

# La mappatura della maturazione del cervello

La maturazione del cervello umano è un processo complesso, che dura tutta la vita, che può essere ora esaminato in dettaglio attraverso tecniche di neuroimaging. Progetti in corso scannerizzano soggetti longitudinalmente con l'imaging a risonanza magnetica strutturale (MRI), che consente di osservare lo sviluppo sia in termini spaziali (anatomia) che temporali. Nell'articolo vengono esaminati i recenti progressi degli studi di imaging sullo sviluppo. Ci focalizziamo sui cambiamenti corticali e subcorticali osservati nei bambini sani, e li contrapponiamo con cambiamenti anomali dello sviluppo nella schizofrenia a esordio precoce, nella sindrome alcolica fetale, nel disturbo da deficit di attenzione e iperattività (ADHD) e nella sindrome di Williams. Questi cambiamenti strutturali vengono associati ai processi cellulari che li sottendono e ai cambiamenti cognitivi e comportamentali che avvengono durante l'infanzia e l'adolescenza.

**Arthur W. Toga**<sup>1</sup>  
**Paul M. Thompson**<sup>1</sup>  
**Elizabeth R. Sowell**<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Laboratory of Neuro Imaging, Department of Neurology, UCLA School of Medicine, 635 Charles E. Young Drive South, Suite 225, Los Angeles, CA 90095-7332, USA

## INTRODUZIONE

Il corso dinamico della maturazione del cervello è uno degli aspetti più affascinanti della condizione umana. Nonostante il cambiamento e l'adattamento del cervello siano parte di un processo lungo tutta la vita, le prime fasi di maturazione – sviluppo fetale e infanzia – sono forse i più sensazionali e i più importanti. Infatti, molto del potenziale e molte delle vulnerabilità del cervello potrebbero, in parte, dipendere dai primi due decenni di vita.

La corteccia e la sostanza grigia subcorticale del nucleo sviluppano durante la vita fetale in una sequenza orchestrata attentamente di proliferazione di cellule, migrazione e maturazione, così che il cervello umano conta alla nascita circa 100 miliardi di neuroni. Comunque, il cervello di un bambino appena nato è soltanto da un quarto ad un terzo del suo volume adulto, e continua a crescere e a specializzarsi secondo un preciso programma genetico, con modifiche guidate dalle influenze ambientali, sia positive che negative. Con stimolazione ed esperienza, le ramificazioni dendritiche dei neuroni aumentano notevolmente, al pari del numero delle connessioni sinaptiche. Quando gli strati di lipidi si sovrappongono sugli assoni attraverso il processo di mielinizzazione, la velocità di conduzione delle fibre che mette in relazione le diverse aree cerebrali aumenta di circa 100 volte. Questo aumento esuberante delle connessioni del cervello è seguito da un processo enigmatico di "sfoltimento" dendritico e di eliminazione delle sinapsi, che porta ad una più efficiente serie di connessioni che sono continuamente rimodellate per tutta la vita.

## I cambiamenti sinaptici e la mielinizzazione

Quando Huttenlocher iniziò a dimostrare questa successione di eventi nel cervello umano, l'imaging a risonanza magnetica (MRI) era ancora ai suoi esordi. Il suo lavoro istologico negli anni 1980 aprì la strada mostrando che il ritmo dello sviluppo sinaptico e la potatura nel cervello umano varia enormemente a seconda dell'area cerebrale. Per esempio, nella corteccia visiva, l'o-

Titolo originale:  
 "Mapping brain maturation" -  
 Trends in Neurosciences -  
 Vol. 29 N° 3 March 2006.

Traduzione a cura di:  
 Addiction & Neuroscience Verona Group.

verproduzione sinaptica raggiunge un massimo al quarto mese postnatale. In seguito ha inizio lo sfoltimento sinaptico e questo continua fino all'età prescolare, entro la quale la densità sinaptica ha raggiunto il livello adulto. Ma nella corteccia prefrontale mediale, un'area del cervello coinvolta nelle funzioni esecutive, attentive e regolatorie, il picco ha luogo a 3-4 anni di età, mentre un declino notevole ha luogo durante l'adolescenza mediana [1].

Un primo lavoro di Yakovlev e Lecours ha documentato la progressione della mielinizzazione nello sviluppo del cervello umano [2]. Un lavoro più recente di Benes et al. con campioni più ampi ha mostrato risultati simili, con la mielinizzazione che continua a procedere nel terzo decennio di vita [3]. In modo interessante, il modello spaziale e temporale di questi cambiamenti cellulari sembrava essere parallelo ai cambiamenti di densità sinaptica. In altri termini, la mielinizzazione delle aree del cervello più dorsali responsabili delle funzioni cognitive più elevate sembrava continuare nell'adolescenza, mentre strutture ventrali e profonde – alcune delle quali sono responsabili delle funzioni relativamente più primitive – si erano mielinizzate in precedenza.

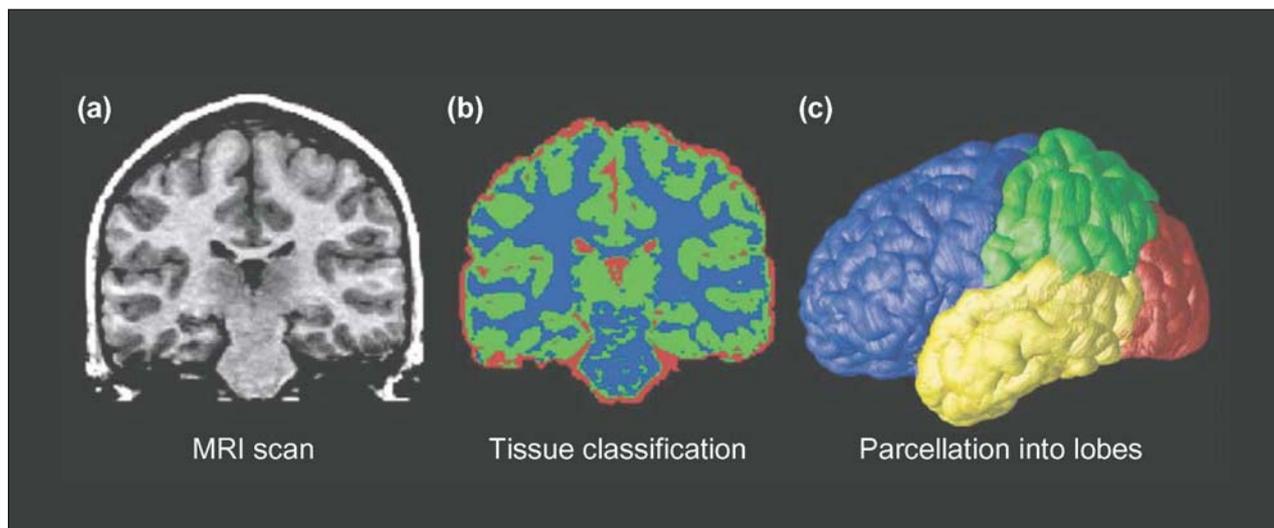
In ogni caso, la sequenza di mielinizzazione potrebbe essere più complessa. Un problema con molte interpretazioni del lavoro di Yakovlev e Lecours [2], e di simili studi di mielogenesi, è che i sistemi dorsale e ventrale non mielinizzano allo stesso modo: in media, la corteccia dorsale, al culmine della sua maturità, risulta meno mielinizzata della corteccia ventrale. Perciò, se la mieli-

nizzazione avesse lo stesso ritmo, allora per ogni momento temporale di riferimento, le aree più mielinizzate apparirebbero maggiormente mielinizzate di quelle che mielinizzano meno. Perciò, quando il livello di mielinizzazione viene osservato su sezioni colorate istologicamente o in scansioni MRI del cervello, deve essere inoltre considerato l'ultimo grado di mielinizzazione per ciascun sistema. Recenti ricerche di studio di modelli di molecole, e i livelli di proliferazione e di migrazione neuronale, mostrano un modello più complesso di maturazione corticale, che ha luogo principalmente da un polo rostrale-laterale-ventrale verso un polo dorsale-mediale-caudale [ref. 4].

Questa evidenza istologica ha indicato che lo sviluppo del cervello è un processo dinamico di cambiamenti progressivi e regressivi. Ma l'istologia ha fornito soltanto evidenze molto frammentate della maturazione tarda del cervello, data la scarsità di dati post-mortem relativi all'infanzia e all'adolescenza. Al contrario, la MRI può documentare in modo non invasivo questi processi di sviluppo cerebrale su larga scala, fornire informazioni nella sequenza e nel tempo di questi processi di sviluppo in esperimenti longitudinali, documentare in che modo questi hanno luogo negli esseri viventi.

#### Studi iniziali di brain-imaging

I primi studi di brain-imaging strutturale quantitativi nei bambini normali attraverso MRI sono stati condotti alla fine degli anni 1980 e nei primi anni 1990. Terry Jerni-



**Figura 1.**

Tipiche fasi di elaborazione in una analisi delle scansioni del cervello con MRI. (a) Una tipica sezione coronale da una scansione ponderata in T1 del cervello con MRI. (b) Il risultato dell'applicazione di un approccio che prevede la classificazione del tessuto per classificare i voxel dell'immagine come materia grigia (verde), materia bianca (blue) o fluido cerebrospinale (CSF; rosso). Tessuti non cerebrali quali lo scalpo e le meningi intorno al cervello sono stati elaborati digitalmente dall'immagine. (c) Parcellizzazione del cervello in lobo frontale (blu), lobo parietale (verde), lobo occipitale (rosso) e lobo temporale (giallo). Questa suddivisione anatomica viene effettuata con l'aiuto di un modello di superficie corticale sul quale le delimitazioni dei solchi che separano i lobi possono essere identificate in maniera affidabile. Una volta parcellizzati in questo modo, i volumi di ciascun tipo di tessuto nei lobi principali possono essere computerizzati e i diagrammi di crescita stabiliti per ciascun lobo principale. La quantità di materia grigia e bianca nel cervello e di CSF nei ventricoli e nei solchi corticali può essere computerizzata e confrontata tra i soggetti e nel tempo. Le mappe di questi tipi di tessuti (b) possono essere utilizzate per calcolare la forma, la misura e altre statistiche, e possono essere suddivisi in aree più piccole per determinare la quantità di ciascun tipo di tessuto in ciascun lobo (c).

gan e colleghi dimostrarono che i giovani adulti avevano effettivamente meno materia grigia corticale rispetto ai bambini, nonostante gli adulti avessero in qualche modo un volume cerebrale complessivo maggiore [5]. Riscoprirono che il volume della materia grigia in genere diminuisce dopo i 7 anni, forse perché l'aumento della materia bianca (ossia la mielinizzazione) durante tutta l'infanzia cominciava a raggiungere il livello complessivo di espansione del volume cerebrale, determinando una netta diminuzione della quantità di tessuto che appare grigia (o non mielinizzata) su MRI. Determinarono poi, che i tempi relativi alla perdita di materia grigia erano diversi nelle varie aree cerebrali: venne osservata dapprima una perdita del nucleo motorio profondo nella prima infanzia, successivamente nei lobi parietali e frontali intorno alla pubertà [6]. Nonostante la MRI non abbia valutato la densità sinaptica di per sé, questa era la prima prova in vivo che supportava i risultati post-mortem di Huttenlocher e di Yakivlev e Lecours.

#### Parcellizzazione anatomica e mappatura

Gli studi sopra menzionati hanno utilizzato un metodo chiamato parcellizzazione volumetrica. In questo approccio, il cervello viene suddiviso in diverse aree anatomiche separate con diverse funzioni (ad es. il lobo frontale, il nucleo motorio profondo o l'ippocampo), e i loro volumi vengono misurati (figura 1).

La parcellizzazione consente la compilazione di curve di crescita che documentano il modo in cui i volumi delle aree variano con l'età. I risultati vengono illustrati attraverso l'utilizzo di diagrammi a dispersione ma le misurazioni delle aree sono limitate dalle strutture anatomiche e possono anche essere visualizzate in maniera affidabile e definite attraverso la MRI.

Alla fine degli anni 1990, alcuni gruppi di ricerca iniziarono a elaborare mappe tridimensionali delle strutture del cervello in via di sviluppo [4,7-12] mostrando, per esempio, il modello di cambiamento medio, correlato all'età, dello spessore di materia grigia tra l'infanzia e l'età adulta. Più di recente, queste tecniche di mappatura sono diventate più popolari perché in grado di fornire maggiori dettagli visivi e statistiche di gruppo relative ai livelli di cambiamento e alla loro variazione nelle varie aree. Possono essere anche effettuate delle animazioni relative al trascorrere del tempo per illustrare i cambiamenti.

Numerose delle funzioni base del cervello, quali la vista, l'udito, il linguaggio, la pianificazione ed il controllo emotivo vengono gestiti principalmente nella corteccia, così come molto del lavoro di mappatura dello sviluppo del cervello è stato focalizzato sulla corteccia, nonostante alcuni gruppi abbiano studiato la materia grigia corticale. L'obiettivo della mappatura corticale è quello di creare mappe di caratteristiche corticali di interesse quali lo spessore della materia grigia, la densità della materia grigia, la forma corticale, il modello medio sulcale e asim-

metrie emisferiche, che si modificano durante lo sviluppo (per metodi, vedi [13]). Successivamente, vengono definite le statistiche che aiutano a localizzare gli effetti su queste misure, quali quelle delle riduzioni localizzate o aumenti nella densità di materia grigia o spessore e crescita del cervello.

#### CAMBIAMENTI DELLA SOSTANZA GRIGIA E BIANCA

I primi studi cross-sezionali cerebrali pediatrici con MRI sui normali cambiamenti dello sviluppo hanno dimostrato che il volume della sostanza grigia si riduceva dopo i 6-7 anni di età e continuava a diminuire durante l'adolescenza, mentre il volume della sostanza bianca aumentava linearmente nel tempo. In uno dei primi studi tuttavia, che prevedeva la compilazione di diagrammi di crescita relativi al volume dei diversi lobi del cervello in relazione all'aumento dell'età (cioè studi longitudinali piuttosto che cross-sezionali) [14] si è verificato un chiaro aumento lineare della sostanza bianca fino a 20 anni, mentre nella sostanza grigia corticale ci sono stati cambiamenti non-lineari. Giedd et al. hanno dimostrato un aumento nella preadolescenza, con picchi intorno ai 12 anni per il lobo frontale e parietale, e intorno ai 16 anni per il lobo temporale. Dopo di questo, si verifica una perdita di sostanza grigia.

Più di recente, un altro studio sull'età evolutiva ha quantificato lo sviluppo corticale umano misurando la densità della sostanza grigia in ciascun lobo, punto per punto [14]. Questa mappa è stata costruita da scan seriali del cervello con MRI di 13 bambini seguiti per un periodo di 10 anni. I bambini sono stati sottoposti a scan ogni due anni per otto anni dal momento del reclutamento, e ad un colloquio diagnostico strutturato per ogni visita per confermare l'assenza di un disturbo psichiatrico.

Questo studio ha misurato quali aree cerebrali si modificano tra i 4 e i 21 anni di età e ha illustrato queste statistiche come un filmato del passare del tempo. Questo ha rivelato un cambiamento della perdita di sostanza grigia, che compare dapprima (intorno ai 4-8 anni di età) nelle aree parietali dorsali e sensorie motorie principali vicino al margine interemisferico, e si diffonde lateralmente e caudalmente nelle cortecce temporali e anteriormente nelle aree prefrontali dorsolaterali. Le prime aree a maturare erano quelle con la maggior parte delle funzioni base, quale quelle che elaborano i sensi e il movimento. Seguivano le aree coinvolte nell'orientamento spaziale e nel linguaggio, circa nell'età della pubertà (11-13 anni). Le aree con funzioni più avanzate – l'integrazione delle informazioni dai sensi, il ragionamento ed altre funzioni esecutive (per esempio la corteccia prefrontale) – maturavano per ultime, in tarda adolescenza. Questa successione forniva inoltre la prova che le aree

corticali filogeneticamente più antiche maturavano prima delle cortecce sviluppatasi più di recente, che integrano informazioni dalla corteccia che matura prima.

### Spessore corticale

In un altro studio longitudinale, i cambiamenti dello spessore corticale sono stati misurati (in millimetri) in un gruppo di 45 bambini in normale via di sviluppo studiati tra i 5 e gli 11 anni di età [12]. Ciascun bambino veniva sottoposto a scansione per due volte a distanza di due anni. Sono state create delle mappe relative allo spessore corticale per ciascuno e la media dello spessore corticale delle mappe risultava notevolmente simile alle mappe create a partire dai dati post-mortem di von Economo [15]. Lo spessore medio corticale dei ragazzi in normale via di sviluppo e derivante dai dati post-mortem è evidenziato nella figura 2.

Come si può osservare sulla superficie mediale del cervello, la corteccia è assai spessa negli aspetti più dorsali dei lobi frontali e parietali (intorno a 4-5mm), e molto sottile nelle cortecce visive dei lobi occipitali in-

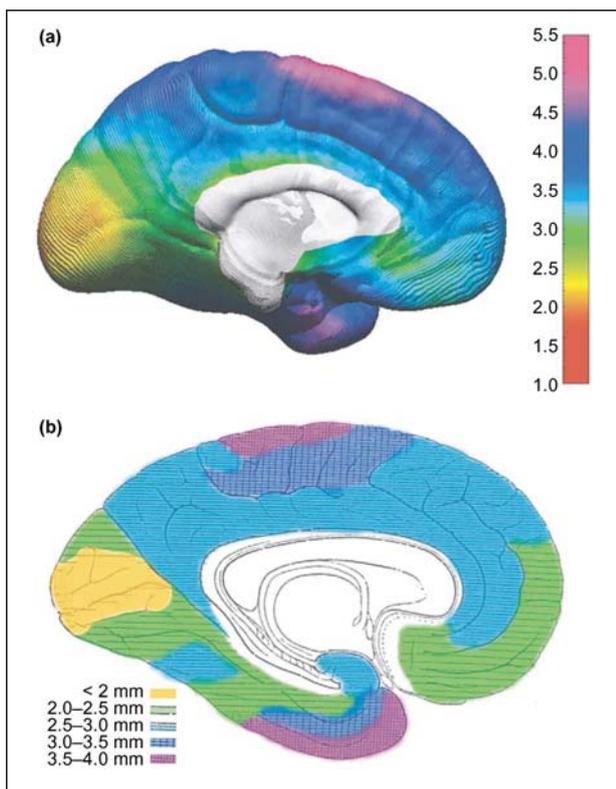


Figura 2.

Mappe relative allo spessore corticale. (a) Mappa in vivo relativa allo spessore medio corticale in bambini con sviluppo normale alla loro prima scansione (12). La superficie del cervello è codificata con il colore secondo la barra a destra, dove viene mostrato lo spessore in millimetri. Lo spessore medio della mappa può essere confrontato con una versione adattata del 1929 alla mappa dello spessore corticale di von Economo (15). (b). La codificazione con il colore è stata applicata nel suo modello originale di incisione a retino, rispettando i limiti del suo lavoro originale, per evidenziare le somiglianze tra le due mappe. Riprodotto previa autorizzazione, da (12).

torno alla scissura calcarina (2.0-2.5 mm). Questi dati rivelavano un assottigliamento corticale di circa 0.15-0.30 mm all'anno in bambini in normale via di sviluppo, la maggior parte per lo più nelle aree dorsale frontale a destra e parietale bilateralmente. È stato osservato un ispessimento corticale con un aumento di circa 0.10-0.15 mm all'anno nelle aree del linguaggio classiche dei lobi temporali e frontali (figura 3).

Il cervello cresceva ad un livello di circa 0.4-1.5 mm all'anno in molte aree, per lo più nelle aree frontali e occipitali. Questo modello di risultati è simile a quello osservato nei dati cross-sezionali e longitudinali della normale maturazione del cervello [4-16], ma i nuovi metodi hanno permesso di valutare per la prima volta i cambiamenti dello spessore corticale in millimetri. Inoltre, questo studio ha confermato che cambiamenti dinamici ma distinti si verificano nelle regioni del linguaggio posteriori temporali e frontali, in cui la sostanza grigia continua a crescere in spessore. Noi ipotizziamo che i cambiamenti corticali in queste regioni potrebbero essere riferiti a capacità nel cambiamento del linguaggio che continuano dopo 5 anni di età (es. cambiamenti nella capacità di lettura) [12]. Sono in corso studi di imaging funzionale e strutturale per testare queste ipotesi.

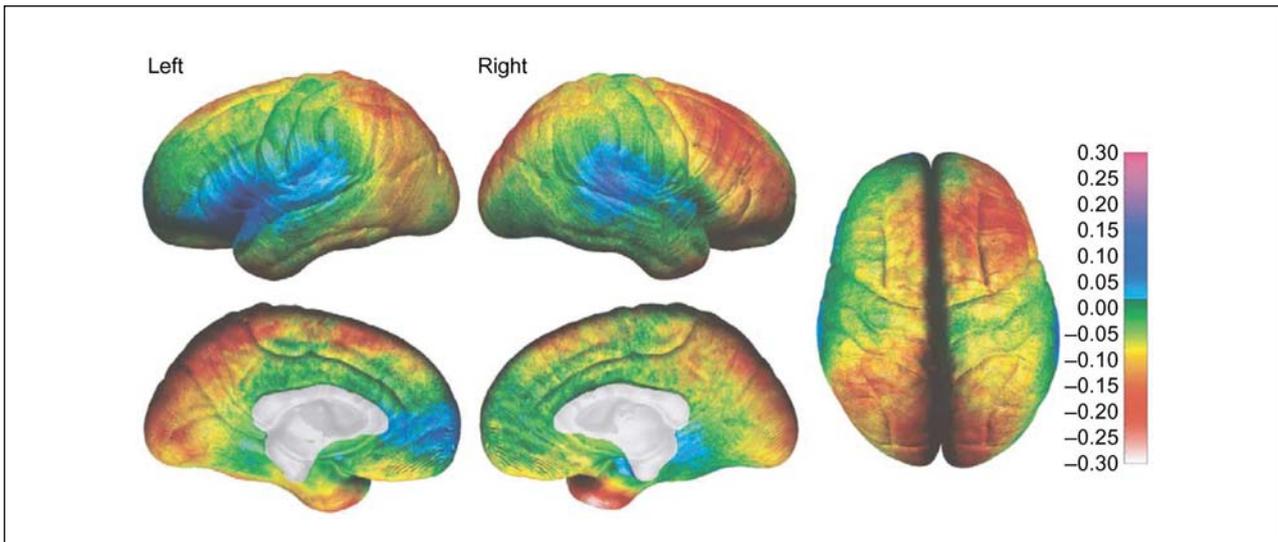
### Correlazioni cognitive

Modifiche dello spessore corticale durante il normale sviluppo sono correlati a cambiamenti cognitivi che si verificano durante la crescita di bambini e adolescenti. Negli stessi 45 bambini in fase di sviluppo normale sopra descritti, l'assottigliamento corticale nei lobi frontale dorsale e parietale dell'emisfero di sinistra era correlato con un miglioramento del rendimento in test verbali di funzionamento intellettuale [12-16]. Un assottigliamento maggiore della sostanza grigia dell'emisfero sinistro è stato associato a un miglioramento del rendimento a un sottotest di vocabolario per misurare il QI [17] (figura 4).

Utilizzando analisi di permutazione per correggere i confronti multipli nelle analisi cervello-comportamento, si è notato che le modifiche dello spessore corticale erano correlate con il cambiamento del comportamento soltanto nella corteccia frontale dorsale e parietale dell'emisfero sinistro. La corteccia in queste regioni tende ad assottigliarsi con l'aumentare dell'età. In questo modo, i risultati della relazione negativa tra lo spessore corticale e i miglioramenti del vocabolario sono coerenti con ciò che ci si aspetterebbe. Considerando questi dati, sembra ragionevole ipotizzare che le modifiche cerebrali si riferiscano a cambiamenti cognitivi durante lo sviluppo.

### CAMBIAMENTI CORTICALI NEL CORSO DELLA VITA

Gli studi di mappatura del cervello della maturazione cerebrale normale qui descritti, limitati dalle fasce di età

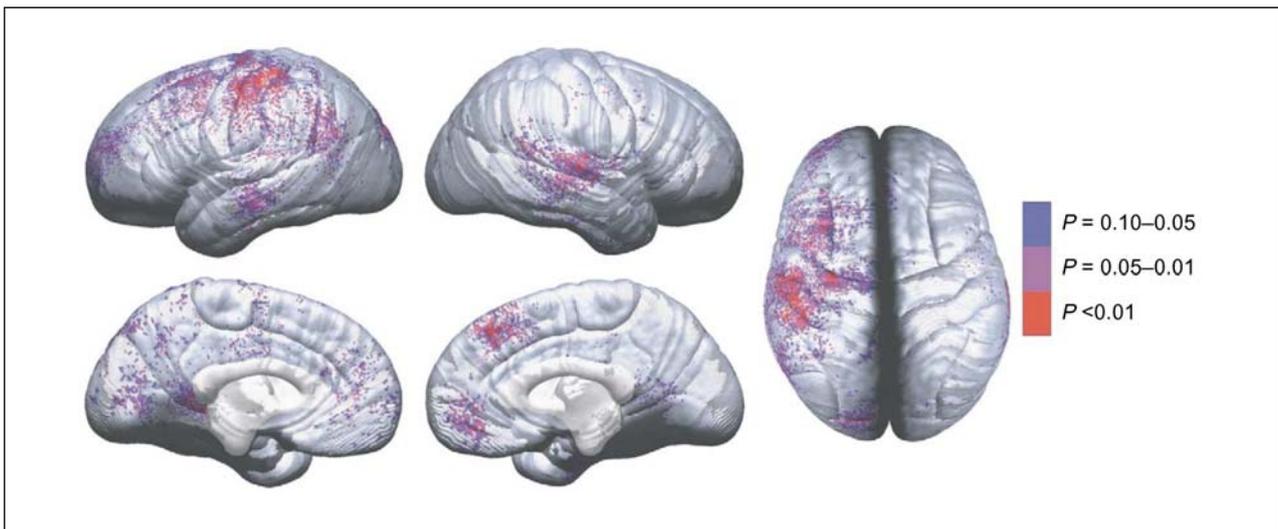


**Figura 3.**

Grado di modificazione annuale dello spessore corticale. Il livello medio di cambiamento dello spessore corticale viene presentato in millimetri corrispondenti a barre di colore riportate a destra della figura (la massima perdita di materia grigia viene mostrata in gradazioni rosso e il massimo acquisto di sostanza grigia in gradazioni di blu). Sono stati sottoposti a scansione per due volte (a distanza di due anni) 45 bambini tra i 5 e gli 11 anni di età.

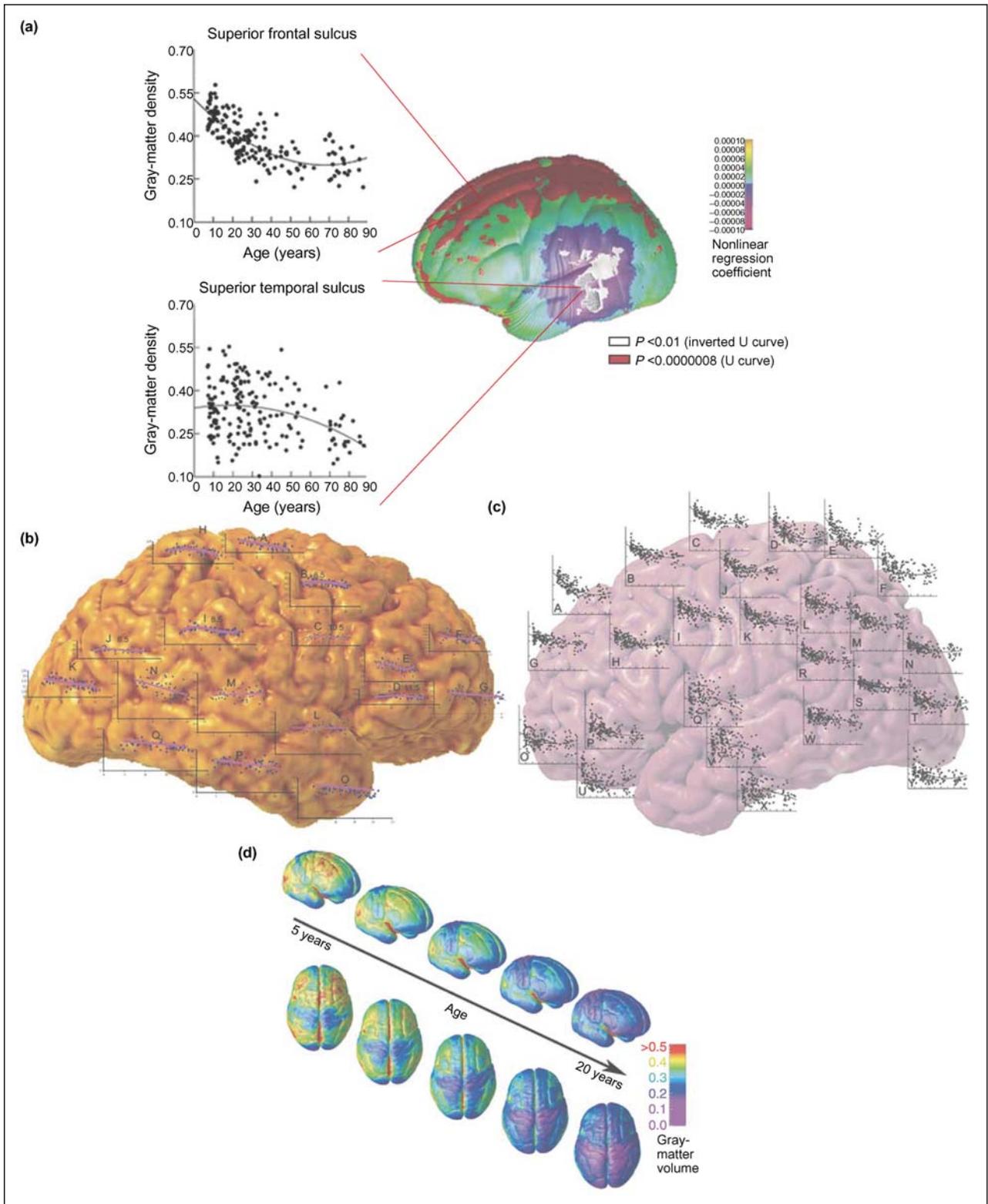
dei soggetti studiati, hanno mostrato chiaramente i pattern regionali e temporali dei cambiamenti dinamici di maturazione che hanno luogo nell'infanzia e nell'adolescenza. In ogni caso, non si potrebbero trarre conclusioni sull'esito della maturazione (che probabilmente è il risultato di un aumento della mielinizzazione e dello sfoltimento sinaptico) poiché questi studi non valutavano gli individui inferiori a 30 anni di età. Questo argomento è stato preso in esame in uno studio con un ampio campione di individui normali ( $n = 176$ ) nel corso della vita (7-87 anni di età) [11]. Effetti significativi, non lineari

con l'età, sono stati osservati in aree estese delle zone più dorsali delle regioni frontali e parietali di entrambe le superfici laterali e interemisferiche e nella corteccia orbito-frontale. I diagrammi di questi effetti mostravano un notevole declino nella densità della sostanza grigia tra i 7 e i 60 anni di età, con un declino successivo minimo o addirittura nullo. Un esempio di grafico dell'effetto quadratico dell'età sulla densità della sostanza grigia in un punto della superficie cerebrale nel solco frontale superiore viene indicato nella figura 5 ed è simile alle mappe delle regioni frontali dorsali e parietali. In particolare, le



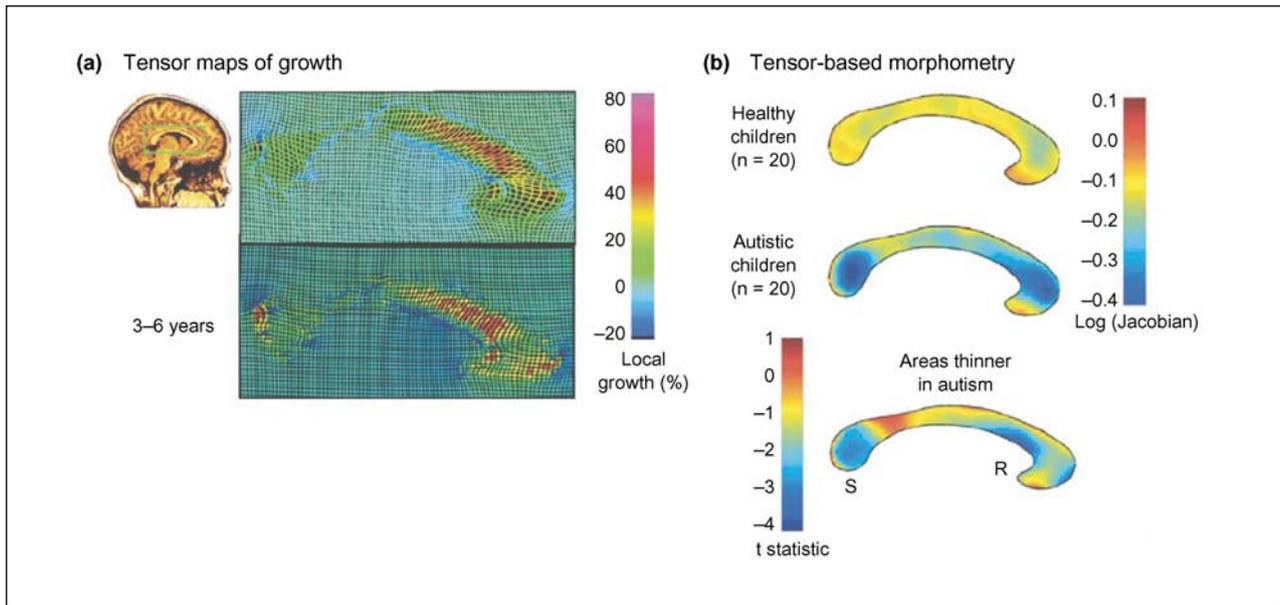
**Figura 4.**

Mappe del comportamento cerebrale per il vocabolario e spessore corticale. I valori P rappresentano le correlazioni negative tra il cambiamento dello spessore corticale (tempo 2 meno tempo 1, come indicato nella figura 2 di (12) e i punteggi relativi al cambiamento del vocabolario (tempo 2 meno tempo 1). I valori P negativi (cioè le regioni in cui un maggiore assottigliamento è stato associato ad un miglioramento del vocabolario) sono codificate attraverso il colore; le regioni in bianco non hanno mostrato alcuna associazione significativa. Le correlazioni positive non risultavano significative nelle analisi di permutazione per ciascuna delle regioni di interesse e non sono qui indicate.



**Figura 5.**

Mappe del comportamento cerebrale nel tempo. I cambiamenti cerebrali durante lo sviluppo possono essere identificati utilizzando modelli statistici tempo-relati sui dati raccolti da soggetti in modo cross-sezionale (cioè in un gruppo di soggetti in un particolare momento), in modo longitudinale (cioè seguendo singoli soggetti durante la crescita), o entrambi. Misure quali lo spessore corticale vengono successivamente tracciate sulla corteccia usando un colore codificato. (a,b) Traiettorie della perdita di materia grigia nel corso della vita umana, basata su una coorte di 176 soggetti di 7-87 anni (11). I tracciati sovrapposti sul cervello in (b) mostrano in che modo la densità di materia grigia diminuisce in determinate aree; (a) mette in evidenza esempi di aree in cui la densità di materia grigia diminuisce rapidamente durante l'adolescenza (nel solco frontale superiore) o segue un percorso di tempo con un declino più costante durante la vita (il solco temporale superiore). (c,d)



**Figura 6.**

Mappe di crescita morfometrica "tensor-based". (a) Il corpo calloso (indicato dalla casella verde) di una bambina sana di tre anni in una sezione sagittale 3D-MRI-Scan. Utilizzando una scansione di follow up a distanza di tre anni, viene calcolato un campo di deformazione elastica per allineare digitalmente o deformare l'anatomia del punto iniziale al punto finale. La quantità di allungamento locale dell'anatomia è codificata dal colore, cosa che indica i gradi di crescita più veloci (rosso) nel corpo calloso anteriore. In un approccio correlato (b), le mappe possono essere elaborate per rappresentare il fattore di espansione media richiesto per deformare la forma di un corpo calloso medio in modo elastico su ciascun soggetto in un gruppo di bambini sani e di bambini autistici a confronto. Questo identifica le aree del corpo calloso che risultano più sottili nei bambini autistici, individuando dove la crescita di materia bianca anomala potrebbe portare al disturbo nella prima infanzia. La lettera S e R denotano lo splenio e il rostro del corpo calloso rispettivamente.

regioni più laterali del cervello dei lobi temporali posteriori e parietali inferiori mostravano bilateralmente un pattern distinto di cambiamento della sostanza grigia: uno di questi mostrava effetti non lineari dell'età invertiti rispetto agli effetti dell'età nelle cortecce più dorsali. Un lieve aumento della densità della sostanza grigia è stato osservato fino a circa 30 anni di età e poi ha mostrato stabilità fino a un declino significativo verificatosi nel decennio successivo. Come indicano questi dati, la traiettoria dei cambiamenti maturazionali potrebbe continuare oltre l'adolescenza e la giovinezza e può essere valutata soltanto usando un range esteso di età. La questione di quando i cambiamenti maturazionali del cervello diventino cambiamenti di natura degenerativa ascrivibile all'invecchiamento, diventa anche più interessante quando si considerano questi dati (per una discussione dettagliata, vedi [18]). Gli ultimi sistemi che maturano sono anche tra i primi a degenerare in malattie quali l'Alzheimer; il loro più elevato grado di plasticità durante la vita potrebbe renderli più vulnerabili alla neurodegenerazione [19-21]

#### Cambiamenti sottocorticali durante lo sviluppo

La maggior parte degli studi di mappatura del cervello si sono focalizzati sulla corteccia, ma sono stati anche messi in luce i cambiamenti evolutivi delle strutture sottocorticali. Per esempio, uno studio ha mappato un'onda di crescita fronte-retro attraverso il corpo calloso a 3-15

anni di età [22] (Figura 6). La continua mielinizzazione delle fibre interemisferiche è il risultato di un'aumento della velocità di conduzione assonale e della trasmissione di informazioni tra gli emisferi cerebrali. Forse la principale scoperta derivante dagli studi subcorticali è la perdita progressiva di volume nel nucleo profondo della sostanza grigia – specialmente nel caudato – intorno alla pubertà. In contrapposizione ai gangli basali, le strutture di sostanza grigia del lobo temporale (l'amigdala e l'ippocampo) sembrano crescere in volume durante l'infanzia e l'adolescenza.

#### Relazione con i cambiamenti cellulari

Non possiamo giungere direttamente alla conclusione che i cambiamenti cellulari sono coinvolti nei processi maturazionali dinamici qui descritti. La MRI misura i cambiamenti di volume e di densità delle strutture cerebrali, ma non ha sufficiente risoluzione per una analisi dei meccanismi di questi cambiamenti a livello cellulare (es. il rimodellamento dendritico, la morte cellulare, lo sfoltimento sinaptico, mielinizzazione). Inoltre, il volume della sostanza grigia e lo spessore riflettono non solo i processi dendritici e sinaptici che si verificano nei neuroni ma anche la complessa architettura di neuroni, glia (cioè la mielina) e vascolarizzazione. Possiamo comunque dire che i cambiamenti della sostanza grigia descritti in questo articolo sono ben correlati con la sequenza post-mortem dell'aumento dello sfoltimento si-

naptico variabile a seconda delle aree e della mielinizzazione durante l'adolescenza e la giovinezza.

### L'MRI fetale e neonatale

La mappatura dei cervelli in periodo fetale e neonatale presenta un'altra serie di sfide pratiche e tecniche. A parte l'ovvia difficoltà di ottenere immagini libere da artefatti dovuti a movimento, a queste età il grado di mielinizzazione produce molto meno contrasto nelle immagini ottenute attraverso le più comunemente applicate sequenze pesate in T1 e in T2. Tuttavia, notevoli informazioni relative alla precoce mielinizzazione e differenziazione del telencefalo e del diencefalo possono essere viste con imaging a partire dalla fase fetale (in utero) sino a sei mesi dalla nascita [23]. Questi risultati di imaging sono coerenti con le misure post-mortem dell'aumentata mielinizzazione prenatale [24-26]. Una generale progressione caudale-rostrale può essere apprezzata in questo gruppo. Inoltre, la differenziazione morfologica di diverse strutture quali le capsule interne (una struttura di sostanza bianca che separa il nucleo lentiforme dal caudato e dal talamo dorsale) precede spesso di mesi cambiamenti nella sostanza bianca. L'utilizzo di una sequenza di impulsi specifica della risonanza magnetica, in un approccio chiamato imaging del tensore di diffusione (DTI), può anche aiutare a caratterizzare i cambiamenti associati alla mielinizzazione. Neil et al. [27] hanno riscontrato notevoli cambiamenti generalizzati nei coefficienti di diffusione apparente dell'acqua e di diffusione anisotropa. Questi parametri di diffusione, misurabili con DTI, sono sensibili localmente al grado di mielinizzazione (che fornisce la resistenza alla diffusione dell'acqua) e all'orientamento delle fibre (che costringe le principali direzioni della diffusione dell'acqua ad allinearsi con gli assoni). Gilmore et al. [28] hanno riscontrato significativi aumenti nell'anisotropia frazionale nelle regioni anteriore e posteriore (genu e splenio) del corpo calloso durante lo sviluppo, che riflettono cambiamenti di contenuto d'acqua e citoarchitettura durante la maturazione.

### MALATTIE DELLO SVILUPPO

Si possono anche creare mappe statistiche per valutare effetti di gruppo quali differenze nella struttura del cervello tra i bambini sani e quelli con disturbi neuropsichiatrici quali schizofrenia, disturbo bipolare, deficit di attenzione-iperattività (ADHD), con disturbi genetici dello sviluppo cerebrale quali sindrome di Williams (WS; ritardo mentale), e quelli esposti ai teratogeni durante lo sviluppo del cervello, come i bambini con sindrome alcolica fetale (FAS). Le mappe risultanti possono localizzare differenze del cervello, la loro significatività, e – a seconda del disegno di studio – la loro stabilità o progressività [29].

Riduzioni significative dal punto di vista statistico o incrementi nelle strutture misurate di sostanza grigia o bianca vengono comunemente riscontrate in bambini con disturbi dello sviluppo; sono state osservate diverse anomalie cerebrali in numerosi disturbi. Tuttavia, la maggior parte delle anomalie osservate negli studi quantitativi con MRI di disturbi dello sviluppo erano di modesta entità. Le anomalie strutturali del cervello non potrebbero essere osservate nei singoli bambini, ma piuttosto con studi di gruppo di bambini con disturbi specifici a confronto con bambini non affetti o gruppi di controllo.

### Schizofrenia in età evolutiva

A partire dal 1992, gli scienziati guidati da Judith Rapoport al National Institute of Mental Health hanno utilizzato l'apparecchiatura MRI su un gruppo di circa 50 adolescenti schizofrenici e su un gruppo di più di 500 bambini sani (gruppo di controllo). I dati raccolti sono stati analizzati utilizzando metodi di mappatura del cervello sviluppati per analizzare lievi cambiamenti corticali [30]. I bambini sani hanno perso sostanza grigia a un tasso modesto (1-2% annuo) nelle corteccie parietali, con cambiamenti ancora più ridotti difficilmente rilevabili negli altri lobi del cervello. Al contrario, i soggetti schizofrenici mostravano una perdita progressiva rapida di sostanza grigia nelle corteccie temporali e frontali superiori, raggiungendo il 3-4% all'anno in alcune regioni. Questo pattern è stato osservato sia nei maschi che nelle femmine. Danni precoci nelle regioni parietali associative si estendevano ai lobi temporali, alle corteccie motorie supplementari e ai campi visivi frontali. Questi deficit si manifestavano anatomicamente per un periodo di 5 anni, coerentemente con le caratteristiche di disabilità (neuromotorie, sensoriali e visive) della malattia. Nelle corteccie temporali, incluse le aree uditive principali, all'insorgere della malattia risultava assente una grave perdita di sostanza grigia, ma successivamente questa perdita diventava pervasiva. I pazienti con perdite più consistenti di tessuto cerebrale mostravano anche i peggiori sintomi, fra cui allucinazioni, pensieri bizzarri e psicotici, allucinazioni uditive e depressione.

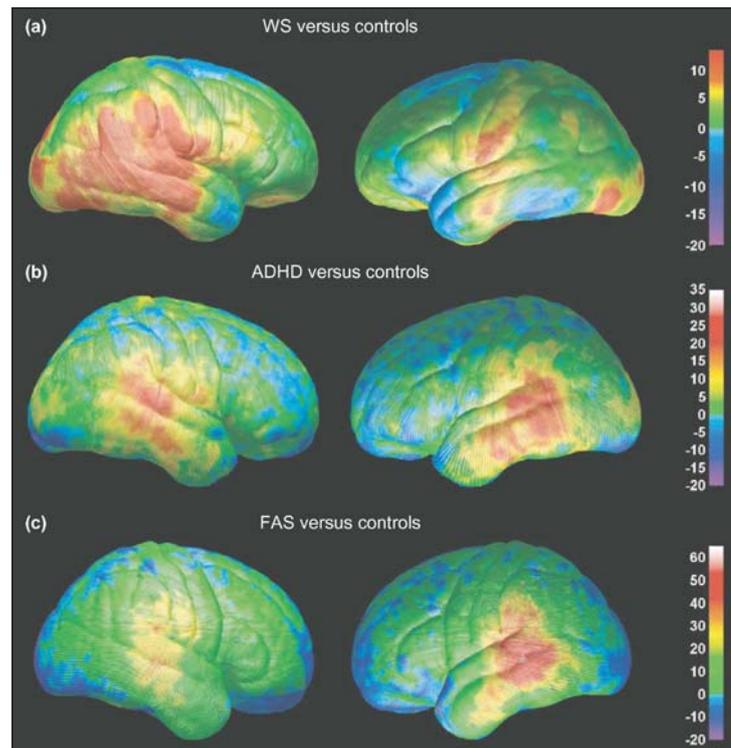
Il concetto di schizofrenia come malattia emergente dinamicamente durante il neurosviluppo è ancora controversa. I pattern di diffusione dei deficit rinforzano l'idea che il normale processo di sviluppo dello sfoltimento dendritico e sinaptico potrebbe essere accelerato in modo anomalo o deviato nella schizofrenia [31]. Allo stesso tempo potrebbero rappresentare un processo interamente separato che ha inizio nell'adolescenza; studi sui gemelli hanno suggerito che i primi deficit, che hanno luogo nella corteccia parietale, potrebbero avere una causa non genetica [32]. Alcuni studi istologici indicano che nella schizofrenia si verifica una diminuzione di neuropili, ma gli studi autoptici sono scarsi e i risultati non

coerenti. Come nello sviluppo normale, i cambiamenti corticali osservati potrebbero anche essere di origine gliale o vascolare, piuttosto che puramente neuronale [33]. Il contrasto intracorticale potrebbe anche essere influenzato da modifiche nella mielinizzazione [33] e da cambiamenti del metabolismo lipidico durante l'uso di agenti antipsicotici atipici. È possibile che nella schizofrenia, cambiamenti nella densità di sostanza grigia riflettano anche, almeno in parte, un aumento della mielinizzazione intracorticale. Ancora, quattro mappe dimensionali come queste offrono un marker biologico della progressione della malattia per i test farmacologici, in cui la mappatura del cervello può valutare l'efficacia degli antipsicotici sulla progressione malattia [35].

### Sindrome di Williams

L'imaging del cervello ci ha aiutato anche a identificare alterazioni circoscritte nella struttura del cervello che sono associate a disturbi dello sviluppo che hanno una causa genetica. La sindrome di Williams (WS), per esempio, è un disturbo dello sviluppo associato ad una delezione di circa 20 geni nella regione 7q11.23 del cromosoma 7. I soggetti con WS hanno un lieve/moderato ritardo mentale, ma hanno notevoli competenze nelle abilità linguistiche, abilità sociali e musicali. La figura 7 mostra una gamma di aree cerebrali affette da questa delezione genetica: in generale, la corteccia è più sottile, ad eccezione delle aree perisilviane del linguaggio, in cui risulta più spessa del 5-10%; anche la complessità corticale risulta notevolmente aumentata [36].

Nei dati post-mortem tratti da soggetti WS, Holinger et al. [37] hanno osservato cellule più grandi nel giro di Heschl nell'area uditiva principale – dato questo coerente con l'ispessimento corticale sopra descritto. I soggetti con WS presentano massicce riduzioni della sostanza bianca, cosicché le cellule corticali che si depositano su un'area di sostanza bianca di minore dimensione possono "accumularsi", e la corteccia può ispessirsi a causa di un effetto di sovrappollamento. Alcuni geni di segnalazione *Wnt*, che dirigono la prima differenziazione cellulare e segmentazione, sono nella regione cromosomica mancante 7q11.23, indicando una base genetica della dismorfologia corticale osservata con MRI. Altri geni mancanti nella WS potrebbero contribuire normalmente alla formazione della fessura corticale e la loro assenza potrebbe essere responsabile dell'ispessimento corticale anomalo. Se l'ispessimento corticale e la complessità fossero correlati positivamente in generale, ci si aspetterebbe che le regioni frontali e parietali con mag-



**Figura 7.**

Differenze della densità di sostanza grigia tra i soggetti con tre disturbi neurologici dello sviluppo. Le differenze in percentuale nella densità della sostanza grigia tra soggetti con sindrome di Williams (WS) (a) disturbo da deficit di attenzione e iperattività (ADHD) (b), sindrome fetale alcolica (FAS) (c) e i loro rispettivi gruppi di controllo in normale fase di sviluppo sono codificati con il colore. In tutte le mappe, i colori più caldi rappresentano differenze positive, indicando un aumento nel gruppo di pazienti (convenzionalmente codificati come 1) rispetto al gruppo di controllo (convenzionalmente codificato come 0) il rosso rappresenta la maggiore. Si noti come il valore massimo vari sulle tre barre di colori, a seconda della massima differenza fra gruppi.

giori circonvoluzioni riscontrata in studi relativi alla WS (per es. [38]) mostrino un maggiore ispessimento corticale, ma questo non è stato riscontrato. Non esiste perciò alcuna relazione semplice tra lo spessore e la complessità. In alternativa, l'ispessimento corticale potrebbe rappresentare una risposta adattiva alla delezione genica, probabilmente derivante da un aumentato uso o sovrauso di reti corticali specifiche. L'identificazione di tali caratteristiche neuroanatomiche della WS è importante per una migliore comprensione dello scopo e della temificazione dell'anomalia corticale in questo ritardo.

### Il disturbo da deficit di attenzione-iperattività

In età evolutiva l'ADHD è un disturbo molto più comune e meno debilitante rispetto alla schizofrenia e alla WS. Tuttavia gli studi di imaging volumetrici strutturali del cervello su pazienti affetti da ADHD hanno dimostrato lievi riduzioni complessive del volume cerebrale e dei volumi del lobo frontale destro e del nucleo caudato [39-40]. Per comprendere ulteriormente le anomalie del cervello nell'ADHD, sono stati effettuati studi di mappatura del cervello in 27 bambini e adolescenti con

ADHD e in 46 soggetti accoppiati per età e per genere del gruppo di controllo [41]. Come predetto, nelle cortece frontali di soggetti ADHD è stata osservata una morfologia anomala, con una ridotta dimensione della regione cerebrale localizzata principalmente nelle porzioni inferiori delle cortece prefrontali dorsali bilateralmente. La densità della sostanza grigia era notevolmente aumentata in ampie porzioni delle cortece temporale posteriore e parietale inferiore in maniera bilaterale (figura 7). L'etiologia e la sequenza cognitiva e comportamentale di questa aumentata densità della sostanza grigia e della ridotta dimensione del cervello localmente non sono ancora ben comprese, ma queste regioni del cervello sono note come parte di un network azione-attenzione probabilmente coinvolto nella sintomatologia dell'ADHD (discussa in [41]).

### Sindrome alcolica fetale

La mappatura del cervello ha anche identificato delle anomalie nei disturbi dello sviluppo con note cause ambientali. La sindrome alcolica fetale (FAS) è un grave disturbo neurologico dello sviluppo osservato in bambini le cui madri avevano abusato di alcol durante la gravidanza [42-43]. Non tutte le donne che abusano di alcol durante la gravidanza hanno bambini con FAS, ma sta diventando sempre più evidente, negli animali e negli studi umani sia post mortem che in vivo, che il cervello è particolarmente vulnerabile agli effetti teratogeni dell'alcol. I bambini affetti da FAS mostrano deficienze nella crescita prenatale, ritardi nello sviluppo, anomalie craniofacciali (cioè microcefalia, pieghe epicantali e fessure palpebrali più corte) e difetti degli arti. I deficit cognitivi in questi bambini sono rilevanti e viene osservato di frequente un ritardo mentale, ma deve ancora essere scoperto un chiaro profilo neuropsicologico [44].

Studi quantitativi in vivo con MRI hanno confermato anomalie morfologiche del cervello in bambini esposti all'alcol prima della nascita. Oltre alla microcefalia osservata di frequente in questi bambini, gli studi volumetrici con MRI hanno dimostrato che all'interno della corteccia soltanto i lobi parietali risultavano notevolmente ridotti in termini volumetrici, molto di più rispetto alla generale riduzione delle dimensioni dell'intero cervello. L'ipoplasia della sostanza bianca (cioè uno sviluppo incompleto) era più significativo dell'ipoplasia della sostanza grigia e il volume ippocampale risultava relativamente intatto [45]. Questi risultati volumetrici hanno stimolato l'uso di tecniche di mappatura corticale per valutare le anomalie del cervello a un livello più localizzato. Anomalie dimensionali cerebrali localizzate e anomalie nella densità della sostanza grigia sono state identificate in un gruppo di 21 bambini, adolescenti e giovani adulti con grave esposizione alcolica prenatale rispetto ai 21 soggetti associati per età e genere non esposti [46]. Le mappe del cervello risultanti hanno confer-

mato riduzioni della misura del lobo parietale che non erano state osservate precedentemente. Infatti, le anomalie del lobo frontale sono state predette, considerati i deficit riscontrati nei bambini sottoposti a test neuropsicologici sulle funzioni esecutive [47]. Inoltre, incrementi della densità della sostanza grigia sono stati osservati bilateralmente nei lobi parietale inferiore e temporale posteriore (figura 7). Questi studi di mappatura indicano che la crescita del cervello continua a essere negativamente influenzata anche molto tempo dopo l'insulto prenatale (esposizione all'alcol) al cervello in fase di sviluppo e le regioni maggiormente interessate corrispondono ai deficit comportamentali e neuropsicologici in questi bambini.

### Somiglianze tra i disturbi dello sviluppo

È interessante notare la corrispondenza regionale delle anomalie della densità di sostanza grigia osservata in tre dei quattro disturbi dello sviluppo neurologico qui considerati. Come indicato nella figura 7, gli incrementi della densità della sostanza grigia sono stati osservati nelle cortece perisilviane del linguaggio nell'ADHD [41], nella WS [36], e nella FAS [46]. L'estensione spaziale di questi incrementi di densità della sostanza grigia varia tra i diversi disturbi, è bilaterale nell'ADHD e nella FAS, ma in maniera più rilevante nell'emisfero destro nella WS. Questi disturbi sono distinti in termini delle loro eziologie e profili di deficit neurocognitivi, anche se problemi di linguaggio vengono osservati in tutti e tre i disturbi. La dismorfologia facciale è presente sia nella FAS che nella WS. Di particolare rilevanza potrebbe essere il fatto che le diagnosi di ADHD sono comuni tra i bambini con FAS [48] e con WS [49]. Forse il profilo simile di anomalie nella densità di sostanza grigia osservato in questi tre gruppi è relativo ai sintomi comuni dell'ADHD. Gli studi funzionali e strutturali di imaging che valutano i bambini con ADHD, WS con ADHD, WS senza ADHD, FAS con ADHD, e FAS senza ADHD potrebbe portare a risultati interessanti. Questi esempi sono soltanto indicativi e sintetizzano le visualizzazioni derivanti da diversi studi. Sono necessari ulteriori studi nei quali le grandezze e i modelli spaziali degli effetti nei diversi gruppi di pazienti sono confrontati direttamente. Tali confronti diretti dovrebbero prendere in esame possibili fattori confusivi, perché i bambini erano stati sottoposti a scan in diversi centri di imaging.

### INFLUENZE GENETICHE SUL CERVELLO IN VIA DI SVILUPPO

Nella ricerca per capire quali fattori contribuiscono alla traiettoria dello sviluppo del cervello in bambini con sviluppo normale e in quelli con disturbi neurologici dello sviluppo, i metodi genetici e di imaging possono essere

combinati per rispondere a domande sull'influenza dei geni e dell'ambiente sulla struttura cerebrale – il cosiddetto dibattito “natura-nutrimiento”. Tenendo questo in mente, possono essere confrontati i gemelli o i membri della famiglia con diversi gradi di affinità genetica. Certamente, le influenze della natura e del nutrimento nella determinazione della struttura cerebrale individuale non sono indipendenti. Tuttavia, gli studi sui gemelli possono rivelare il grado di coinvolgimento dei fattori ereditari.

### Studi sui gemelli

Probabilmente il più noto database sui gemelli è il registro dei gemelli Finlandese che riguarda informazioni sui parti gemellari in Finlandia dal 1940 ed ha costituito una risorsa per numerosi studi epidemiologici a livello mondiale. Questi dati hanno permesso di indagare quali regioni cerebrali si sviluppano sotto lo stretto controllo

genetico e quali sono maggiormente influenzate dall'ambiente. Prima di allora, i gemelli erano stati studiati attraverso la MRI e alcune somiglianze nei volumi delle strutture cerebrali erano state osservate in gemelli identici. Nel 2001, attraverso questo database, il primo studio di gemelli che ha utilizzato la mappatura cerebrale ha rivelato aspetti della struttura cerebrale che vengono ereditati in larga misura [50].

40 soggetti adulti sani, comprendenti 10 coppie di gemelli monozigoti e 10 dizigoti (5 coppie di maschi e 5 di femmine in ciascun gruppo) sono stati presi da una coorte di gemelli composta da tutti i gemelli dello stesso sesso nati in Finlandia tra il 1940 e il 1957 per i quali entrambi i membri di ciascuna coppia risultavano viventi e ancora residenti in Finlandia: tutti i soggetti sono stati sottoposti a indagine con scanner e ne sono derivate 3 mappe tridimensionali di sostanza grigia e pattern di superficie corticale. Sono state poi accoppiate coppie mo-

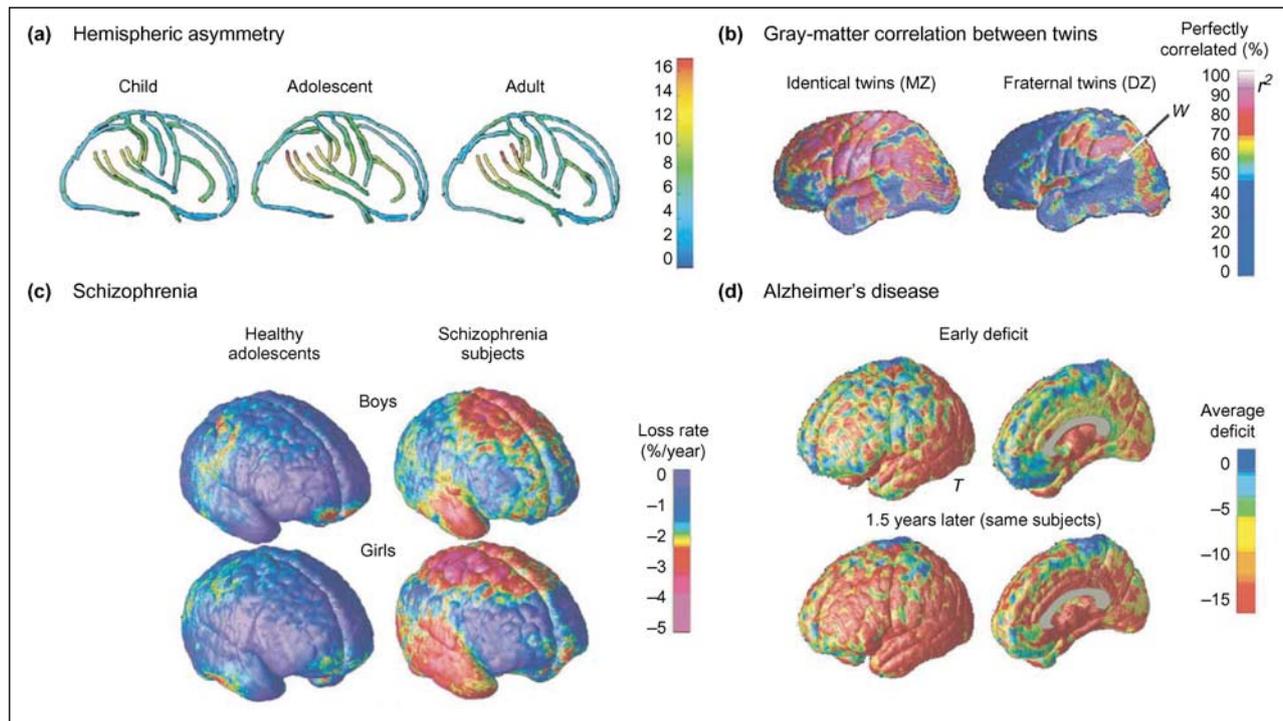


Figura 8.

Mappe statistiche della struttura corticale. Si possono ottenere diverse mappe per descrivere i vari aspetti dell'anatomia corticale. Queste comprendono la mappa dei pattern di asimmetria dei giri (a) e la forte influenza dei geni e dell'ambiente sulla struttura cerebrale (b). Nella sezione a) è visibile la crescente asimmetria del giro in gruppi di bambini, adolescenti e adulti [55]. In queste mappe, le differenze dell'asimmetria nei tre gruppi di età può essere valutata come un angolo della fessura silviana sinistra in relazione a quella destra in ciascun gruppo. Va notato che l'angolo è più grande negli adulti rispetto ai bambini. La codificazione con il colore permette lo spostamento in millimetri tra l'emisfero sinistro e quello destro all'interno di ciascun gruppo da visualizzare. I valori relativi all'asimmetria possono essere estesi al resto della superficie corticale ed espressi in millimetri. Nella sezione b) vengono mostrate le correlazioni nella materia grigia per i gruppi di gemelli identici (monozigoti, MZ) e di dizigotici (DZ). Alcune aree del cervello si sviluppano sotto stretto controllo genetico, tra queste alcune aree del lobo temporale e frontale, quali la corteccia prefrontale dorsolaterale e i poli temporali (in rosso). Altre regioni subiscono un'influenza maggiore dall'ambiente nel corso del loro sviluppo (cioè una maggiore proporzione di varianza tra soggetti viene spiegata attraverso fattori non genetici). (c) Le mappe relative alla perdita media di materia grigia nei ragazzi e nelle ragazze sani, sottoposti a scansione longitudinale per cinque anni. Vengono raffigurate anche mappe della perdita notevolmente più veloce nei soggetti accoppiati per età e per genere con schizofrenia dalla nascita, sottoposti a scansione alla stessa età e agli stessi intervalli di tempo. La corteccia frontale ha avuto una rapida perdita selettiva di materia grigia (fino al 3-4% all'anno più veloce nei pazienti rispetto ai gruppi di controllo). Questi cambiamenti potrebbero essere, per alcuni aspetti, un'esagerazione dei cambiamenti che normalmente si verificano durante l'adolescenza [10,54]. Al contrario, i deficit che si manifestano con il progredire dell'Alzheimer, vengono mostrati confrontando i profili medi della densità di materia grigia tra 12 pazienti affetti dalla malattia (età media  $68.4 \pm 1.9$  anni) e 14 soggetti del gruppo di controllo (età media  $71.4 \pm 0.9$  anni). Nell'Alzheimer la perdita di materia grigia si sposta nel cervello dalle cortecce frontali unitamente ad un declino cognitivo, ma nei pazienti affetti da schizofrenia, le cortecce frontali perdono materia grigia più velocemente. Le lettere "W" e "T" indicano rispettivamente l'area di Wernicke e la corteccia temporale.

nozigotiche con coppie dizigotiche. I volumi di sostanza grigia nelle parti frontali del cervello sono stati accoppiati strettamente in gemelli identici rispetto a gemelli che erano meno simili geneticamente. Un'interpretazione dei risultati è che le aree del cervello coinvolte nel processo e nell'apprendimento delle regole (ad es. le strutture del lobo frontale) sono sotto controllo genetico più stretto, almeno in termini di sviluppo strutturale generale, rispetto alle aree del cervello che mappano l'esperienza di vita e i contenuti (i lobi temporali e parietali).

La scoperta che l'anatomia generale della corteccia frontale si sviluppa sotto un forte controllo genetico risulta anche di uso pratico per gli studi genetici delle malattie. Queste differenze strutturali mediate geneticamente sono state anche correlate, attraverso metodi di mappatura genetica del cervello, con noti marcatori genetici che sono presenti in pazienti con deficit del lobo frontale [51]).

#### Limitazioni degli studi di imaging del cervello

Come abbiamo mostrato, la MRI utilizzata negli studi sia cross-sezionali che longitudinali fornisce dati preziosi sullo sviluppo del cervello normale e patologico. Le informazioni chiave provengono ora da un'analisi su larga scala di dati provenienti da bambini sottoposti a scan longitudinalmente attraverso l'utilizzo di MRI. Inoltre, progressi nelle tecniche con MRI diversi dalla MRI anatomica stanno ora offrendo prospettive aggiuntive sullo sviluppo funzionale del cervello. Gli studi funzionali con MRI stanno ora emergendo come strumento per studiare lo sviluppo del cervello, così come la mappatura delle fibre che utilizzano il DTI per rintracciare le connessioni e come si sviluppano durante la maturazione.

In ogni caso, devono essere ancora indagate diverse limitazioni. Per esempio, poiché richiede notevole potere statistico determinare le differenze sistematiche della struttura del cervello, la dimensione del campione è una questione di grande interesse specialmente quando vengono considerati disturbi rari. I dati con MRI possono essere eterogenei. I database di immagini con scanner stanno soltanto ora diventando abbastanza ampi da stratificare le immagini dello sviluppo del cervello per profili di sintomi, per risposta terapeutica e per fattori di ri-

schio attualmente identificati.

La MRI ha alcuni limiti nel risolvere le distinzioni tra la sostanza grigia e la sostanza bianca che sono pertinenti nel valutare i cambiamenti legati alla maturazione. Recenti algoritmi per misurare lo spessore corticale [13] fanno affidamento sulla definizione di un confine tra la sostanza grigia e quella bianca, o almeno su una proporzione di tessuto identificato come sostanza grigia (nel caso della densità di sostanza grigia). Finché la sostanza grigia diventa più mielinizzata, il confine tra i cambiamenti della grigia e quella bianca cambia e può essere spostato verso la pia. Un fattore nell'assottigliamento corticale osservato nell'adolescenza non è la diminuzione assoluta della sostanza grigia corticale, ma piuttosto un cambiamento del confine della segmentazione grigio-bianca a causa dell'aumento intracorticale mielinico con l'età, che potrebbe spostare ulteriormente la congiunzione nel mantello corticale. Altre caratteristiche anatomiche potrebbero anche influenzare la segmentazione accurata della sostanza grigia e di quella bianca nelle immagini di risonanza magnetica. La banda più interna di Baillarger, per esempio, è così riccamente mielinizzata che nelle sezioni del cervello è visibile ad occhio nudo, vicino all'interfaccia grigio-bianco nello strato 5b; questo potrebbe influenzare la capacità di definire un accurato confine corticale nelle immagini di risonanza magnetica convenzionale. Ulteriori studi con migliori algoritmi per la classificazione dei tessuti, la rilassometria del tessuto e le tecniche di "high field imaging" (che forniscono un aumento della risoluzione e del rapporto contrasto-rumore) è probabile che risolvano alcune di queste limitazioni.

Altre questioni riguardano l'interpretazione attribuita ad alcuni dati. La questione chiave è: che cosa significa un cambiamento nel volume di un'area cerebrale, in particolare quando si consideri la patologia (figura 8)? Anche se vengono determinati il volume e la forma delle strutture cerebrali, per identificare la causa cellulare di queste differenze, si deve confidare su fonti aggiuntive di informazioni, quali un tessuto post mortem. Tuttavia, è probabile che questi studi con MRI ci aiutino a capire meglio le correlazioni tra i cambiamenti nel cervello e lo sviluppo cognitivo, in aggiunta al corso clinico di sviluppo e trattamento delle malattie.

## BIBLIOGRAFIA

1. Huttenlocher, P.R. (1979) Synaptic density in human frontal cortex developmental changes and effects of aging. *Brain Res.* 163, 195-205
2. Yakovlev, P.I. and Lecours, A.R. (1967) The myelogenetic cycles of regional maturation of the brain. In *Regional Development of the Brain in Early Life* (Minkowski, A, ed.), pp. 3-70, Blackwell Scientific
3. Benes, F.M. et al. (1994) Myelination of a key relay zone in the hippocampal formation occurs in the human brain during childhood, adolescence, and adulthood. *Arch. Gen. Psychiatry* 51, 477-484
4. Gogtay, N. et al. (2004) Dynamic mapping of human cortical development during childhood and adolescence. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 101,8174-8179
5. Jernigan, T.L. and Tallal, P. (1990) Late childhood changes in brain morphology observable with MRI. *Dev. Med. Child Neurol.* 32, 379-385
6. Jernigan, T.L. et al. (1991) Maturation of human cerebrum observed in vivo during adolescence. *Brain* 114, 2037-2049
7. Paus, T. et al. (1999) Structural maturation of neural pathways in children and adolescents: in vivo study. *Science* 283, 1908-1911
8. Sowell, E.R. et al. (1999) In vivo evidence for post-adolescent brain maturation in frontal and striatal regions. *Nat. Neurosci.* 2, 859-861
9. Sowell, E.R. et al. (1999) Localizing age-related changes in brain structure between childhood and adolescence using statistical parametric mapping. *NeuroImage* 9, 587-597
10. Thompson, P.M. et al. (2001) Mapping adolescent brain change reveals dynamic wave of accelerated gray matter loss in very early-onset schizophrenia. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 98, 11650-11655
11. Sowell, E.R. et al. (2003) Mapping cortical change across the human life span. *Nat. Neurosci.* 6, 309-315
12. Sowell, E.R. et al. (2004) Longitudinal mapping of cortical thickness and brain growth in normal children. *J. Neurosci.* 24, 8223-8231
13. Thompson, P.M. et al. (2004) Mapping cortical change in Alzheimer's disease, brain development, and schizophrenia: special issue on mathematics in brain imaging. *NeuroImage* 23(Suppl 1), S2-818
14. Giedd, J.N. et al. (1999) Brain development during childhood and adolescence: a longitudinal MRI study. *Nat. Neurosci.* 2, 861-863
15. Von Economo, C.V. (1929) *The Cytoarchitectonics of the Human Cerebral Cortex*, Oxford Medical Publications
16. Sowell, E.R. et al. (2001) Mapping continued brain growth and gray matter density reduction in dorsal frontal cortex: inverse relationships during postadolescent brain maturation. *J. Neurosci.* 21, 8819-8829
17. Wechsler, D. (1991) *Manual for the Wechsler Intelligence Scale for Children*, 3rd edn, The Psychological Corporation
18. Sowell, E.R. et al. (2004) Mapping changes in the human cortex throughout the span of life. *Neuroscientist* 10, 372-392
19. Mesulam, M.M. (2000) A plasticity-based theory of the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 924, 42-52
20. Thompson, P.M. et al. (2003) Dynamics of gray matter loss in Alzheimer's disease. *J. Neurosci.* 23, 994-1005
21. Toga, A.W. and Thompson, P.M. (2003) Temporal dynamics of brain anatomy. *Annu. Rev. Biomed. Eng.* 5, 119-145
22. Thompson, P.M. et al. (2000) Growth patterns in the developing brain detected by using continuum-mechanical tensor maps. *Nature* 404, 190-193
23. Martin, E. et al. (1988) Developmental stages of human brain: an MR study. *J. Comp. Assist. Tomogr.* 12, 917-922
24. Grodd, W. (1993) Normal and abnormal patterns of myelin development of the fetal and infantile human brain using magnetic resonance imaging. *Curr. Opin. Neurol. Neurosurg* 6, 393-397
25. Hansen, P.E. et al. (1993) MR imaging of the developing human brain, part 1. *Radiographics* 13, 21-36
26. Wang, Z. et al. (1998) The research of myelinization of normal fetal brain with magnetic resonance imaging. *Chin. Med. J. (Engl.)* 111, 71-74
27. Neil, J. et al. (2002) Diffusion tensor imaging of normal and injured developing human brain - a technical review. *NMR Biomed.* 15, 543-552
28. Gilmore, J.H. et al. (2004) 3 Tesla magnetic resonance imaging of the brain in newborns. *Psychiatry Res.* 132, 81-85
29. Toga, A.W. et al. (2001) Probabilistic approaches for atlas normal and disease-specific brain variability. *Anat. Embryol. (Berl.)* 204, 267-282
30. Thompson, P.M. et al. (2001) Mapping adolescent brain change reveals dynamic wave of accelerated gray matter loss in very early-onset schizophrenia. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 98, 11650-11655
31. Feinberg, I. and Guazzelli, M. (1999) Schizophrenia - a disorder of the corollary discharge systems that integrate the motor systems of thought with the sensory systems of consciousness. *Br. J. Psychiatry* 174, 196-204
32. Cannon, T.D. et al. (2002) Cortex mapping reveals regionally specific patterns of genetic and disease-specific gray-matter deficits in twins discordant for schizophrenia. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 99, 3228-3233
33. Weinberger, D.R. and McClure, R.K. (2002) Neurotoxicity, neuroplasticity, and magnetic resonance imaging morphometry: what is happening in the schizophrenic brain? *Arch. Gen. Psychiatry* 59, 553-558
34. Bartzokis, G. et al. (2003) White matter structural integrity in aging and Alzheimer's disease: a magnetic resonance imaging study. *Arch. Neurol.* 60, 393-398
35. Lieberman, J.A. et al. (2005) HGDH Study Group (2005). Antipsychotic drug effects on brain morphology in first-episode psychosis. *Arch. Gen. Psychiatry* 62, 361-370
36. Thompson, P.M. et al. (2005) Abnormal cortical complexity and thickness profiles mapped in Williams syndrome. *J. Neurosci.* 25, 4146-4158
37. Holinger, D.P. et al. Relative sparing of primary auditory cortex in Williams syndrome. *Brain Res.* (in press)
38. Schmitt, J.E. et al. (2002) Increased gyrification in Williams syndrome: evidence using 3D MRI methods. *Dev. Med. Child Neurol.* 44, 292-295
39. Filipek, P.A. et al. (1997) Volumetric MRI analysis comparing subjects having attention-deficit hyperactivity disorder with normal controls. *Neurology* 48, 589-601
40. Semrud-Clikeman, M. et al. (2000) Using MRI to examine brain-behavior relationships in males with attention deficit disorder with hyperactivity. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* 39, 477-484
41. Sowell, E.R. et al. (2003b) Cortical abnormalities in children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder. *Lancet* 362, 1699-

1707

42. Jones, K.L. and Smith, D.W. (1973) Recognition of the fetal alcohol syndrome in early infancy. *Lancet* 2, 999-1001
43. Jones, K.L. (1975) The fetal alcohol syndrome. *Addict. Dis.* 2, 79-88
44. Mattson, S.N. and Riley, E.P. (1998) A review of the neurobehavioral deficits in children with fetal alcohol syndrome or prenatal exposure to alcohol. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 22, 279-294
45. Archibald, S.L. et al. (2001) Brain dysmorphology in individuals with severe prenatal alcohol exposure. *Dev. Med. Child Neurol.* 43, 146-154
46. Sowell, E.R. et al. (2002) Regional brain shape abnormalities persist into adolescence after heavy prenatal alcohol exposure. *Cereb. Cortex* 12, 856-665
47. Mattson, S.N. et al. (1999) Executive functioning in children with heavy prenatal alcohol exposure. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 23, 1808-1815
48. O'Malley, K.D. and Nanson, J. (2002) Clinical implications of a link between fetal alcohol spectrum disorder and attention-deficit hyperactivity disorder. *Can. J. Psychiatry* 47, 349-354
49. Bawden, H.N. et al. (1997) Treatment of children with Williams syndrome with methylphenidate. *J. Child Neurol.* 12, 248-252
50. Thompson, P.M. et al. (2001) Genetic influences on brain structure.
51. Cannon, T.D. et al. (2003) Early and late neurodevelopmental influences in the prodrome to schizophrenia: contributions of genes, environment, and their interactions. *Schizophr. Bull.* 29, 653-669
52. Thompson, P.M. et al. (2004) Structural abnormalities in the brains of human subjects who use methamphetamine. *J. Neurosci.* 24, 6028-6036
53. Leow, A. et al. (2005) Brain structural mapping using a novel hybrid implicit/explicit framework based on the level-set method. *NeuroImage* 24, 910-927
54. Sowell, E.R. et al. (2002) Mapping sulcal pattern asymmetry and local cortical surface gray matter distribution in vivo: maturation in perisylvian cortices. *Cereb. Cortex* 12, 17-2654