

Il danno cerebrale minimo, ovvero il disturbo maturativo dell'encefalo

FRANCO PANIZON

Professore Emerito, Dipartimento di Scienze della Riproduzione e dello Sviluppo, Università di Trieste

Il lavoro è forse un po' complicato, ma speriamo non tanto. Interessa una serie di questioni imperfettamente conosciute dai più, e tuttavia abbastanza centrali alla pratica pediatrica: il destino a distanza del grande e del medio pretermine, il problema della malnutrizione postnatale, la questione generale dei tempi e dei modi della maturazione encefalica, infine i diversi aspetti del danno cerebrale minimo, dalla iperattività ai disturbi dell'apprendimento.

Il termine di danno cerebrale minimo (*Minimal Brain Damage* o MBD) è stato sottoposto a un processo di "damnatio memoriae" demagogico. In realtà non piaceva che alcuni disturbi del comportamento o dell'apprendimento (della "mente") potessero essere attribuiti a un danno del "cervello". Oggi potremmo più pacatamente riprendere il tema, senza troppi impacci ideologici, sotto il titolo di "disturbo maturativo", anzi di "disturbi maturativi".

Le premesse che consentono questa lettura/scrittura vagamente revisionistica sono raccolte nei punti seguenti:

1. Quello che veniva descritto, negli anni '60-'70, sotto il termine di "danno cerebrale minimo" (MBD, termine poi addolcito in quello di *Minimal Brain Dysfunction*, considerato politicamente più corretto), si ritrova, ridescritto, come sindrome, sotto il termine di *Attention Deficit Defect with Hyperactivity* (ADHD), riconosciuto sia dal DMS che dall'ICD;
2. A questa entità se ne possono aggiungere altre, in particolare i difetti settoriali dell'apprendimento (*Learning Disorder* o LD), di cui la principale è la dislessia, e il disturbo di coordinazione motoria (*Motor*

MINIMAL BRAIN DAMAGE AND CEREBRAL INTRAUTERINE DEVELOPMENT: AN OVERVIEW OF THE LITERATURE

(*Medico e Bambino* 2006;25:647-655)

Key words

Minimal brain damage, Prematurity, Neurological development, Risk factors, Review

Summary

The fetal period is a very sensitive epoch in human brain development, as any traumatic event may result in a permanent damage. A preterm birth is usually followed by a slowing down in growth, defined as post-natal malnutrition. This may lead to a reduced head circumference, which is the strongest predictor of suboptimal neurodevelopment in the long-term. In comparison to at term infants, the prematurely born may experience reduced IQ, learning difficulties and attention deficit disorders. Post-natal malnutrition may represent a generalisable model of neurological damage. Some of the external causes of the latter have been identified and include maternal smoking, heavy alcohol consumption, psycho-social stress in the mother, environmental polluting agents. All these factors may interact with genetic variants. Post-natal nutrition interventions may be of value in ameliorating neurological developmental problems in premature babies.

- Coordination Disturbance* o MCD), caratterizzate spesso da comorbidità nei riguardi della ADHD;
3. Per tutte queste condizioni esiste l'evidenza di una base genetica certa, che tuttavia non dà ragione di più del 70% del fenotipo A;
 4. Almeno per due di queste entità nosologiche, l'ADHD e la MCD, c'è l'evidenza di un importante contributo patogenetico da parte di fattori ambientali, e in particolare della prematurità e della malnutrizione

pre- e post-natale. Quest'ultima rappresenta il meglio conosciuto (ma certamente non esclusivo) modello di danno prenatale non genetico, che può associarsi ai caratteri ereditabili nel produrre uno o più dei disturbi maturativi.

L'esposizione che segue non pretende di dimostrare cose già dimostrate, ma ha soltanto l'intento di riassumere e riordinare le evidenze che consentono una comprensione della pato-

Articolo speciale

genesì dei disturbi maturativi dello sviluppo, già MBD.

L'ONTOGENESI DELL'ENCEFALO: UN PROCESSO CHE CONTINUA PER TUTTA LA GRAVIDANZA

L'ontogenesi dell'encefalo si differenzia, per la sua complessità e per la sua cronologia, da quella di tutti gli altri organi. Questi, al compimento della 24ª settimana di vita intrauterina, sono "maturi", l'encefalo è ancora molto immaturo, anche sotto il profilo macrostrutturale; e, per completare la sua maturazione microstrutturale, dovrà aspettare la fine dell'adolescenza. Questo implica che, mentre le malformazioni a carico di tutti gli altri organi sono già ben riconoscibili al momento del passaggio dalla vita embrionaria alla vita fetale, questo non è per il sistema nervoso centrale (SNC); e anche se le anomalie strutturali più radicali, come i difetti di saldatura sull'asse mediano o l'aplasia del corpo calloso, si esprimono nei primi 3 mesi post-concezionali, le anomalie maturative, a cominciare dalla microcefalia fino alla schizocefalia, e ai difetti di girazione, si manifestano solo a partire dalla 24ª settimana di gravidanza, cioè nel terzo trimestre. Se queste anomalie "maggiori" hanno un substrato prevalentemente genetico, altre anomalie maturative "minori", più sottili, microstrutturali, hanno un substrato prevalentemente ambientale. L'avverbio "prevalentemente" significa solo che l'interazione gene-ambiente vale anche per tutti i disordini maturativi di cui parliamo, come per tutto quello che avviene in biologia.

CRONOLOGIA, FATTI E MOLECOLE NELLO SVILUPPO DEL SNC

Possiamo entrare direttamente nel discorso della cronologia di sviluppo, rifacendoci alle immagini macro dello sviluppo embrio-fetale dell'encefalo (Figura 1). Ai 6 mesi di età concezionale, la corteccia cerebrale del feto umano è liscia, non ha dunque nemmeno iniziato il suo superbo processo

di sviluppo, quello che comporterà la sua principale diversità macroscopica e funzionale rispetto alla corteccia degli animali non umani: lo sviluppo in superficie, la ricchezza in circonvoluzioni e la profondità dei solchi. Ancora agli 8 mesi di età concezionale, i solchi sono rari e poco profondi.

Entrando nel "micro" (Figura 2), possiamo aggiungere che sia la neuronogenesi che la migrazione neuronale che la definizione dei fenotipi neuronali sono in pieno sviluppo alla 24ª settimana; mentre la sinaptogenesi, la potatura sinaptica e la mielinizzazione resteranno attive, sia pure con ritmi diversi, ancora per molto tempo dopo la nascita.

È ovvia la correlazione tra questi eventi dinamici, e il rischio di un errore di percorso. Questo è particolarmente vero per la fase più delicata e difficile dello sviluppo neuronale, cioè per l'evento migratorio, che rappresenta un momento di intrinseca fragilità del sistema.

C'è tutta una difficile branca dell'embriologia, la topobiologia, che si occupa dei complessi fenomeni che consentono alle cellule di cercare e trovare il loro posto (*topos*) in un tessuto. Ma per nessun tessuto, nemmeno per quello, peraltro alquanto complesso, della corteccia renale, i processi di moltiplicazione e di differenziazione delle cellule, il loro viaggio e la loro collocazione terminale, le interazioni, di richiamo e di repulsione tra cellula e cellula, raggiungono la complessità che caratterizza l'organizzazione del SNC.

Ricordiamo che questo comprende: a) la moltiplicazione dei neuroni, la loro differenziazione morfologica e funzionale (una decina almeno di forme e funzioni ben distinte); b) la morte programmata dei neuroni in eccesso, effetto di una selezione darwiniana che elimina i neuroni (quelli che non trovano, già durante lo sviluppo, una "piena occupazione"); c) la costruzione del sistema della nevroglia, quasi altrettanto variegato e funzionalmente sottospécializzato del sistema neuronale, fondamentale per la strutturazione, la nutrizione, il funzionamento, il sostegno di quest'ultimo; d) lo sviluppo dei

dendriti e degli assoni, che si prolungano come le radici di un albero fino a raggiungere, a distanza di centimetri e di decimetri, un'enormità in confronto ai pochi micron di dimensione del corpo cellulare, fino a trovare i neuroni, vicini e lontani, con i quali devono interconnettersi; e) lo stabilirsi e il rinforzarsi delle connessioni sinaptiche (sinaptogenesi), e poi la potatura delle sinapsi in eccesso, in un processo di continuo rimodellamento che continua, sia pure a ritmi diversi, per tutta la vita; f) la mielinizzazione delle fibre nervose e l'isolamento delle sinapsi, funzioni queste del sistema neurologico.

In ciascuno di questi livelli si possono idealmente collocare, ma per alcuni soltanto immaginare, gli anelli della catena, la cui fragilità o rottura può determinare un intoppo alla costruzione dell'impressionante edificio del SNC, prodotto dall'assemblaggio ordinato di alcune decine di miliardi di neuroni e di alcune decine di migliaia di miliardi di sinapsi.

Su ciascuno di questi livelli possono esercitare il loro ruolo i fattori genetici e i fattori ambientali, l'ossigeno (perossido) e il difetto di ossigeno, i nutrienti, gli ormoni, il fumo, l'alcol, le droghe, i farmaci, gli inquinanti ambientali e alimentari, lo stress, le emozioni.

Ciascuno di questi fattori, per le sue caratteristiche e per la quantità, la cronologia, e la durata dell'esposizione, può evidentemente esercitare danni di differente entità e qualità. Li analizzeremo più oltre (vedi Box 1 e Figura 3).

I DIFETTI MATURATIVI

Scegliamo qui di menzionare solo quattro tipi di disturbo maturativo, i più lievi: 1) il disturbo della coordinazione motoria (**Developmental Coordination Disorder, DCD**, o **disprassia**) che nell'80% dei casi comporta anche una disgrafia; 2) il disturbo specifico del linguaggio (**Specific Language disturbance, SLI**); 3) l'insieme dei disturbi settoriali dell'apprendimento (**Learning Disorder, LD**) con particolare riguardo al più co-

Il danno cerebrale minimo, ovvero il disturbo maturativo dell'encefalo

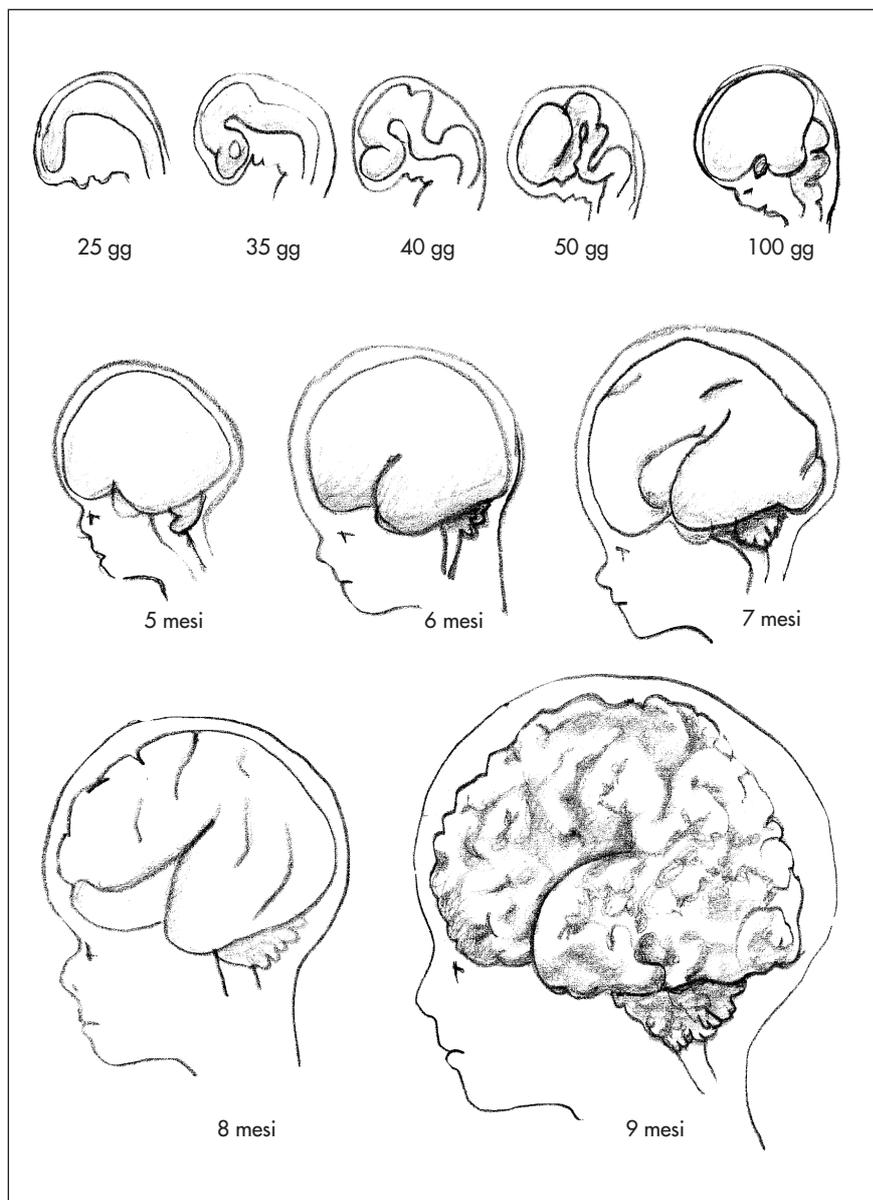


Figura 1. Ontogenesi e filogenesi della corteccia in funzione dell'età gestazionale.

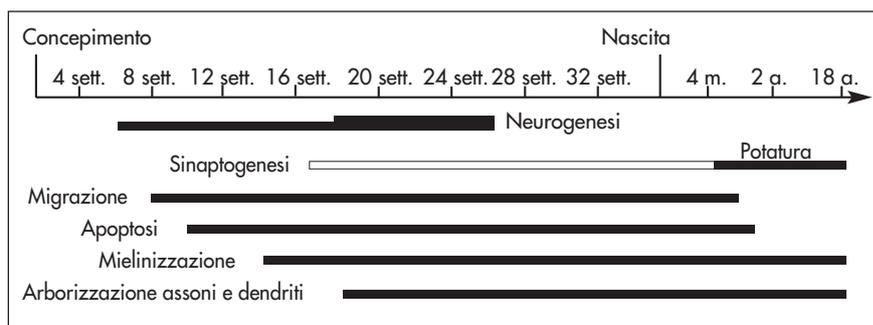


Figura 2. Tempi dei fenomeni principali dello sviluppo dell'encefalo.

mune, la dislessia; infine, 4) il disturbo dell'attenzione con iperattività (**Attention Deficit Hyperactivity Disorder, ADHD**).

Tutti e quattro questi tipi di disturbo si presentano come qualcosa di difficile definizione e identificazione, come un disturbo più quantitativo che qualitativo, nel senso che il porne la diagnosi richiede una sommatoria di "discompetenze", un "punteggio" che comporti lo spostamento di due deviazioni standard rispetto alla norma.

In effetti (e, in fondo, per questo motivo) la loro prevalenza nella popolazione scolastica è la stessa per tutti i tipi di disturbo, cioè pari al 3% (-2 DS), un 3% che, se si considerano anche le forme meno gravi, arriva facilmente al 6% (-1,5 DS).

I diversi tipi di disturbo possono essere variamente associati tra di loro, e questo vale specificamente per il DCD, che è abbastanza difficile trovare isolato, e per la dislessia, che frequentemente segue nel tempo, in età scolare, il SLI, che invece si manifesta tra i 2 e i 4 anni.

Per definizione, e per rispondere al loro requisito di selettività, tutti questi tipi di disturbo non devono essere associati al ritardo mentale. Ma questa esclusione non è reciproca, e il **ritardo mentale** si accompagna quasi inevitabilmente all'uno, o all'altro, o a tutti questi disturbi: la difficoltà di lettura, il difetto di coordinazione motoria, il deficit di attenzione. Potremmo dire che, quanto più grave e protratto è l'insulto lesionale, tanto meno selettivo sarà il danno, tanto più comune ed evidente sarà la comorbilità, tanto più facile e severa sarà la compresenza di un difetto cognitivo.

Nel loro insieme, questi disturbi selettivi costituiscono quello che un tempo si chiamava il *Minimal Brain Damage* (che non è più minimo quando si associa al ritardo mentale o a una paralisi cerebrale, come spesso succede nei grandi prematuri) (vedi Box 2 e Figura 4).

Tutti questi disturbi (compreso il ritardo mentale) sono 4-5 volte più comuni nel sesso maschile; inoltre, presentano un più o meno marcato grado di familiarità specifica (sia l'ADHD

Box 1 - GLI ATTORI DELLA MIGRAZIONE E DELL'AGGREGAZIONE STRUTTURALE DEI NEURONI

1. I geni contenuti nel nucleo dei neuroni che ne condizionano la differenziazione e i tropismi.
2. I geni contenuti nel nucleo dei collaboratori più stretti dei neuroni, cioè degli astrociti, che li guidano, li proteggono e li nutrono nel loro cammino.
3. Le cosiddette cellule gliali radiali, le cui estroflessioni costituiscono la guida su cui si "arrampicano" i neuroni nella loro scalata alla neocorteccia.
4. Le molecole del citoscheletro neuronale, in particolare l'**actina**, e del suo partner contrattile, la **miosina**, che consentono sia la formazione e la progressione del cono di crescita assonale (il ciclo di polimerizzazione e depolarizzazione dell'actina produce un "caterpillar tread", che spinge dalla base il cono) sia il movimento cellulare. Ma contribuisce all'efficienza funzionale dell'actina tutta una miriade di proteine associate, come la tubulina, la tropomiosina, la spectrina, l'actinina, la distrofina, che legano le molecole dei microfilamenti tra di loro e alle proteine di membrana (NB. Il sottile effetto svolto, a livello cognitivo, dal difetto di distrofina che caratterizza la malattia di Duchenne rappresenta un esempio di come uno di questi fattori marginalissimi possa avere una espressione clinica ben misurabile).
5. Altre molecole neuronali che funzionano da recettori, per i chemioattrattanti e i chemiorepulsori extracellulari, rappresentate specialmente dalla famiglia delle **integrine**.
6. Le molecole neuronali di superficie, in particolare i **membri della superfamiglia del gene immunoglobuline**, il cui dominio extracellulare comprende sia la catena immunoglobulina-simile sia le ripetizioni della fibronectina III, e che sono implicate nella connessione tra cellula e cellula (una di queste molecole è l'**astrotactina**, che viene utilizzata per "arrampicarsi" sulle fibre radiali degli astrociti), e le **N-cadherine**, una famiglia di glicoproteine, il cui dominio intracellulare è legato al citoscheletro, mentre il dominio extracellulare si lega alle cadherine presenti in altre cellule, regolando così, in maniera complessa, i processi morfogenetici.
7. Le molecole diffusibili secrete dal neurone, in particolare le **netrine**, che contribuiscono all'attività chemotropica del neurone e alla costruzione della rete assonale, e le **semaforine**, che hanno un'azione ambivalente ma prevalentemente chemorepulsiva.
8. Le molecole della matrice extracellulare, in parte stimolatrici e canalizzatrici dell'estendersi degli assoni, come la **laminina-1** (per la quale le integrine assionali fungono da recettori), in parte dotate di effetto inibitorio come i **glucosaminoglicani**, o multifunzionale (inibitorio o stimolante a seconda della classe di assone) come la **tenascina**. Inoltre le **Neuron-Cell-Adhesion-Molecules (N-CAM)**.
9. I neuromodulatori, in particolare le bioamine, **noradrenalina**, **serotonina** e **dopamina**, che modulano l'attività, e dunque anche l'aggregazione e la stessa sopravvivenza, dei singoli neuroni.
10. Infine, i fattori attivanti e inibenti, **attivine** e **inibine**, i fattori di trasformazione fenotipica cellulare, **Transforming Growth Factor (TGF)**, i fattori di crescita, o **Growth Factor (GF)**, in particolare il **Nerve Growth Factor (NGF)**, e l'**Epithelial Growth Factor (EGF)**. Entrambi i fattori sono coinvolti specialmente nella proliferazione, ma anche nei tropismi neuronali (l'EGF essendo specificamente implicato nella crescita del cono assonale); inoltre i fattori che rinforzano l'effetto dei GF, in particolare il **Insuline Growth Factor-1 (IGF-1)**.

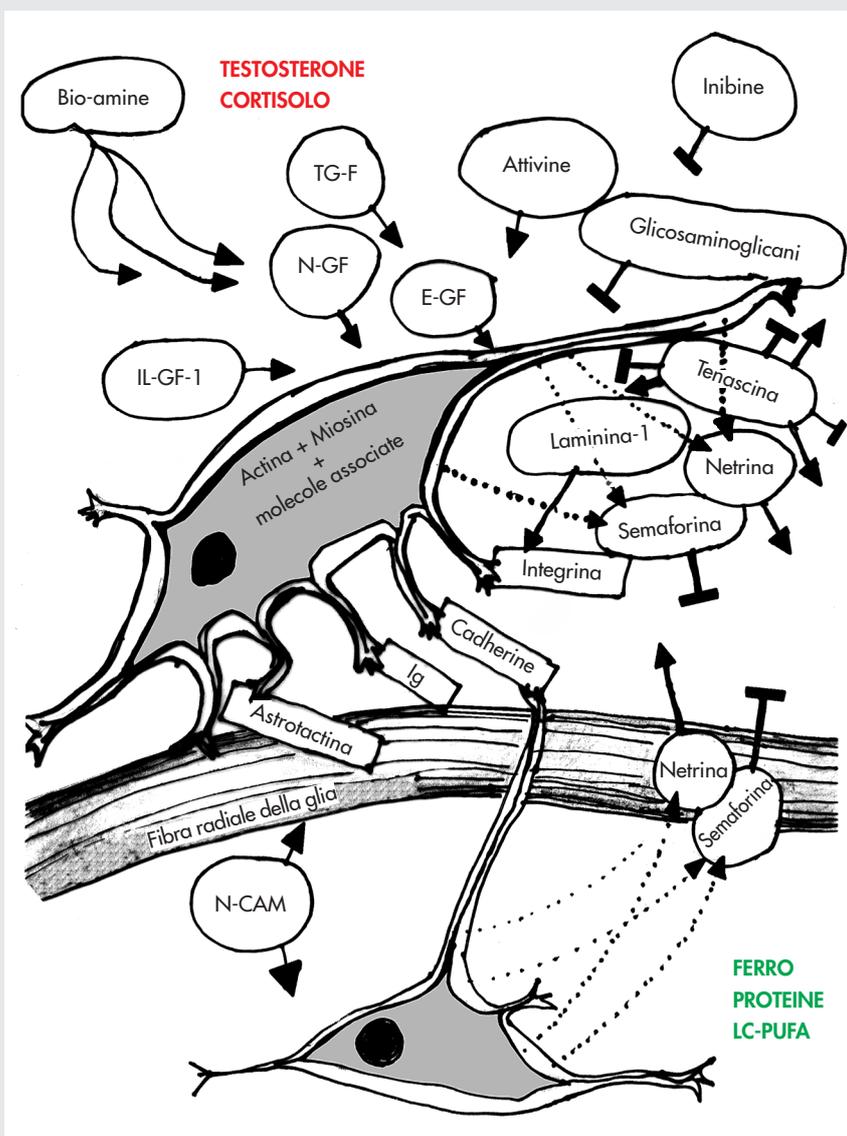


Figura 3. La figura rappresenta un neurone durante la migrazione dallo strato periventricolare alla corteccia, arrampicandosi lungo una fibra radiale della glia che costituisce la traccia predisposta per il suo lungo cammino. Quest'ultimo, così come le modificazioni fenotipiche che si verificano durante il viaggio e come le interazioni con gli altri neuroni, sono regolati da una infinità di molecole, in parte prodotte dal neurone stesso e in larga misura esternamente.

Box 2 - LESIONI ANATOMO-ISTOLOGICHE RILEVATE IN SOGGETTI CON DCD, ADHD, SLI E DISTURBO AUTISTICO

Ciascuno dei disturbi descritti ha una sua "piccola" o "dubbia" o "incerta" anatomia patologica: da una parte, infatti, i reperti istologici valutabili sono rari o rarissimi, per lo più in adulti, e il loro rapporto con il disturbo è soltanto probabile; dall'altra, queste lesioni, "subtle and pervasive", male si prestano ad essere riconosciute con tecniche di neuroimaging.

Nell'**ADHD** le alterazioni funzionali e di immagine indicano una diminuzione volumetrica del nucleo pallido e della regione frontale di destra e del cervelletto.

In bambini affetti da **SLI** è stato rilevato un minore volume della corteccia, rispetto ai controlli, bilateralmente, in corrispondenza della regione perisilviana posteriore e del planum temporale, con un minore grado di asimmetria sn>dx e un ridotto flusso ematico nell'area di Wernicke, e altresì piccoli difetti volumetrici nelle strutture subcorticali del caudato e del putamen. Coerentemente, in adulti dislessici, l'istopatologia ha dimostrato la presenza di piccole lesioni focali (microgiria) in corrispondenza della corteccia e di lesioni nell'area magnocellulare dei corpi genicolati mediale e laterale.

I dati oggettivi anatomofunzionali riguardanti i bambini con **DCD** sono meno recenti, più poveri e comunque non tali da configurare un pattern specifico. D'altra parte, nemmeno ci si poteva aspettarlo, i difetti che si possono presupporre alla base del DCD dovrebbero riguardare la corteccia premotoria, la corteccia motoria, la corteccia parietale, la corteccia visiva, e i nuclei sottocorticali della base, e naturalmente il cervelletto.

Verrebbe voglia, a questo punto, di fare almeno un accenno a quello che è probabilmente un altro disturbo maturativo, alquanto più imponente, nel suo sviluppo e nei suoi effetti, di quelli che abbiamo sinora nominati, cioè il **disturbo autistico** o, meglio, lo spettro autistico. Qui, le alterazioni riconoscibili in neuroimmagine o in istopatologia riguardano prevalentemente il cervelletto, le olive, la corteccia limbica, in particolare l'amigdala, e sono essenzialmente contrassegnate dal segno meno, ridotto numero e dimensioni di strutture e di neuroni in queste sedi. Anche l'autismo, come i precedenti, è un disturbo con larga prevalenza maschile, e geneticamente, parzialmente controllato (malattia oligogenica con concordanza dell'80% nei gemelli omozigoti) e nella cui anamnesi ostetrica si riscontra una significativa presenza di incidenti, peraltro in età concezionale relativamente precoce.

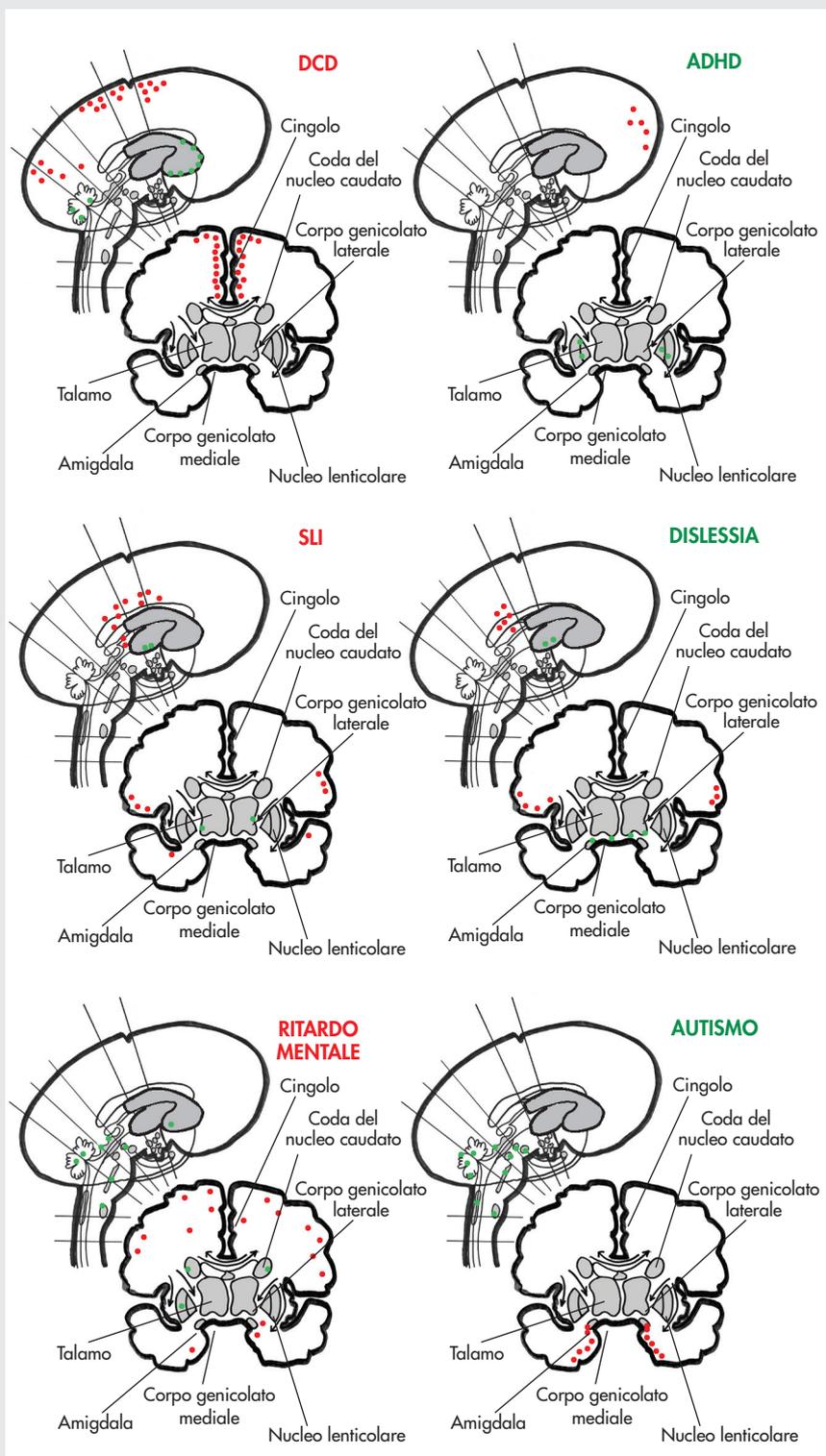


Figura 4

Articolo speciale

che lo SLI sono considerati disordini ad elevata penetranza). Questi disturbi, infine, sono presenti, in diversa misura, negli ex-pretermine nati di peso molto basso (VLBW < 1500 g), ma anche in quelli di peso < 2000 g, e sono tanto più spesso presenti e tanto più gravi, quanto più è basso il peso alla nascita.

LA MALNUTRIZIONE PRE E POST-NATALE E I DISTURBI MATURATIVI DEL SNC

È ragionevole immaginare che il fattore patogenetico più importante per questi soggetti e per questi difetti maturativi consista nel deficit nutrizionale. Tutti i pretermine, infatti, vanno incontro a un periodo di malnutrizione post-natale (*Post Natal Growth Defect*, PNGD) più o meno lungo (NB: anche i nati a termine hanno il loro calo di peso fisiologico, e richiedono una settimana per riprendere il peso alla nascita, ma nei pretermine il tempo necessario per riconquistare il centile di partenza è molto più lungo, tanto più lungo quanto più basso era il peso di partenza, e questo ritardo, queste settimane di malnutrizione, si esprimono facilmente con una ridotta circonferenza cranica, che a sua volta si associa significativamente alla presenza e alla gravità dei disturbi neuro-psichici) (Figura 5).

Anche qui, il danno è più frequente e importante nel maschio.

Per tutte le cose fin qui dette, possiamo considerare la prematurità come un modello molto tipico di danno lesionale di lunga durata del cervello in via di sviluppo, con effetti a carico specialmente della moltiplicazione neuronale (se la carenza è molto severa e precoce e se il danno che ne consegue si esprime con una diffusa povertà della massa encefalica) e della migrazione neuronale (se la carenza è di minore durata e/o più tardiva, il danno conseguente è solo qualitativo e non comporta un difetto cognitivo se non marginale).

Possiamo altresì immaginare che alcuni fattori genetici "guidino" il danno verso un'area, o in una direzione piuttosto che verso un'altra (Figura 6).

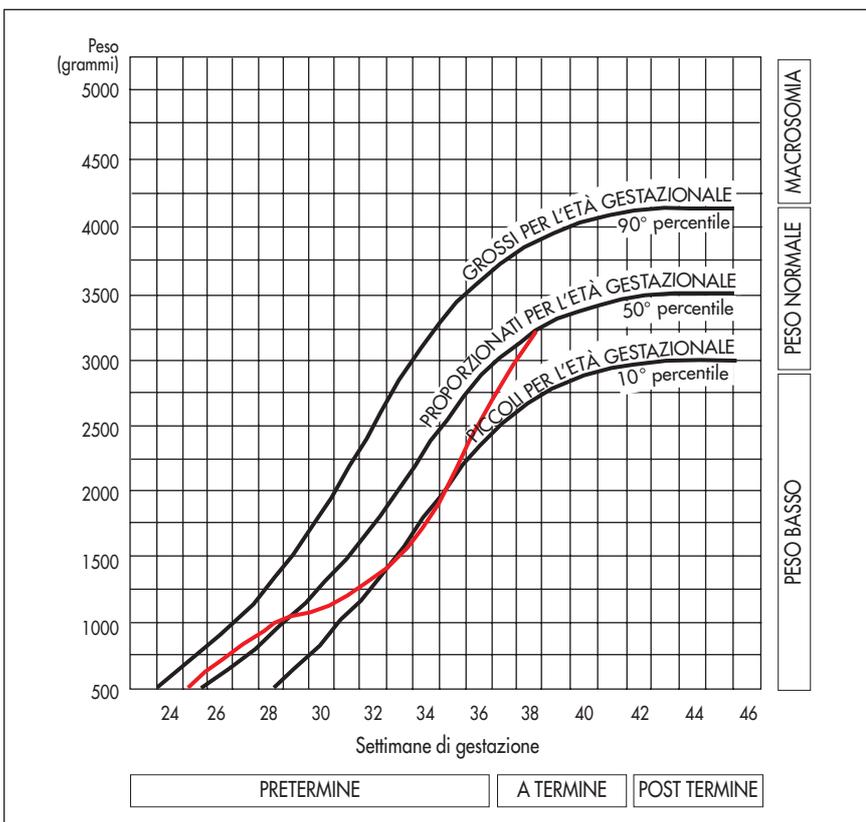


Figura 5. Lungo periodo di malnutrizione postnatale "relativa" in un pretermine AGA.

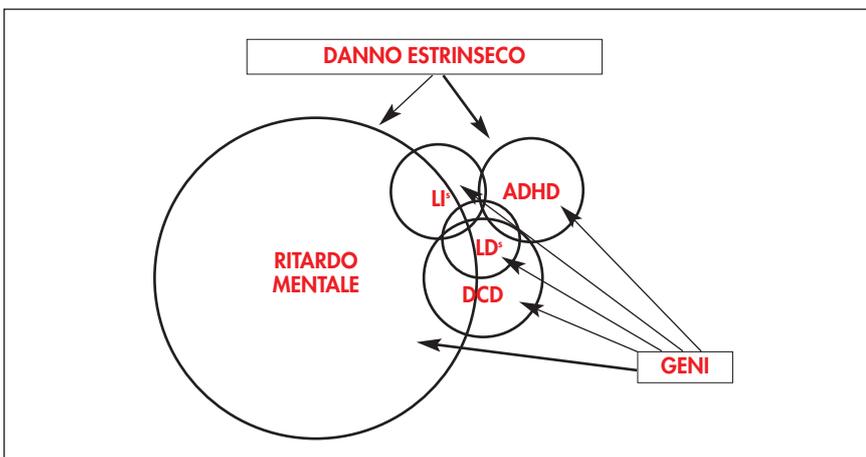


Figura 6. Interazione prenatale geni/ambiente e danno cognitivo-motorio.

LA PREVALENZA NEL SESSO MASCHILE E L'ESPOSIZIONE PRENATALE AL TESTOSTERONE

Prima di procedere con l'analisi delle cause è opportuno soffermarsi sul perché della maggiore fragilità del genere maschile. Sono state fornite tre spiegazioni: una è basata sull'ipotesi,

inverso assai debole, di una risposta iso-aggressiva da parte della madre nei riguardi di materiale genetico "maschile" del feto; la seconda ipotesi attribuisce, semplicemente, queste diversità (che riguardano anche, sia pure in proporzione minore, la diversa fragilità dei due sessi di fronte all'insulto anossico-ischemico strettamente perinatale, e in

Il danno cerebrale minimo, ovvero il disturbo maturativo dell'encefalo

generale alla stessa mortalità infantile) a differenze genetiche che in un modo o nell'altro conferiscano una maggiore fitness, al genere femminile rispetto a quello maschile (per inciso, si può qui ricordare che anche il ritardo mentale non sindromico familiare è sostenuto da geni X-associati); la terza ipotesi, che è considerata la più attendibile, chiama in causa come fattore di danno l'esposizione, tutta maschile, al **testosterone**. Ecco dunque una prima (possibile) causa lesionale.

LE CAUSE LESIONALI DIMOSTRATE O POSSIBILI

Abbiamo visto che il sesso maschile è un fattore di fragilità e che l'esposizione al **testosterone** ne è la causa più probabile. Nell'animale da esperimento e nella bambina con sindrome adrogenitale, l'esposizione prenatale agli androgeni determina alcuni effetti comportamentali di tipo mascolino.

In ambito abbastanza vicino possiamo prendere in considerazione l'esposizione al **cortisolo**, ormone neurotrofico, sicuramente causa di danno neuronale se l'esposizione ad alti livelli è protratta nel tempo. In questo senso potrebbe giocare lo **stress materno**, del cui ruolo patogeno c'è qualche prova anche nei riguardi delle malformazioni neurali del periodo embrionale.

Si è già parlato della **malnutrizione** (o della **prematrità**, assimilando i due fattori di rischio) come di un modello di danno lesionale di lunga durata; si tratta certamente della più importante tra le cause note di danno al SNC in epoca fetale. Essa comporta un danno neuronale "sottile e pervasivo", modulato dalla sua gravità e durata, dall'epoca in cui si verifica, e probabilmente anche dalla predisposizione genetica.

Sembra di poter dire che la malnutrizione sia in grado di produrre sia un disturbo della proliferazione neuronale e della sinaptogenesi (ritardo mentale), sia un disturbo della migrazione (difetti maturativi specifici: SLI, DCD, LD, ADHD). Per questi ultimi il disturbo di migrazione resta la causa più accettata, e ciascuno dei danni che ne derivano, per loro natura puntiformi e fo-

cali, potrebbe poi essere reso pervasivo da un effetto a cascata. L'**ipoferritinemia** nella madre gestante sembra potersi associare al difetto di alcuni punti del QI finale, verosimilmente per la ridotta disponibilità di ferro per i processi enzimatici neuronali.

È possibile che anche un **difetto alimentare di acidi grassi polinsaturi a lunga catena, L-PUFA**, possa nuocere marginalmente allo sviluppo dell'encefalo tra la 24^a e la 39^a settimana, da quanto almeno si può dedurre dagli effetti dell'aggiunta di queste sostanze alla dieta del nato pretermine.

Il danno **anossico-ischemico** sembra avere un ruolo diverso (danno acuto, neuronocida) e più raro. La sua espressione più tipica è la leucomalacia periventricolare, con i suoi effetti clinici di paralisi cerebrale.

Alcol e fumo sono due modelli particolari di causa lesionale specifica. L'alcol ha una doppia specificità: quella della peculiarità materna (polimorfismo genetico per la alcol-deidrogenasi) e quella della peculiarità del tipo di danno, che si verifica sia sul piano morfologico (bassa statura, fisionomia) che sul piano neuropsichico (ritardo mentale moderato); probabilmente agisce come neurotossico specifico, non troppo diversamente da quello che fa nell'adulto. Il fumo ha una certa specificità di effetto (ADHD, disturbi del comportamento), probabilmente dovuti alla nicotina. Questa agisce, nel fumatore, sui sistemi dopaminergico e noradrenergico e sul nucleo accumbens, con effetto di aumento dell'attenzione e dell'efficienza. Sembra quanto meno probabile che il suo effetto sul SNC del feto possa essere specifico e mediato attraverso i recettori delle ammine biogene.

I metalli pesanti, tipicamente **piombo** e **mercurio**, sono stati e sono responsabili di danni, anche gravissimi, e di dimensioni endemo-epidemiche nelle popolazioni colpite, ma non sostanzialmente diversi (se non nella gravità e nella dose necessaria sufficiente per produrre la lesione) nel feto rispetto all'adulto. Egualmente dimostrato è l'effetto dei bifenili policlorinati e delle diossine, più in generale degli inquinanti derivati dalla plastica.

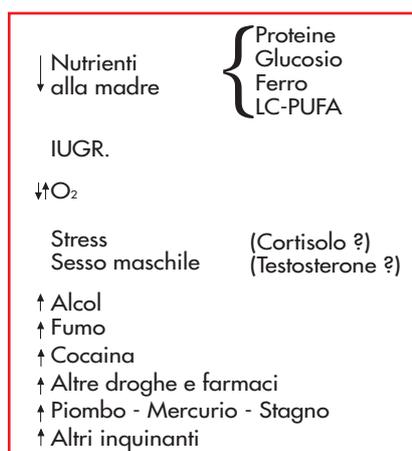


Tabella 1. Cause esogene dimostrate di danno neuropsichico fetale.

L'**infezione** ha un ruolo lesionale certo, altrettanto specifico, e sostanzialmente assai raro. Ma è possibile che abbia anche un ruolo meno specifico e meno diretto. Di fatto, è stato segnalato molto recentemente un riscontro significativamente elevato di positività per materiale genetico di origine virale (PCR) nei nati pretermine e in particolare in quelli con neurodanno. Le cause lesionali possibili o dimostrate sono riassunte nella *Tabella 1*.

CONCLUSIONI

Lo sviluppo dell'encefalo è un lento processo maturativo che continua dall'ottava settimana di età post-concezionale fino a dopo i 20 anni di età.

I processi costruttivi e di rifinitura hanno il massimo di intensità tra la 20^a e la 30^a settimana, e questo è il periodo in cui più facilmente un piccolo danno può produrre a cascata degli effetti neuro-psichici ben misurabili.

Generalmente parlando, i disturbi della migrazione neuronale sono probabilmente la causa di alcuni ben definiti disturbi settoriali dello sviluppo e dell'apprendimento, come i disturbi specifici del linguaggio, la dislessia, la sindrome da disattenzione e iperattività, un tempo e a buona ragione raggruppati nel capitolo del *Minimal Brain Damage*.

La prematurità, e il disturbo nutrizionale che ne consegue, rappresentano la causa più comune e il modello di-

Articolo speciale

MESSAGGI CHIAVE

□ L'encefalo, e specialmente la corteccia e il cervelletto vanno incontro a un processo di crescita e ristrutturazione, tra morte programmata, moltiplicazione e migrazione neuronale, sinaptogenesi, sviluppo neurogliale, mielinizzazione, che ha la massima rapidità tra la ventesima e la trentesima settimana, ma che si protrae per tutta la gravidanza e continua dopo la nascita. Il cosiddetto periodo fetale è un momento delicatissimo dello sviluppo neurologico, durante il quale ogni evento lesionale ha la massima probabilità di esercitare un danno permanente.

□ La nascita pretermine è inevitabilmente seguita da un tempo, più o meno protratto, di rallentamento della curva di crescita, che viene definito come malnutrizione post-natale. Questo rallentamento può comportare un decadimento nella curva dei centili della circonferenza cranica, che a sua volta è il più forte predittore di danno a distanza.

□ Questo danno si esprime, con elevata incidenza nel grande prematuro, con un QI di alcuni punti inferiore rispetto alla media dei coetanei (età corretta), con disturbi dell'apprendimento, in particolare nella sfera della matematica, e delle capacità di attenzione e di esecuzione di compiti.

□ Tutto questo si verifica, molto più spesso nel maschio che nella femmina, così come d'altronde accade, anche nel nato a termine, per tutti i disturbi maturativi minori, il disturbo dell'attenzione con iperattività (ADHD), i disturbi selettivi dell'apprendimento (LD), il disturbo di coordinazione motoria (MCD).

□ La malnutrizione post-natale si presenta dunque come un modello neuro-lesionale generalizzabile. Altre cause esogene dimostrate sono lo stress materno e l'esposizione al cortisolo, all'alcol, al fumo, agli inquinanti ambientali. La probabilità e la qualità del danno dipendono sia da fattori genetici predisponenti, oltre che, probabilmente, dalla esposizione (del maschio) al testosterone in utero. Semplificando, si può ipotizzare che la predisposizione genetica consista in una fragilità biologica dei neuroni, della glia, o delle numerose molecole coinvolte nel processo di maturazione nervosa.

□ È pensabile che un approccio più interventista, quali-quantitativamente sofisticato, nelle pratiche di nutrizione clinica post-natale possa migliorare il livello dei raggiungimenti neuro-psichici del grande prematuro.

dattico più appropriato per intendere questi fenomeni, che sono peraltro regolati anche da fattori genetici.

Bibliografia di riferimento

Genetica di ADHD e dislessia

- Decker SN, Vandenberg SG in Gray DB, Kavanagh JF. Biobehavioral measures of dyslexia. New York: Parkton MD, 1985:23-135.
- DeFries JC, Fulker DW, LaBuda MC. Evidence for a genetic aetiology in reading disabilities in twins. *Nature* 1987;329:537-9.
- DeFries JC, Johnson RC, Kuse AR, et al. Familial resemblance for specific cognitive abilities. *Behav Genet* 1979;9:23-43.
- Gillis JJ, Gilger JW, Pennington BF, DeFries JC. Attention deficit disorder in reading-disabled twins; evidence for a genetic etiology. *J Abnorm Child Psychol* 1992;20:303-15.
- Goodman R, Stevenson J. A twin study on hyperactivity. II. The etiological role of genes, family relationship, and perinatal adversity. *J Child Psychol Psychiatr* 1989;30:691-709.
- Levy F, Hay DA, McStephen M, Wood C, Waldman I. Attention-deficit hyperactivity disorder. A category or a continuum? Genetic analysis of a large-scale twin study. *J Amer Acad Child Adolesc Psychiatr* 1997;6:734-44.

Sviluppo normale del SNC

- Billiards SS, Haynes RL, Folkerth RD, et al. Development of microglia in cerebral white matter of human fetus and infant. *J Comp Neurol* 2006;497:199-208.
- Herlenius E, Lagercrantz H. Neurotransmitters and neuromodulators during early human development. *Early Hum Dev* 2001;65:21-37.
- Preissl H, Lavery CL, Eswaran H. Fetal magnetoencephalography; viewing the developing brain in utero. *Int Rev Neurobiol* 2005;68:1-23.

Alterazioni anatomico-patologiche legate a prematurità e difetti maturativi

- Inder TE, Warfield SK, Wang H, Huo PS, Volpe JJ. Abnormal cerebral structure is present at term in premature infants. *Pediatrics* 2005;115:286-94.
- Limperopoulos C, Soul JS, Gauvreau K, et al. Late gestational cerebellar growth is rapid and impeded by premature birth. *Pediatrics* 2005;115:688-95.
- Mewes AU, Huppi PS, Als H, et al. Regional brain development in serial magnetic resonance imaging of low-risk preterm infants. *Pediatrics* 2006;118:23-33.

Malnutrizione prenatale e prematurità

- Brandt A, Sticker EL, Lentze MJ. Catch-up growth of head circumference of very low birth weight, small for gestational age pre-

term infants, and mental development to adulthood. *J Pediatr* 2003;142:463-8.

- Clark RH, Thomas P, Peabody J. Extrauterine growth restriction remains a serious problem in prematurely born neonates. *Pediatrics* 2003;111:986-90.
- Cooke RW, Foulder-Hughes L. Growth impairment in the very preterm and cognitive and motor performances at 7 years. *Arch Dis Child* 2003;88:462-7.
- Elgen I, Sommerfelt K. Low birth weight children: copying in school? *Acta Paediatr* 2002;91:389-45.
- Embleton NE, Pang N, Cooke RJ. Postnatal malnutrition and growth retardation: an inevitable consequence of current recommendations in preterm infants? *Pediatrics* 2001;107:270-3.
- Geva R, Eshel R, Leitner Y, Valevski AF, Harl S. Neuropsychological outcome of children with intrauterine growth restriction: a 9-year prospective study. *Pediatrics* 2006;118:91-6.
- Hack M, Breslau N, Aram D, et al. The effect of very low birth weight and social risk on neurocognitive abilities at school age. *J Dev Behav Ped* 1992;13:412-20.
- Hack M, Weissman B, Borawski-Clark E. Catch-up growth during childhood among very low-birth weight children. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1996;150:1122-9.
- Kulseng S, Jennekens-Schinkel A, Naess P, et al. Very-low-birthweight and at term small-for-gestational-age: attention revisited. *Acta Paediatr* 2006;95:224-30.
- Latal-Hajnal B, von Siebenthal K, Kovari H, et al. Postnatal growth in VLBW infants: significant association with neurodevelopmental outcome. *J Pediatr* 2003;143:145-6.
- Marlow N, Wolke D, Bracewell MA, et al. Neurologic and developmental disability at six years of age after extremely preterm birth. *N Engl J Med* 2005;352:9-19.
- Peterson J, Taylor HG, Minich N, et al. Subnormal head circumference in very low birth children: neonatal correlates and school-age consequences. *Early Hum Dev* 2006;82:325-34.
- Ronalds GA, De Stavola BL, Leon DA. The cognitive cost of being a twin: evidence from comparison with families in the Aberdeen children of the 1950s cohort study. *BMJ* 2005;331:1306.
- Wolf MJ, Koldewijn K, Beelen A, Smit B, Hedlund R, de Groot JJ. Neurobehavioral and developmental profile of very low birthweight preterm infants in early infancy. *Acta Paediatr* 2002;91:930-8.

Altre cause di danno prenatale

- Austin MP, Leader LR, Reilly N. Prenatal stress, the hypothalamic-pituitary-adrenal axis, and fetal and infant neurobehaviour. *Early Hum Dev* 2005;81:667-78.
- Chiriboga CA. Fetal effects. *Neurol Clin* 1993;11:707-28.
- Clandinin MT, Van Aerde JE, Merkel KL, et al. Growth and development of preterm infants fed infant formulas containing docosahexaenoic acid and arachidonic acid. *J Pediatr* 2005;146:461-8.
- Crawford MA, Costeloe K, Ghebremeskel K, Phylactos A, Skirvin L, Stacey F. Are deficits of arachidonic and docosahexaenoic acids responsible for the neural and vascular complications of preterm babies? *Am J Clin Nutr* 1997;66:1032S-1041S.
- Gibson CS, MacLennan AH, Goldwater PN, et al. Neurotropic viruses and cerebral palsy:

Il danno cerebrale minimo, ovvero il disturbo maturativo dell'encefalo

population-based case-control study. *BMJ* 2006;332:76-80.

- Helland B, Smith L, Saarem K, Saugstad OD, Drevon CA. Maternal supplementation with very-long-chain n-3 fatty acid during pregnancy and lactation augments children's IQ at 4 years of age. *Pediatrics* 2003;111:e39-44.
- Huisman M, Koopman-Esseboom C, Fidler V, et al. Perinatal exposure to polychlorinated biphenyls and dioxins and its effect on neonatal neurological development. *Early Hum Dev* 1995;41(2):111-27.
- Laplante DP, Barr RG, Brunet A, et al. Stress during pregnancy affects general intellectual and language functioning in human toddlers. *Pediatr Res* 2004;56:400-10.
- Myers GJ, Marsh DO, Davidson PW, et al. Main neurodevelopmental study of Seychel-

lois children following in utero exposure to methylmercury from a maternal fish diet: outcome at six months. *Neurotoxicology* 1995; 16:653-64.

- Potter SM, Zelazo PR, Stack DM, Papageorgiou AN. Adverse effects of fetal cocaine exposure on neonatal auditory information processing. *Pediatrics* 2000;105:E40.
- Rees S, Inder T. Fetal and neonatal origins of altered brain development. *Early Hum Dev* 2005;81:753-61.
- Sakamoto M, Kubota M, Liu XJ, Murata K, Nakai K, Satoh H. Maternal and fetal mercury and n-3 polyunsaturated fatty acids as a risk and benefit of fish consumption to fetus. *Environ Sci Technol* 2004;15:3860-3.
- Siddappa AM, Georgieff MK, Wewerka S, Worwa C, Nelson CA, Deregnier RA. Iron de-

ficiency alters auditory recognition memory in newborn infants of diabetic mothers. *Pediatr Res* 2004;55:1034-41.

- Slotkin TA. Fetal nicotine or cocaine exposure: which one is worse? *J Pharmacol Exp Ther* 1998;285:931-45.
- Tamura T, Goldenberg RL, Hou J, et al. Cord serum ferritin concentration and mental and psychomotor development of children at five years of age. *J Pediatr* 2002;140:165-70.
- Wadhwa PD, Sandman CA, Garite TJ. The neurobiology of stress in human pregnancy: implications for prematurity and development of the fetal central nervous system. *Prog Brain Res* 2001;133:131-42.



LE GIORNATE DI MEDICO E BAMBINO

Reggio Calabria, 12-13-14 aprile 2007 - Palazzo del Consiglio Regionale



Giovedì 12 aprile

L'infermiere pediatrico e l'assistenza al bambino difficile: esperienze a confronto

- 14.30 - 19.00 **Corso teorico/pratico per operatori sanitari non medici di area pediatrica. Assistenza integrata al bambino: dalla nutrizione "difficile" alla cura e alla prevenzione del dolore**
- Alimentazione enterale
 - PEG
 - La gestione del dolore nel bambino ricoverato e sottoposto a procedure diagnostico-terapeutiche invasive
 - Alimentare un bambino con handicap neurologico
 - La scheda unica di terapia
 - Valutazione della soddisfazione del paziente

Venerdì 13 aprile

Le Giornate di Medico e Bambino

- 8.45 **Tre casi giovani**
(tre esperienze di giovani specializzandi)
- 9.30 - 10.30 **Problemi correnti**
Le figure da stamparsi nel cervello.
Ovvero 10 immagini per 10 messaggi in:
- Endocrinologia (G. Tonini)
 - Nefrologia (F. Emma)
 - Neonatologia (S. Demarini)
- 10.30 - 11.15 **Aggiornamento (con discussione)**
• Asma 2007: una, nessuna, centomila (G. Longo)
- 11.15 - 11.45 **Spremuta e ...marzapane**
- 11.45 - 12.15 **La Pagina Gialla**
Ultime notizie... (a cura di A. Ventura)
- 12.15 - 12.50 **L'articolo dell'anno letto dall'autore:**
EPILESSIA oggi (R. Guerrini)
- 12.50 **L'Editoriale di Giorgio Tamburlini**
- 13.20 - 14.45 **Arancini e altre delizie (con molto peperoncino)**
- 14.45 - 15.15 **Altre tre presentazioni giovani**
(tre esperienze di giovani specializzandi)

- 15.15 - 16.15 **La Gazzetta del SUD**
(sei storie presentate da sei pediatri in una ora)

- 16.30 - 17.00 **L'Editoriale di Federico Marchetti**

- 17.00 - 17.30 **Bevande calde e fredde**

- 17.30 - 19.00 **Tavola Rotonda**

I trapianti d'organo (fegato, rene e polmone) visti dagli specialisti, visti dal centro trapianti e... (prima ancora) visti da chi è malato
Moderata F. Marchetti
Partecipano: G. Maggiore, G. Magazzù, F. Emma, M. Spada

Sabato 14 aprile

- 8.45 - 9.15 **Altre tre presentazioni giovani**
(tre esperienze di giovani specializzandi)

- 9.15 - 9.45 **Problemi correnti**
Reflusso gastroesofageo: veri e falsi problemi tra "tubi e tubisti"
(G. Magazzù)

- 9.45 - 10.45 **FOCUS (I)**
L'orecchio visto dal:
- genetista (P. Gasparini)
 - otorino (D. Grasso)
 - pediatra (S. Conti Nibali)

- 10.45 - 11.15 **Cremolata di fragole**

- 11.15 - 12.15 **FOCUS (II)**
Macchie ed "escrescenze" sulla pelle viste dal:
- genetista (P. Gasparini)
 - dermatologo (F. Mazzotta)
 - chirurgo (J. Schleef)

- 12.15 - 12.45 **Letture**
Assistenza "globale" al cerebroleso: cosa è cambiato negli ultimi 10 anni e cosa dovremmo sapere (A. Tedeschi)

- 12.45 **Premiazioni per le migliori presentazioni giovani**
e gran finale con l'Editoriale del prof. Panizon

- 13.30 **Verifica di apprendimento (Test ECM)**

PER QUESTO CONGRESSO SARANNO RICHIESTI I CREDITI FORMATIVI (ECM)

SEGRETERIA SCIENTIFICA

Antonino Tedeschi, Giorgio Longo, Federico Marchetti, Franco Panizon, Giorgio Tamburlini, Alessandro Ventura



SEGRETERIA ORGANIZZATIVA Quickline Traduzioni & Congressi
via S. Caterina da Siena 3 - 34122 TRIESTE - Tel. 040 773737-
040 363586 - Fax 040 760659; e-mail: giornatemb@quickline.it
Iscrizioni on line: <http://www.quickline.it>