticity of the human language network. *NeuroImage*, 190, 14–31. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2017.11.056>

- Hartwigsen, G. & Volz, L.J. (2021). Probing rapid network reorganization of motor and language functions via neuromodulation and neuroimaging. *NeuroImage*, 224, 117449. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2020.117449>
- Heiss, W.D. (2016). Imaging effects related to language improvements by rTMS. *Restorative Neurology and Neuroscience*, 34(4), 531–536. <https://doi.org/10.3233/RNN-150631>
- Ismail, F.Y., Fatemi, S.A. & Johnston, M.V. (2017). Cerebral Plasticity: Windows of opportunity in the developing brain. *European Journal of Paediatric Neurology*, 21(1), 23-48. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2016.07.007>
- Kent, R.D., (2004). The uniqueness of speech among motor systems. *Clinical linguistics and phonetics*, 18(6-8), 495-505. <https://doi.org/10.1080/02699200410001703600>
- Kertesz, A., Sheppard, A. & MacKenzie, R. (1982). Localization in transcortical sensory aphasia. *Archives of neurology*, 39(8), 475–478. <https://doi.org/10.1001/archneur.1982.00510200017002>
- Khedr, E.M., Abo El-Fetoh, N., Ali, A.M., El-Hammady, D.H., Khalifa, H., Atta, H. & Karim, A.A. (2014). Dual-hemisphere repetitive transcranial magnetic stimulation for rehabilitation of poststroke aphasia: a randomized, double-blind clinical trial. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, 28(8), 740–750. <https://doi.org/10.1177/1545968314521009>
- Kielar, A., Patterson, D. & Chou, Y.H. (2022). Efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation in treating stroke aphasia: Systematic review and meta-analysis. *Clinical Neurophysiology: official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 140, 196–227. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2022.04.017>
- Kiran, S. & Thompson, C.K. (2019). Neuroplasticity of Language Networks in Aphasia: Advances, Updates, and Future Challenges. *Frontiers in neurology*, 10(295). <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00295>
- Làdavas, E., & Berti, A.E., (2020). *Neuropsicologia*. Quarta edizione. Bologna: Il Mulino.
- Leal-Galicia, P., Chávez-Hernández, M.E., Mata, F., Mata-Luévanos, J., Rodríguez-Serrano, L.M., Tapia-de-Jesús, A. & Buenrostro-Jáuregui, M.H. (2021). Adult Neurogenesis: A Story Ranging from Controversial New Neurogenic Areas and Human Adult Neurogenesis to Molecular Regulation. *International journal of molecular sciences*, 22(21), 11489. <https://doi.org/10.3390/ijms222111489>
- Lebrun, Y. (1986). Aphasia with recurrent utterance: A review. *British Journal of Disorders of Communication*, 21, 3-10. <https://doi.org/10.3109/13682828609018539>
- Lin, B.F., Yeh, S.C., Kao, Y.J., Lu, C.F. & Tsai, P.Y. (2022). Functional Remodeling Associated With Language Recovery After Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in Chronic Aphasic Stroke. *Frontiers in Neurology*, 13, 809843. <https://doi.org/10.3389/fneur.2022.809843>
- McNeill, D., (1992). *Hand and mind. What gestures reveal about thought*. Chicago: University of Chicago Press.

- Meinzer, M., Darkow, R., Lindenberg, R. & Flöel, A. (2016). Electrical stimulation of the motor cortex enhances treatment outcome in post-stroke aphasia. *Brain: a journal of neurology*, 139(4), 1152–1163. <https://doi.org/10.1093/brain/aww002>
- Naeser, M.A., Martin, P.I., Nicholas, M., Baker, E.H., Seekins, H., Helm-Estabrooks, N., Cayer-Meade, C., Kobayashi, M., Theoret, H., Fregni, F., Tormos, J. M., Kurland, J., Doron, K.W. & Pascual-Leone, A. (2005). Improved naming after TMS treatments in a chronic, global aphasia patient-case report. *Neurocase*, 11(3), 182–193. <https://doi.org/10.1080/13554790590944663>
- Oliveri, M. (2018). Circuiti neurofunzionali del linguaggio. In Maravita, A. (a cura di), *Fondamenti anatomofisiologici della attività psichica*, pp. 278-287. Milano: Poletto Editore.
- Oliveri, M. (2018)<sup>2</sup>. Connessioni inter-intraemisferiche. Basi neurofunzionali della plasticità cerebrale. In Maravita, A. (a cura di), *Fondamenti anatomofisiologici della attività psichica*, pp. 273-277. Milano: Poletto Editore.
- Ozouf, M. (2002). Prefazione. In Van Eeckhout, P., *Il linguaggio ferito: Riprendere a parlare dopo una lesione cerebrale. Intervista con Mona Ozouf*, pp. 7-14. Torino: Bollati Boringhieri.
- Pascual-Leone, A., Walsh, V. & Rothwell, J. (2000). Transcranial magnetic stimulation in cognitive neuroscience-virtual lesion, chronometry, and functional connectivity. *Current Opinion in Neurobiology*, 10(2), 232–237. [https://doi.org/10.1016/S0959-4388\(00\)00081-7](https://doi.org/10.1016/S0959-4388(00)00081-7)
- Paulesu, E., Frith, C. & Frackowiak, R. (1993). The neural correlates of the verbal component of working memory. *Nature* 362, 342–345. <https://doi.org/10.1038/362342a0>
- 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. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 104(13), 5638–5643. <https://doi.org/10.1073/pnas.061172110>
- Sampaio-Baptista, C. & Johansen-Berg, H. (2017). White Matter Plasticity in the Adult Brain. *Neuron*, 96(6), 1239–1251. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2017.11.026>
- Saur, D., Lange, R., Baumgaertner, A., Schraknepper, V., Willmes, K., Rijntjes, M. & Weiller, C. (2006). Dynamics of language reorganization after stroke. *Brain: a journal of neurology*, 129(6), 1371–1384. <https://doi.org/10.1093/brain/awl090>
- Schwab, M.E. (2004). Nogo and axon regeneration. *Current opinion in neurobiology*, 14(1), 118–124. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2004.01.004>
- Seng, C., Luo, W., & Földy, C. (2022). Circuit formation in the adult brain. *European Journal of Neuroscience*, 56(3), 4187– 4213. <https://doi.org/10.1111/ejn.15742>
- Skeide, M.A., Brauer, J. & Friederici, A.D., (2015). Brain Functional and Structural Predictors of Language Performance. *Cerebral Cortex*, 26(5), 2127-2139. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhv042>
- Sreedharan, S., Arun, K.M., Sylaja, P.N., Kesavadas, C. & Sitaram, R. (2019). Functional Connectivity of Language Regions of Stroke Patients with Expressive Aphasia

During Real-Time Functional Magnetic Resonance Imaging Based Neurofeedback. *Brain connectivity*, 9(8), 613–626. <https://doi.org/10.1089/brain.2019.0674>

- Sreedharan, S., Chandran, A., Yanamala, V.R., Sylaja, P.N., Kesavadas, C. & Sitaram, R. (2020). Self-regulation of language areas using real-time functional MRI in stroke patients with expressive aphasia. *Brain Imaging and Behavior*, 14(5), 1714–1730. <https://doi.org/10.1007/s11682-019-00106-7>
- Valero-Cabré, A., Amengual, J. L., Stengel, C., Pascual-Leone, A., & Coubard, O. A. (2017). Transcranial magnetic stimulation in basic and clinical neuroscience: A comprehensive review of fundamental principles and novel insights. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 83, 381–404. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.10.006>
- Vallar, G., & Papagno, C., (a cura di) (2018). *Manuale di neuropsicologia. Clinica ed elementi di riabilitazione*. Terza edizione. Il Mulino.
- Van Eeckhout, P. (2002). *Il linguaggio ferito: Riprendere a parlare dopo una lesione cerebrale. Intervista con Mona Ozouf*. Traduzione italiana a cura di Camarda, M. Torino: Bollati Boringhieri.
- Vitali, P., Abutalebi, J., Tettamanti, M., Danna, M., Ansaldo, A.I., Perani, D., Joanette, Y. & Cappa, S.F. (2007). Training-induced brain remapping in chronic aphasia: a pilot study. *Neurorehabilitation and neural repair*, 21(2), 152–160. <https://doi.org/10.1177/1545968306294735>