

Che cosa succede nella testa dell'adolescente (maschio e femmina)

FRANCO PANIZON

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

Questa rassegna, sprovvista forse di utilità pratica, pretende di fornire un'idea della continuità dello sviluppo anatomico-funzionale dell'encefalo dalla nascita fino al suo completamento; delle modificazioni strutturali post-adolescenziali che corrispondono al passaggio a una età "veramente" adulta; degli effetti differenziati degli ormoni attivi sull'encefalo nei due sessi e delle differenze che ne conseguono. Questo tentativo di sintesi va letto, da chi lo leggerà, senza fretta.

Il titolo di questo contributo compilativo, questo interrogativo, costringe essenzialmente, noi organicisti-riduzionisti, a cercare di raccogliere quello che si sa sulle modificazioni strutturali, e naturalmente anche funzionali, che si verificano tra il grigio e il bianco dell'encefalo durante il passaggio attraverso questa età bellissima e "ingrata".

Ma ci serve veramente?

Leibnitz ha immaginato, nella sua *Monadologie*, un esperimento mentale fulminante e indimenticabile, per la sua straordinaria verità/verosimiglianza, che narra più o meno così: se noi fossimo ridotti alle dimensioni di un insetto piccolissimo e se ci fosse concesso di entrare negli ingranaggi del cervello, così come un visitatore che entrasse in un gigantesco mulino, pieno di leve, di pulegge e di ruote dentate, per quanto possiamo osservare ed esaminare il funzionamento di questo gigantesco macchinario, non potremmo mai trovarvi nemmeno l'ombra di un pensiero, di un desiderio, di una sensazione.

Così accade a noi, in qualche modo ingannati dalla sirena delle neuroscienze e delle neuroimmagini, che

WHAT HAPPENS IN THE ADOLESCENTS' MIND (MALE AND FEMALE)

(Medico e Bambino 2009;28:95-104)

Key words

Adolescence, Development, Brain anatomy, Hormones

Summary

As for the brain development adolescence is not a final phase. The brain anatomico-functional development significantly continues from the end of adolescence to 22-23 years of age. It encompasses the main brain organic and functional modifications from birth to 22 years: the weight increase, almost completed at 5-6 years, the cognitive development, almost completed at 12-13 years; the development of synaptogenesis and pruning, with a total final balance of global halving; the functional modifications of the white matter, different in males and females, the modifications of the relation between white and grey matters, continually increasing, still lively after adolescence but at this age limited to two structures essential for the quality of the mind: the striatum and the prefrontal dorsal-lateral area; the increase in the dopaminergic activity during adolescence, often accompanied by a low serotonergic activity, associated with adolescence depression; the role played during adolescence and later by hormones, cortisol, testosterone, estrogen, prolactin and oxytocin; finally, the main anatomic differences between female and male brains.

per il fatto di riuscire, oggi, a "vedere" il pensiero, il sentimento, il desiderio, accendere l'amigdala, o la corteccia orbito-frontale o il giro cingolato, ci illudiamo di capire quello che nemmeno il padrone del cervello all'interno del quale queste luci si aggirano riesce realmente a capire.

L'Autore della compilazione non in-

tende nascondere di avere anche egli vissuto, e ancora in parte da vivere, questa illusione "culturale", ma desidera aggiungere che da questa illusione bisogna affrancarsi, e che, senza rinnegare quanto ci hanno fatto toccare con mano i neuroscienziati, cioè che la macchina del cervello macina effettivamente e concretamente, e mate-

rialmente, pensieri, sentimenti, sensazioni (tutte cose che però, confusamente, già sapevamo), per capire di più dobbiamo rifarci prima di tutto a conoscenze più tradizionali che vengono dall'osservazione, dai comportamenti, dalla epidemiologia, dalle auto-dichiarazioni. È da lì che proveremo a cominciare: dai fatti, dai comportamenti, tenendo in mente i correlati neuro-funzionali di quel periodo¹².

EPIDEMIOLOGIA DEL MALESSERE DELL'ADOLESCENZA

L'adolescenza è considerata un periodo di passaggio. Questa definizione potrebbe adattarsi a tutta la vita, e anche a qualunque periodo della vita, comprese le diverse fasi della vecchiaia. Ma per l'adolescenza questo è certamente un po' più vero, se non altro perché nel giro di un paio d'anni il corpo dell'adolescente cambia radicalmente, da bambino/bambina a uomo/donna; e il suo comportamento, anche e certamente, cambia in maniera vistosa, e a volte, per lo stesso protagonista, drammatica.

Rispetto alle età precedenti, aumenta la mortalità, per un raddoppio degli incidenti e dei suicidi; compare la depressione (prima nel maschio, poi nella femmina); compaiono i disturbi del comportamento alimentare, in modo particolare l'anoressia (praticamente solo nella femmina); si accentuano i disturbi del sonno; esplose, se deve esplodere, la schizofrenia. Esplodono anche il disturbo della condotta, la fuga, il comportamento antisociale, la delinquenza, la dipendenza, dal fumo, dal sesso, dall'alcol, dalla droga³⁻¹¹.

Al di là di queste deviazioni, che sconfinano nella patologia, perché portano a situazioni di disastro, anche estremo, ma che riguardano un numero limitato -ma non tanto- di persone, l'adolescente presenta alcune caratteristiche comportamentali che hanno il comune denominatore di essere "di gruppo": la sfida all'autorità, la sfida al futuro, la ricerca del rischio, il comportamento "ribelle" (nella parola, nel vestito, nei capelli, nella pelle tatuata o martoriata dai *piercing*); e ancora, qua-

si paradossalmente, l'iper-conformismo, l'iper-appartenenza, in veste politica (*skinhead*), religiosa (talebani, *pasdaran*, papa-boys), sportiva (ultras), patriottica (eroi, kamikaze)^{12,13}.

Infine, per un numero più piccolo di soggetti, l'adolescenza è il momento d'esordio di una malattia neurologica "organica", che in un modo o nell'altro, sotto la spinta della genetica e/o dell'epigenetica, esplose: innanzitutto, come abbiamo detto, la schizofrenia, ma anche alcune specifiche epilessie familiari, la sclerosi multipla, e altre patologie degenerative¹⁴.

Dunque, qualcosa deve pur succedere, di particolare, in quel momento e in quei cervelli. È questo che, attraverso le tecniche di *imaging* funzionale dell'encefalo, possiamo cercare di comprendere meglio.

LA CONTINUITÀ DELLO SVILUPPO COGNITIVO

Contro questa discontinuità epidemiologica emotiva e comportamentale, ma anche psicopatologica, sta una sostanziale continuità oggettiva dello sviluppo cognitivo.

Uno studio semilongitudinale molto recente e molto esteso, su 385 bambini e adolescenti, seguiti ciascuno per un periodo di 4 anni, ha mostrato che, indipendentemente dal sesso, e in larga misura anche dallo stato sociale, i bambini fanno il loro principale balzo nelle acquisizioni cognitive e motorie tra i 6 e i 10 anni, e poi, un po' più lentamente, si avvicinano alle capacità dell'adulto e quasi le raggiungono entro l'età di 11-12 anni, dunque all'inizio della pubertà¹⁵.

Un aspetto considerato sorprendente dai ricercatori che hanno condotto questo studio è la sostanziale assenza di un secondo balzo cognitivo durante l'adolescenza.

In effetti, tutto questo non contrasta poi troppo con le descrizioni classiche di Piaget e di Kohlberg che collocano entrambi tra i 10 e i 12 anni, cioè in epoca pre-puberale, il passaggio critico della mente: rispettivamente dal pensiero pre-logico al pensiero logico-deduttivo e dalla morale convenzionale alla mo-

rale post-convenzionale. Lo stesso studio a cui abbiamo appena fatto riferimento stenta a confermare l'esistenza di differenze di genere nelle abilità spaziali, linguistiche e matematiche che sono tradizionalmente accettate.

Vedremo che i dati sulla maturazione "organica" dell'encefalo, grigio e bianco, non sono in sostanziale disaccordo con queste osservazioni. Semmai, parlano in favore di una maturazione molto lenta, ma anche continua, che procede molto al di là dei limiti dell'adolescenza, che è difficile dunque considerare, sotto quel punto di vista, come età di passaggio, o età critica.

Questa constatazione potrebbe essere il primo passo per accettare l'idea, contro corrente, che la maggior parte delle difficoltà che incontra l'adolescente siano piuttosto il frutto di spinte e ostacoli sociali che di eventi critici di ordine neuro-biologico, o meglio che dipendano da uno squilibrio tra il duro confronto con la vita e una struttura mentale che è ancora incompletamente matura, più debole di quanto non lo sia la struttura corporea.

Più banalmente potremmo dire che ci sono differenze, e fragilità, e sentimenti difficili da descrivere e da definire prima ancora che da misurare; che il cervello e la mente dell'uomo sono, grazie a Dio, qualcosa di molto complesso; che tutto quello che ci succede è frutto, cinquanta contro cinquanta, della genetica e dell'ambiente, di come siamo fatti e di cosa ci accade; che questo ci rende diversi l'uno dall'altro, e diversi da noi stessi nei diversi momenti della nostra storia personale, e assai difficilmente separabili in categorie o collocabili in curve di percentili.

LO SVILUPPO DEL RAPPORTO GRIGIO/BIANCO, PRIMA, DURANTE E DOPO L'ADOLESCENZA

I lavori principali sui dati quali-quantitativi dello sviluppo del sistema nervoso centrale dalla nascita alla fine dell'adolescenza rilevano in realtà uno sviluppo continuo, anche se non di eguale velocità nelle diverse aree, almeno dai 6 anni in poi. Da questa età all'età adul-

ta, l'aumento delle dimensioni della testa è minimo, e per la parte maggiore dovuto all'ispessimento della teca.

Lo sviluppo globale del volume dell'encefalo, dopo una rapida crescita nei primi anni di vita, rallenta tra i 4 e i 10 anni e raggiunge i valori dell'adulto, più o meno, tra i 12 e i 14 anni¹⁶⁻¹⁹.

Fino a questa età crescono contemporaneamente entrambe le componenti dell'encefalo. L'aumento progressivo del bianco corticale indica un aumento della mielinizzazione, quindi della qualità, della selettività e della rapidità delle connessioni inter-neuronali. L'aumento più discreto del grigio è legato a un progressivo aumento delle dimensioni del corpo cellulare, all'allungamento degli assoni e dei dendriti, fenomeni che si protraggono per tutta l'età dello sviluppo e verosimilmente si accompagnano a fenomeni di neo-sinaptogenesi, quantitativamente bilanciati, criticamente, da fenomeni di *pruning*, cioè di potatura, che corrispondono in realtà a un progresso della qualità del pensiero, sostenuto da un riordino e da una (relativa) semplificazione di quella che si potrebbe chiamare la rete comunicativa (stradale) inter-neuronale^{20,21} (Figura 1).

Dalla pubertà in poi, il cervello non aumenta più di volume e le differenze anatomiche che si possono misurare sono essenzialmente di tipo qualitativo, per una continua progressiva crescita della sostanza bianca, cioè della mielinizzazione, crescita che continua fino al raggiungimento dell'età adulta, cioè ai 20-22 anni, con una velocità maggiore nel maschio che nella femmina.

A questa crescita, da questa età in poi, fa riscontro un calo non solo relativo, ma anche assoluto, del volume della sostanza grigia, che è da attribuire in parte a una morte neuronale programmata, in parte alla potatura delle sinapsi che vengono selezionate (e dunque rese, nel contesto, più efficienti), premiando le vie di comunicazioni più usate ed eliminando quelle inefficienti, i "rami secchi" della "rete stradale".

In sintesi, possiamo dire che lo sviluppo dell'encefalo è legato, in epoca

prepuberale, a un aumento quantitativo e continuo delle connessioni inter-neuronali, prevalente in alcune aree, legato a un iniziale incremento della sinaptogenesi, ma specialmente della mielinizzazione (e dunque della velocità e della selettività della trasmissione dello stimolo), mentre le dimensioni dei neuroni cessano di crescere, e qualche neurone comincia a morire.

Questo duplice fenomeno, di relativa, e poi assoluta, diminuzione del grigio e di crescita del bianco, non interessa però l'intera corteccia in maniera sincrona: ha un inizio un po' più precoce, puberale, nelle aree parietali (anticipato di un anno nella femmina) e appena un po' più tardivo, post-puberale, in quelle frontali (egualmente anticipato nella femmina), nettamente più tardivo, post-puberale (sincrono tra i due generi), nelle aree temporali (Figura 2).

L'aumento della mielinizzazione nelle aree parietali costituisce dunque la

caratteristica morfologica più netta del passaggio tra il cervello del bambino e quello dell'adolescente (perfezionamento delle capacità di interpretazione dell'esperienza, e della comprensione di se stessi e del mondo); la maturazione nella corteccia frontale (migliore controllo dei compiti esecutivi) viene subito dopo; la maturazione delle strutture del lobo temporale (elaborazione dell'autocoscienza, alla interpretazione dei sentimenti, allo sviluppo del linguaggio) è ancora più tardiva.

Nelle aree occipitali la ri-organizzazione post-puberale appare quasi paradossale, non bene spiegabile, con un aumento assoluto del grigio nel maschio, a inizio post-puberale, e con una divergente, sincronica, diminuzione del grigio nella femmina.

Tre aree di sostanza bianca che mostrano sostanziali cambiamenti di spessore in età adolescenziale sono il corpo calloso, il fascio arcuato che connette l'area di Wernicke con quella di Broca,

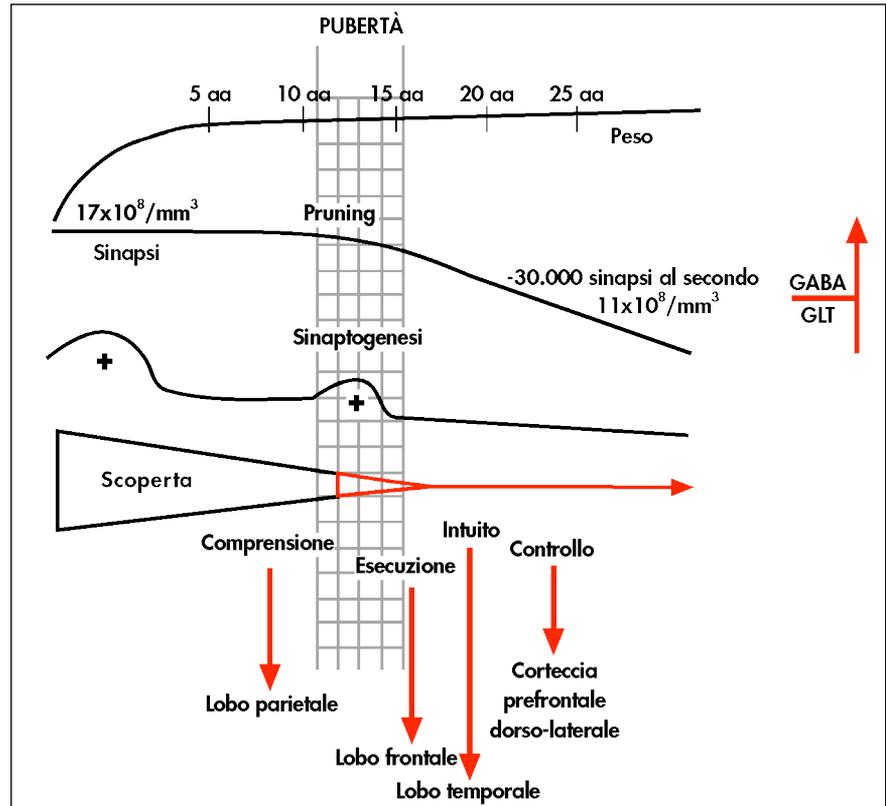


Figura 1. Modificazioni del peso dell'encefalo, del numero delle sinapsi, del rapporto tra recettori GABA-ergici e glutammato-ergici, e delle principali caratteristiche cognitive-comportamentali, in funzione dell'età.

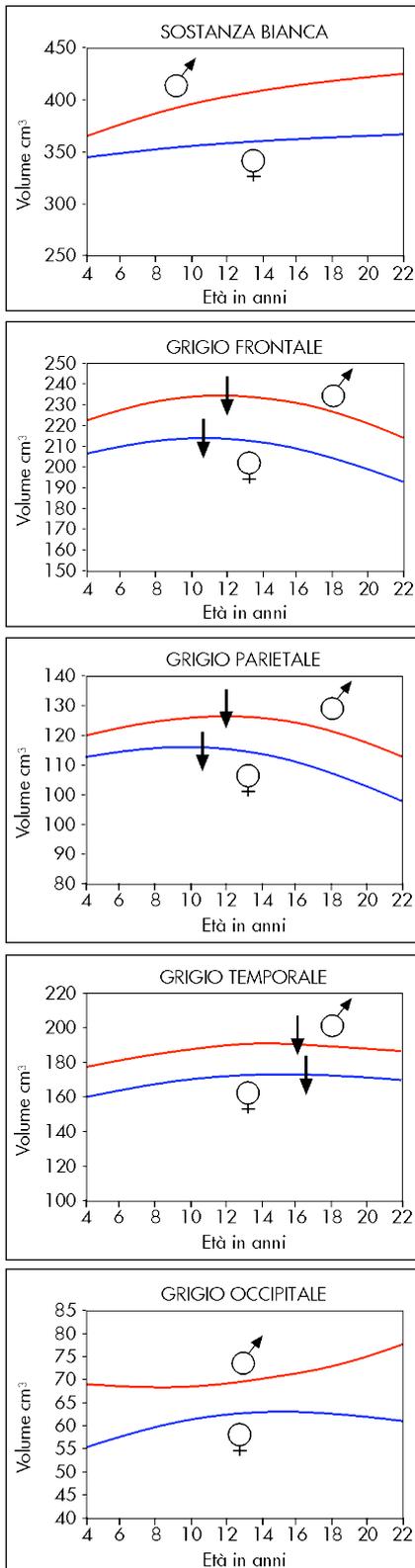


Figura 2. Modificazioni della quantità assoluta delle componenti rispettivamente bianca e grigia della corteccia, dai 4 ai 22 anni.

e i fasci che connettono l'ippocampo alla corteccia frontale¹⁹.

La funzione di queste strutture è ben nota. Il corpo calloso, che connette i due emisferi e consente la collaborazione e lo scambio di informazioni tra strutture diversamente specializzate, cresce linearmente, fino alla fine dell'adolescenza, di 1,3% all'anno: in assoluto, dunque, la sua crescita è maggiore in adolescenza rispetto a quella di tutte le altre strutture.

Lo sviluppo del fascicolo arcuato ha verosimilmente a che fare con lo sviluppo delle competenze linguistiche.

Lo sviluppo delle connessioni ippocampo-prefrontali e striato-prefrontali è verosimilmente correlato al raggiungimento di una migliore efficienza della memoria di lavoro.

In adolescenza si assiste anche a un aumento delle dimensioni di due strutture "grigie": l'amigdala e l'ippocampo. Entrambe possono essere considerate centraline della memoria: della memoria emotiva e assolutamente implicita l'amigdala; della memoria cognitiva, in buona misura esplicita, l'ippocampo. L'amigdala cresce di più nel maschio, l'ippocampo nella femmina²¹.

Anche il cervelletto, prima e durante la pubertà, cresce più rapidamente nel maschio che nella femmina: ma delle funzioni del cervelletto sappiamo abbastanza poco. Certo, sappiamo che non è implicato soltanto nella coordinazione dei movimenti, ma anche nelle funzioni cognitive e affettive; sappiamo anche che le sue efferenze sono rigorosamente GABA-ergiche, inibitorie.

In sintesi: il cervello dell'adolescente segue, nel suo sviluppo, una curva relativamente lenta e omogenea: all'inizio della pubertà ha già raggiunto le dimensioni dell'adulto e dalla fine della pubertà in poi va incontro a una progressiva riduzione della sostanza grigia, mentre la bianca continua ad aumentare. La sinaptogenesi è attiva fino alla fine della pubertà, ma solo nei lobi frontali. La potatura sinaptica che la segue costituisce un riordino e una "razionalizzazione" delle connessioni.

Le strutture che aumentano per ultime di volume al momento della pubertà sono il corpo calloso e l'ippocampo, che crescono specialmente nella femmina, e l'amigdala e il cervelletto, che si sviluppano di più nel maschio.

LE DISCONTINUITÀ TRA IL CERVELLO DELL'ADOLESCENTE E QUELLO DELL'ADULTO

Forse la cosa più importante e più nuova tra quelle sin qui riferite è il riconoscere che esiste una "coda" del processo maturativo, che si mantiene per un tempo assai protratto dopo la conclusione (apparente) dell'adolescenza, e che riguarda alcune aree del grigio corticale e sottocorticale. Questo processo maturativo eccede largamente i limiti di quella che è considerata l'età adolescenziale, concludendosi non prima dei 22 anni, e segnando così una netta differenza tra il cervello dell'adolescente e quello del giovane adulto²²⁻²⁴.

Se vogliamo usare questa constatazione per datare (nella vita di ciascuno) l'evoluzione qualitativa delle funzioni cerebrali superiori, dobbiamo dunque operare questo ri-allineamento.

Prima (inizio della pubertà) crescono le competenze cognitive; poi, ancora durante la pubertà, quelle esecutive; ancora dopo, nel periodo immediatamente post-puberale, quelle sociali e intuitive; e, infine, in epoca francamente post-adolescenziale, quelle decisionali.

Le aree corticali più marcatamente interessate appartengono alla corteccia pre-frontale, localizzate prevalentemente nell'area dorso-laterale (*Dorso Lateral Pre Frontal Cortex* o DLPFC) e, meno, nel giro superiore temporale (*Figura 3*).

In termini funzionali, questo sviluppo maturativo va letto come una crescita delle funzioni inibitorie, di controllo e di memoria/lavoro attribuite alla DLPFC, alle quali, in ultima analisi,

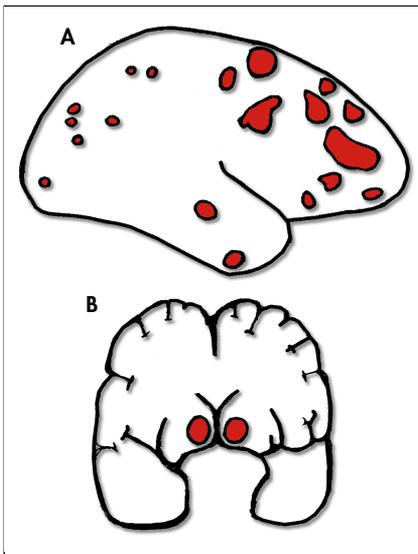


Figura 3. Sono indicate (in rosso) le aree grigie a maturazione post-adolescenziale, tra i 18 e i 22-24 anni: si tratta prevalentemente delle aree prefrontali (DLPFC) per quanto riguarda la corteccia (A) e dello striato, per quanto riguarda il grigio sottocorticale (B).

va riferita la capacità decisionale volontaria propria dell'uomo, e, assieme, un miglioramento delle funzioni cognitive, localizzate nel giro superiore temporale, coinvolto nella integrazione della memoria e delle informazioni audiovisive e di riconoscimento dell'oggetto.

A quest'epoca, invece, la corteccia orbito-frontale (OFC), coinvolta, assieme all'amigdala, nella risposta emozionale-intuitiva agli eventi del mondo esterno, ha già pressoché completato la sua maturazione strutturale.

Le aree sottocorticali (striatali) che si modificano in epoca post-adolescenziale riguardano specialmente il nucleo caudato e il putamen, e sono più difficili da interpretare, probabilmente essendo legate a un mix di mielinizzazione, di fenomeni regressivi e di deposito di ferro.

Le modificazioni striatali sono comunque da considerare ragionevolmente connesse a quelle pre-frontali cronologicamente concomitanti: il sistema fronto-striatale è infatti coinvolto globalmente nelle funzioni cognitive dell'apprendimento e nelle funzioni operative dell'attenzione, dell'azione e della inibizione dell'azione.

Tutto questo ci porta alla conclusione, in accordo col comune sentire, che l'età dell'adolescenza è un'età immatura sotto il profilo comportamentale, con una personalità ancora in cerca di definizione, insufficientemente auto-controllata, e con una macchina cognitiva la cui potenzialità sarà ancora perfezionata in età adulta, ma molto più in funzione dell'esperienza e dell'accumulo delle conoscenze che della maturazione strutturale, già ormai completata.

Ipersemplicando, e partendo dal concetto che gli atti autenticamente volontari sono frutto dell'inibizione, e/o che l'intelligenza (o la ragione) è espressione di una inibizione delle spinte istintuali, si potrebbe dire che dalla pubertà in poi, nell'adolescenza e per tutta la vita, aumenta la capacità di autocontrollo, e, forse, di intelligenza pratica.

Inversamente, potremmo dire che l'adolescenza è caratterizzata da un ancora basso livello di autocontrollo e, forse, compensatoriamente, da una maggiore intelligenza emotiva, legata allo sviluppo relativamente precoce delle aree della corteccia pre-frontale ventro-orbitaria e della corteccia limbica. In effetti, que-

st'ultima affermazione è confermata dai fatti: i giovani risolvono meglio dei vecchi i problemi intuitivi^{24,25}.

LE MODIFICAZIONI QUALITATIVE DELLE FIBRE BIANCHE

Un rilievo di natura del tutto diversa, e assai meno facilmente interpretabile, riguarda la maturazione funzionale delle fibre mieliniche, che si esprime attraverso due parametri: l'anisotropia frazionale, FA (funzionalità e organizzazione delle fibre) e la diffusività media, MD (densità delle fibre). Entrambe le funzioni aumentano con l'età e con la qualità della mielinizzazione²⁶.

Ma la FA aumenta più nettamente nel maschio nella sostanza bianca delle aree associative frontali e parietali e quasi esclusivamente nell'emisfero di sinistra, mentre nella femmina aumenta più nettamente a livello dello splenio del corpo calloso e, per quel che riguarda gli emisferi, in quello di destra.

La MD, nel maschio, aumenta con l'età nella sostanza bianca frontale dell'emisfero destro; nella femmina, sempre nell'emisfero destro, aumenta piuttosto nelle regioni occipito-parietali, quelle in cui, come abbiamo visto, anche il rapporto grigio/bianco è netta-

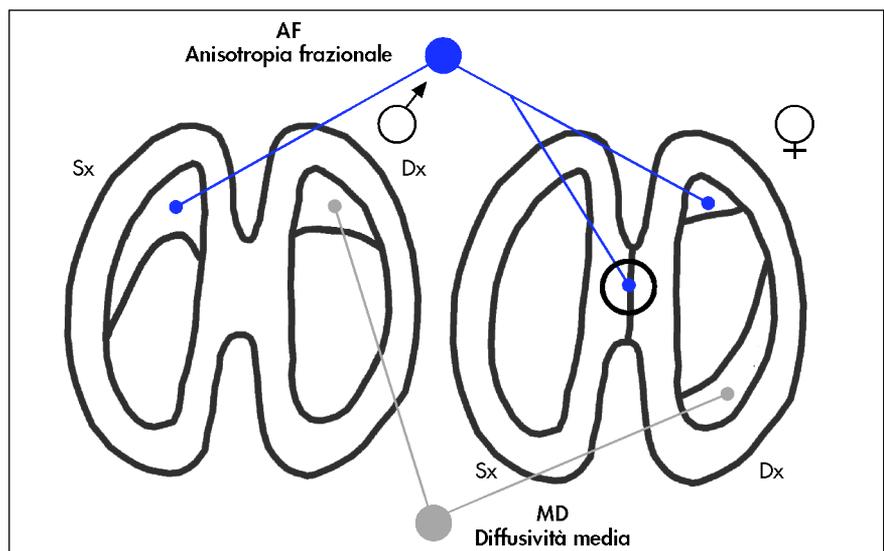


Figura 4. Maturazione funzionale delle fibre mieliniche, valutata attraverso due parametri: a) l'anisotropia frazionale (FA), che nel maschio riguarda quasi esclusivamente l'emisfero di sinistra, e nella femmina il corpo calloso e l'emisfero di destra; b) la diffusività media (MD), che aumenta nell'emisfero destro sia nel maschio (anteriormente) che nella femmina (posteriormente).

mente inferiore rispetto al maschio (Figura 4).

Anche queste modificazioni differenziate si adattano, se vogliamo, all'interpretazione tradizionale di un cervello più asimmetrico (sinistro) nel maschio, più specializzato; più simmetrico (destra), meno specializzato, più globalizzante, nella femmina. Ma su questi punti scabrosi è meglio non insistere.

RECCETTORI, NEUROTRASMETTITORI, ORMONI

Sinapsi

La potatura delle sinapsi (*pruning*) che inizia, dopo una prima fase di sinaptogenesi, a partire dai 4-5 anni, e continua fino alla fine dell'adolescenza, in maniera discontinua (all'inizio della pubertà si registra una nuova fase di vivace sinaptogenesi), comportando alla fine un quasi dimezzamento (da $17 \times 10^8 / \text{mm}^3$ a $11 \times 10^8 / \text{mm}^3$)²⁷.

Il numero dei recettori GABA-ergici, inibitori, rimane però sostanzialmente stabile, sicché si può dire che il *pruning* agisce prevalentemente ridimensionando le sinapsi eccitatore²⁸.

Neuro-trasmittitori

Un'altra modificazione si verifica a carico dei *neuro-trasmittitori* e particolarmente dei sottosistemi neuronali che producono le ammine biogeniche (catecolamine e serotonina), definite anche *neuro-modulatori*²⁹⁻³³. Gli assoni di questi sottosistemi, partendo da gruppi di neuroni collocati in posizione relativamente caudale (nuclei del *rafe*, *locus coeruleus*, *substantia nigra*) irradiano, in direzione craniale, in tutta la corteccia, influenzando variamente il tono generale del SNC, e influenzando sull'umore e sulle pulsioni elementari.

In termini molto generali possiamo dire che l'adolescenza è caratterizzata da una relativamente alta *attività dopaminergica* (ricerca!) nella corteccia frontale e da bassi livelli nel nucleo *accumbens* e nel grigio peri-acqueduttale (ricompensa, insoddisfazione). L'*attività serotoninergica* è invece tendenzialmente più bassa rispetto all'adulto.

Questo si può leggere come espressione di un maggior bisogno di ricerca e di un complementare difetto della capacità di soddisfazione (dopamina alta), dunque maggiore fragilità di fronte alla tentazione, accompagnata da una minore cautela, minore autostima, maggiore ansia (serotonina bassa).

Accentuazioni e/o peculiarità di questi equilibri/disequilibri si possono trovare associate a particolari comportamenti.

Così, per esempio, il pensiero suicida si associa, oltre che a una specifica ereditarietà, e a condizioni ambientali di stress e/o di imitazione, a un basso livello del metabolita della serotonina, l'acido 5-idrossi-indolacetico (5-HIAA), e a una alterazione nel numero e nella funzione dei recettori della serotonina nella corteccia pre-frontale, coinvolta nel controllo delle emozioni e dei fenomeni inibitori³⁰.

A queste anomalie si associano misurabili deficit nelle funzioni esecutive, nella memoria di lavoro, nell'elasticità mentale, nella capacità di valutare i rischi e i benefici delle decisioni, caratteristiche proprie dell'adolescente e spiegabili con quanto sin qui è stato detto, più marcate negli adolescenti affetti da pensiero suicida⁴.

Negli adolescenti con disordini borderline di personalità si ritrova invece un difetto del trasportatore della serotonina, SERT, a livello dell'ipotalamo e del tronco³⁴.

Questa nozione di fragilità dell'adolescente ha anche un'altra accezione: le strutture del cervello dell'adolescente risultano più fragili di quelle dell'adulto, per esempio, nei riguardi del danno da droga^{7,8}.

L'effetto della marijuana sulle capacità di apprendimento e sulla memoria è uno degli effetti più temibili e meno ben compresi di questa droga. Ebbene, le sinapsi glutammato-ergiche delle cellule piramidali nelle fettine di ippocampo del ratto adolescente risultano, in vitro, alquanto più facilmente e stabilmente sopresse dai cannabinoidi che non quelle dell'adulto.

Ancora, l'assunzione di nicotina pro-

duce, nei ratti adolescenti ma non negli adulti, un aumento, sino al raddoppio, dei recettori per la nicotina nel tegmento ventrale, e, nei ratti femmina, determina danni irreversibili all'ippocampo. Allo stesso modo, sia disturbi transitori che lesioni irreversibili ai recettori glutammato-ergici dell'ippocampo vengono prodotti da dosi di alcol che, per il ratto adolescente, corrispondono alla metà di quella necessaria per ottenere gli stessi effetti nel ratto adulto³⁵.

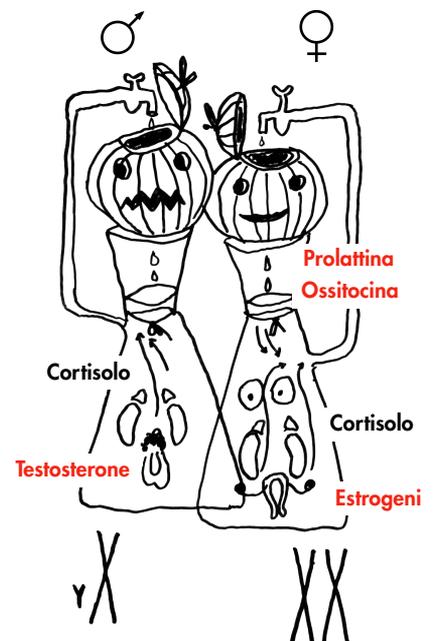
Dunque, nell'adolescente, l'impulso al consumo di sostanze non è solo più intenso, ma anche, a parità di dose, più dannoso che nell'adulto.

Estrogeni, testosterone e altri ormoni

Naturalmente gli *ormoni*, specialmente quelli prodotti dalle gonadi mature a fine pubertà, sono fortemente coinvolti nel condizionare sia le diverse traiettorie di sviluppo dell'encefalo nei due generi, sia più direttamente, i comportamenti dell'adolescente².

Tra questi ormoni, il più importante è certamente il *testosterone*.

Già in epoca prenatale l'esposizione al testosterone condiziona lo sviluppo dell'encefalo, il suo dimorfismo, e la predisposizione ad alcuni disturbi mentali e, a distanza di tempo, anche una parte del comportamento dell'adulto³⁶.



La successiva produzione adolescenziale di testosterone (da parte del testicolo nel maschio e da parte del surrene nella femmina) guida il desiderio e il comportamento sessuale in entrambi i sessi; inoltre, nell'uomo, rinforza la sua componente aggressiva ed esternalizzante, oltre che la scelta del partner.

Gli *estrogeni* agiscono invece sui recettori specifici dei neuroni produttori di serotonina dei nuclei del rafe, modificandone l'attività e la qualità della risposta, e con questa il tono dell'umore; inoltre, gli estrogeni agiscono sui recettori specifici dei neuroni dell'ippocampo, rinforzandone le capacità mnestiche³⁷.

Più in generale, possiamo dire che gli estrogeni esercitano un effetto inibitorio sui recettori GABA-ergici, a loro volta inibitori, e aumentano così la produzione di dopamina dalla *substantia nigra* verso i gangli della base.

Il *cortisolo* ha un potente effetto eccitatorio diretto sui neuroni dell'encefalo, in particolare sulle aree che controllano l'attenzione, sul *locus coeruleus* che produce noradrenalina e ha un effetto trofico sulle cellule-granulo dell'ippocampo.

In una condizione di stress persistente, il suo effetto finisce per diventare inibitorio, sia sui neuroni corticali sia, e specialmente, sui neuroni dell'ippocampo, che dimostrano dapprima una sofferenza morfologico-funzionale con "appassimento" dei dendriti, e successivamente una franca apoptosi, con danno irreversibile. Naturalmente, l'azione del cortisolo non è legata al solo periodo adolescenziale. Ma, se è vero che l'adolescenza è accompagnata a uno stress sociale maggiore che altre età (cambiamento fisico, abbandono della protezione della famiglia, incontro/scontro coi pari, incontro/scontro con l'altro sesso, ricerca di un ruolo nella società), è quanto meno probabile che i suoi effetti saranno persistenti.

La *prolattina* della adenoipofisi, e l'*ossitocina* della neuroipofisi, specialmente nella femmina, hanno effetti simili: rinforzano gli affetti, sia quello materno (parto, suzione) che quello coniugale (coito), e innalzano il tono dell'umore. Entrambi hanno qualche

diritto al titolo di "ormone della felicità". Nel maschio, effetti simili sono piuttosto prodotti dalla vasopressina.

Infine, ma questo è meno bene studiato, l'esposizione a ormoni che regolano l'appetito e il sonno (*oressina/ipocretina, cortisolo*), o il ritmo sonno/veglia (*melatonina*, la cui produzione sembra essere ritardata nell'adolescente, rispetto all'adulto e al ragazzo, probabilmente per il diverso stile di vita) possono essere considerati come "molecole candidate di disturbo" e contribuire al "disordine affettivo" dell'adolescente (Figura 5).

In conclusione l'intervento degli ormoni del sesso, testosterone ed estrogeni, e in minor misura di quelli legati ad attività sessuali, ossitoci-

na e prolattina, e forse anche quelli coinvolti nel controllo dell'appetito e del sonno (*oressina/ipocretina, melatonina*), così come l'esposizione ripetuta, o cronica, allo stress, e dunque al cortisolo, possono spiegare sia le differenze del comportamento tra i due generi sia, e specialmente, "quello che succede nella testa dell'adolescente".

LE DIFFERENZE TRA IL CERVELLO MASCHILE E QUELLO FEMMINILE DOPO LA PUBERTÀ

La stessa questione dell'esistenza di diversità nella qualità del pensiero tra uomo e donna è un argomento ad alto

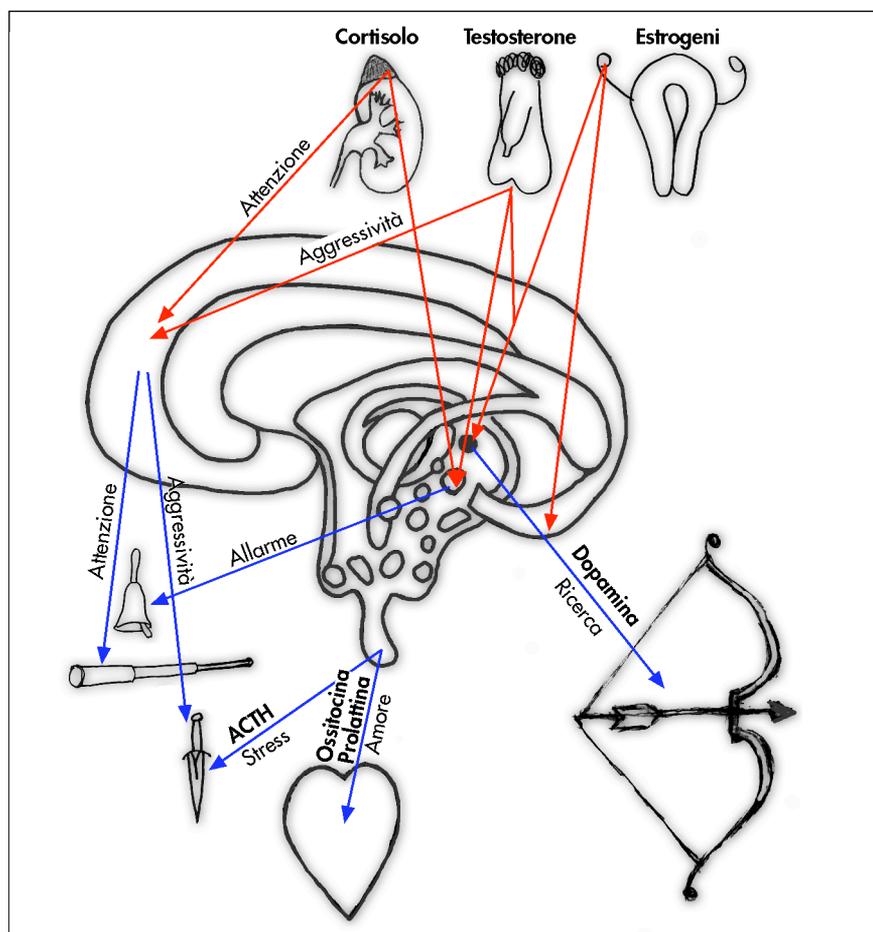


Figura 5. Effetto degli ormoni (cortisolo, testosterone, estrogeni) sull'encefalo e sul comportamento: il testosterone e gli estrogeni, oltre che sul comportamento sessuale, agiscono entrambi sulla *substantia nigra*, stimolando la produzione di dopamina (ricerca). Il testosterone inoltre agisce prevalentemente sull'amigdala (allarme, risposta aggressiva) e gli estrogeni sull'ippocampo (consapevolezza). Il cortisolo stimola l'attenzione e la veglia.

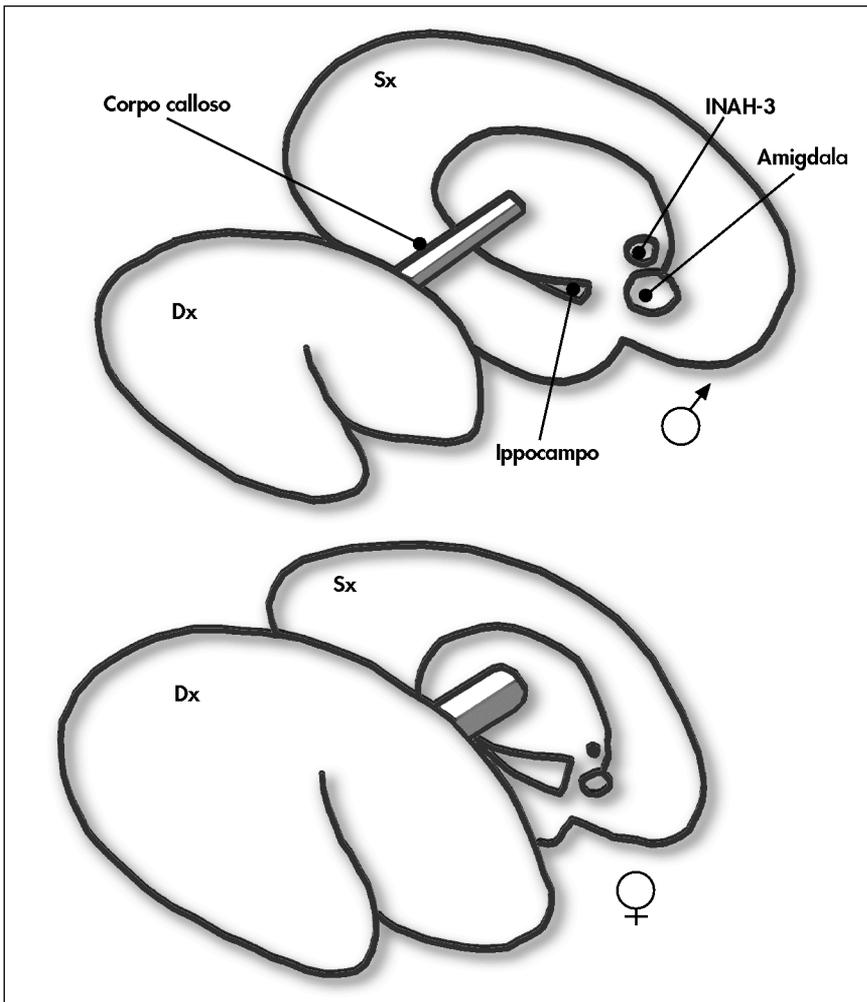


Figura 6. Differenze (iper-sintetizzate ed evidenziate in eccesso) tra l'encefalo adulto maschile e quello femminile: maggiore asimmetria emisferica, maggiore volume dell'amigdala, maggiore sviluppo del nucleo ipotalamico INAH-3 nel maschio; maggiore spessore del corpo calloso e maggior volume dell'ippocampo nella femmina.

rischio di essere inteso come *politically incorrect*.

Tuttavia, alcune marcate differenze epidemiologiche di neuro-psico-patologia maggiore e minore (il ritardo mentale non sindromico, l'autismo, la schizofrenia, la sindrome di iperattività-inattività, la dislessia, l'anoressia mentale, tutti molto più comuni nel maschio) indicano che molte differenze, se non altro di predisposizione, ci devono pur essere, e che queste differenze difficilmente possono essere spiegate esclusivamente col condizionamento sociale.

È anche difficile non tenere in considerazione il fatto che il corredo cromosomico del maschio e della femmi-

na sono diversi, e che nel cromosoma X sono presenti molti geni, la cui espressione ha a che fare con le funzioni cerebrali superiori.

Infine, è difficile non attribuire una funzione psico-regolatoria ai differenti ormoni pleiotropi, il testosterone e gli estrogeni, secreti rispettivamente dal testicolo e dall'ovaio, che sono d'altronde, come abbiamo visto, co-protagonisti delle modificazioni critiche che, in adolescenza, caratterizzano i due sessi e delle rispettive differenze.

Vediamo dunque cosa rimane di queste differenze, a sviluppo somatosessuale completato (Figura 6)³⁶⁻³⁸:

1. Il cervello del maschio è significativamente più pesante (+10% circa) ri-

spetto a quello della femmina (mantenendosi però eguale nei due sessi il rapporto ponderale encefalo/massa corporea).

2. L'asimmetria emisferica (sx > dx) è più marcata nel maschio.
3. Il corpo calloso ha un diametro consistentemente maggiore nella femmina.
4. L'amigdala è mediamente più grande (e più attiva) nel maschio, e i recettori per il testosterone vi sono più numerosi.
5. Invece l'ippocampo è mediamente più grande (e più attivo) nella femmina, e i recettori per gli estrogeni vi sono più numerosi.
6. Infine, e questa è la differenza più significativa, il piccolo nucleo interstiziale 3 dell'ipotalamo anteriore (INAH-3) ha una dimensione tre volte maggiore nel maschio rispetto alla femmina, e nel maschio con comportamento eterosessuale rispetto al maschio con comportamento omosessuale.
7. Assieme a quello, e in maniera meno indiscutibile, altri due piccoli nuclei dell'ipotalamo anteriore, il nucleo del letto della stria terminale (BTS) e il nucleo soprachiasmatico (SCN), presentano un simile dimorfismo sessuale. Tutti questi nuclei ricevono impulsi, nell'animale, dall'organo vomero-nasale, che è l'organo recettoriale dei feromoni. Questi nuclei sono collegati da una parte al grigio olfattorio (sensibilità ai feromoni compresa) e dall'altra all'amigdala, che può essere considerata il centro pulsionale più importante dell'encefalo e il meno controllato dalla ragione, il più sensibile e il più autonomo, definito "il mozzo della paura"³⁹.

Le differenze da 1 a 3, vale a dire il maggior peso dell'encefalo e il maggiore rapporto bianco/grigio nel maschio, così come il maggiore spessore del corpo calloso nella femmina, potrebbero avere a che fare con le differenze minimali tra le capacità cognitive e non cognitive (intelligenza emotiva, intelligenza sociale, abilità spaziali), vere o presunte che siano, tra uomini e

donne, e dipendere o meno dagli ormoni sessuali (in realtà, almeno l'effetto del testosterone sull'amigdala, nell'animale da esperimento, è bene documentato).

Le differenze ai numeri 4 e 5 (maggiori dimensioni dell'amigdala nel maschio e dell'ippocampo nella femmina) sono quasi certamente dovute all'effetto degli ormoni specifici e quasi certamente giocano un ruolo nel diverso atteggiamento verso la vita.

Le differenze di cui ai numeri 6 e 7, cioè le maggiori dimensioni di INAH-3, di BTS e di SCN, sono invece sicuramente dipendenti dalla differente esposizione al testosterone, ma anche (con sicurezza nell'animale) dal tipo delle cure materne e dalle esperienze individuali e di gruppo. Nel gemello monozigote la concordanza, per le dimensioni di INAH-3, è di 0,5, indicativa del ruolo di influenze sia genetiche che ambientali, *half-half*. È certo comunque che queste differenze hanno a che fare con il comportamento e le scelte psico-sessuali, l'atteggiamento (e la posizione) di dipendenza o di dominanza nell'atto sessuale, e forse anche nelle diverse evenienze della vita.

GENETICA ED EPIGENETICA

Tutto quello che si è detto, l'evoluzione delle strutture encefaliche e del comportamento in adolescenza, è controllato in misura pressoché eguale dalla genetica e dall'ambiente.

Difficilmente potremmo rifiutare di attribuire prevalentemente alla genetica il ritmo pressoché invariante della crescita ponderale dell'encefalo, della sinaptogenesi e della mielinizzazione.

Anche questi peraltro sono influenzati dall'arrivo della pubertà e dalla produzione degli ormoni gonadici, evento quest'ultimo che è controllato dal DNA ma che può essere modificato

da fattori post-concezionali, genericamente definibili come ambientali.

Più francamente ambientali, dunque epigenetici, sono gli "eventi di vita" che durante l'adolescenza più che in altre età intervengono a ridirigere il percorso esistenziale dell'uomo. In questo senso giocano gli ormoni secreti *a demande*, come il cortisolo, la melatonina, l'oressina/ipocretina, l'ossitocina, la prolattina, la vasopressina: questi cambiano sia i comportamenti sia, in misura meno percettibile, i microcircuiti della mente.

Ricorderemo qui l'elegante paragone che è stato fatto tra la genetica, che disegna con la penna il DNA e le sue espressioni fenotipiche, e l'epigenetica, che attraverso fenomeni puntiformi di metilazione e di riassetto degli istoni, ripassa e ritocca, cellula per cellula, con la matita, il disegno fatto a penna.

In questo ri-disegno entrano gli "eventi di vita", e tutto ciò che ha a che fare con la memoria: la memoria a lungo termine, esplicita o implicita, che ri-disegna continuamente, cellula per cellula, e solo attraverso continui ritocchi al DNA la nostra personalità.

Gli eventi "formativi" che attraversano la vita dell'adolescente, e che condizioneranno le sue scelte sessuali e sociali sono forse quasi altrettanto importanti di quelli che ci plasmano nei primi anni di vita.

Ma in realtà non è mai finita, e quello che ci succede, continuamente, ci cambia di continuo. Nei fatti, il comportamento antisociale e i disturbi della condotta dell'adolescente non dipendono quasi affatto dalla sua storia familiare, ma solo dalla sua genetica e, moltissimo, dagli stimoli ambientali attuali, *extrafamiliari*^{40,41}.

ALLORA, C'È MOLTO POCO DA FARE?

Non è vero, perché l'uomo si costruisce mattone per mattone, e ogni mattone costruito ha buone chance di restare a far parte del muro. E anche i

ritocchi che vengono apportati all'epigenoma, sia pure a matita, non necessariamente sbiadiscono.

In ogni modo, vorrei citare uno studio di produzione molto recente, ma

MESSAGGI CHIAVE

□ L'adolescenza, per quel che riguarda lo sviluppo del cervello e la maturazione della mente, non è l'atto finale, solo un periodo tumultuoso, legato, da una parte, alla sua incompleta maturazione, dall'altra all'effetto degli ormoni (cortisolo, testosterone, estrogeni, prolattina, ossitocina) su un encefalo ancora immaturo, specie per l'aspetto delle funzioni inibitorie, prefrontali.

□ L'aumento del peso dell'encefalo è quasi completato a 5-6 anni; lo sviluppo delle capacità cognitive è quasi completato a 12-13 anni; lo sviluppo della sinaptogenesi e del pruning non finisce mai, ma il numero globale delle sinapsi è dimezzato alla pubertà, e da lì, lentamente, continua a ridursi.

□ Le modificazioni funzionali del bianco, diverse tra maschio e femmina, e le modificazioni del rapporto tra bianco e grigio, sono in continuo aumento, vivaci ancora, dopo l'adolescenza, anche se limitate, da questa età fino ai 22-23 anni, a due strutture, lo striato e l'area prefrontale dorso-laterale, alle quali dobbiamo le differenze di comportamento e di pensiero tra l'adolescente e l'adulto.

□ Durante l'adolescenza si registra un aumento dell'attività dopaminergica, spesso accompagnata da una bassa attività serotoninica, a sua volta associata alla depressione adolescenziale.

□ Il tumultuoso comportamento dell'adolescente è in buona parte legato al ruolo giocato dagli ormoni (cortisolo, testosterone, estrogeni, prolattina, ossitocina) su un cervello ancora immaturo sia dal punto di vista anatomico che funzionale, e con limitate capacità auto-inibitorie.

□ L'encefalo maschile è significativamente diverso, a fine sviluppo, dall'encefalo femminile, quanto meno sul piano anatomico.

iniziato molti anni fa, su una coorte (svantaggiata) di 100 bambini giamaicani, sui quali si è fatto un intervento strutturato, un'ora alla settimana, per rinforzare le relazioni (il gioco) con la madre. Questi ragazzi, a 17 anni, rispetto ai controlli, hanno presentato significativi vantaggi per una serie di *outcome*, fumo, alcol, droga, delinquenza, collocazione sociale^{42,43}.

Il comportamento dissociale è, ancora, inversamente associato al calore percepito nei rapporti familiari, e al non essere meno considerato rispetto ai fratelli: dunque il calore, la confidenza, l'autostima. Infine, a dispetto di tutto, i ragazzi che escono da scuole superiori buone, e che hanno buoni maestri, hanno una migliore resa accademica e sociale, e hanno meno a che fare con la giustizia di quelli che hanno avuto scuole della stessa categoria, ma più scadenti e cattivi maestri.

Dunque, la palla, fino all'adolescenza, è ancora in mano ai genitori e alla scuola, e forse anche, ma solo molto, molto indirettamente, ai pediatri.

Indirizzo per corrispondenza:

Franco Panizon

e-mail: f.panizon@libero.it

Bibliografia

1. Ferrara M, Freda F, Ardizzone I. Adolescenza, neurosviluppo, psicopatologia. *Psichiatria dell'infanzia e dell'adolescenza* 2005; 72:443-54.
2. Ardizzone I. Adolescenza, neurosviluppo, psicopatologia. *Psichiatria dell'infanzia e dell'adolescenza* 2005;72:442-54.
3. Howard DE, Wang MQ, Yan F. Psychosocial factors associated with reports of physical violence among US adolescent females. *Adolescents* 2007;42:311-24.
4. Shain BN. American Academy of Pediatrics committee for adolescence. Suicide and suicide attempt in adolescents. *Pediatrics* 2007; 120:669-76.
5. Dekker MC, Ferdinand RF, vanLang NDJ, Bongers IL, van der Ende J, Verhulst FC. Development trajectories of depressive symptoms from early childhood to late adolescence: gender difference and adult outcome. *J Child Psychol Psychiatr* 2007;48:657-66.
6. Hicks BM, Blonigen DM, Kramer MD, et al. Gender differences and developmental change in externalizing disorders from late adolescence to early adulthood: a longitudinal twin study. *J Abnorm Psychol* 2007;116:433-7.
7. Chambers RA, Taylor JR, Potenza MN. Developmental neurocircuitry of motivation in adolescents: a critical period for addiction. *Am J Psychiatr* 2003;160:1041-52.
8. Dahl RE. Adolescents brain development: a critical period of vulnerabilities and opportunities, keynote address. *Ann NY Acad Sci* 2003; 1021:1-22.
9. Friedman RA. Uncovering an epidemic. Screening for mental illness in teens. *N Engl J Med* 2006;355:2717-22.
10. Bayer JK, Hiscock BH, Morton-Allen E, et al. Prevention of mental health problems: rationale for a universal approach. *Arch Dis Child* 2007;92:34-8.
11. Newman BM, Lohman BJ, Newman PR. Peer group membership and the sense of belonging: their relationship to adolescent behavior problem. *Adolescents* 2007;166:241-63.
12. Condr DF, Ford JD, Albert DB, Doerfler LA. Conduct disorder subtype and comorbidity. *Ann Clin Psychiatr* 2007;19:161-8.
13. Spriggs AL, Iannotti RJ, Nansel TR, Haynie DL. Adolescent bullying involvement and perceived family, peer and school relations: commonalities and differences across race/ethnicity. *J Adolesc Health* 2007;41:283-93.
14. Macleod S, Appleton RE. Neurological disorders presenting mainly in adolescence. *Arch Dis Child* 2006;92:170-5.
15. Luna B, Garver KE, Urban TA, Lazar NA, Sweeney JA. Maturation of cognitive processes from late childhood to adulthood. *Child Dev* 2004;75:1357-72.
16. Johnson MH. Development of human brain functions. *Biol Psychiatry* 2003;15:1031-6.
17. Casey BG, Giedd JN, Thomas KM. Structural and functional brain development and its relations with cognitive development. *Biol Psychol* 2000;54:241-57.
18. Giedd J. Structural magnetic resonance imaging in the adolescent brain. *Ann NY Acad Sci* 2004;1021:77-85.
19. Giedd JN, Blumenthal J, Muzick O, Jeffries NO. Brain development during childhood and adolescence. A longitudinal MRI study. *Nature Neurosci* 1999;10:861-3.
20. Oliveira A, Oliveira Ferraris A. Le trasformazioni dell'adolescenza. In: Oliveira A, Oliveira Ferraris A. *Le età della mente*. Milano: RCS Libri, 2004:160-81.
21. Giedd JN, Vaituzis CA, Hamburger SD. Quantitative MRI of temporal lobe, amigdala and hippocampus in normal human development: age 4-18 years. *J Comp Neurol* 1996;366: 223-30.
22. Sowell ER, Thompson PM, Holmes CJ, Jernigan TL, Toga AW. In vivo evidence of post-adolescent brain maturation in frontal and striatal regions. *Nature Neurosci* 1999;2:859-61.
23. Sowell ER, Peterson BS, Thompson PM, Wellcome SE, Henkenius AL, Tpkaw AW. Mapping cortical changes across the human life span. *Nature Neurosci* 2003;6:309-15.
24. Hampton T. Study tracks children's brain development. *JAMA* 2007;297:2683.
25. Benes FM, Turtle M, Khan Y. Myelination of a key relay zone in the hippocampal formation occurs in human brain during childhood, adolescence and adulthood. *Arch Gen Psychiatry* 1994;51:477-84.
26. Schmithorst VJ, Holland SK, Dardzinski BJ. Developmental differences in white matter architecture between boys and girls. *Human Brain Mapping* 2007;29:696-710.
27. Huttenlocher PR. Synaptic density in human frontal cortex - developmental hanging and the effect of aging. *Brain Res* 1979;163: 195-205.
28. Huttenlocher PR, Dabholkar AS. Regional differences in synaptogenesis in human cerebral cortex. *J Comp Neurol* 1997;387:167-78.
29. Strauch B. *Capire un adolescente*. Milano: Mondadori Ed, 2004.
30. Kane JM, Arnsten AF, Shansky RM. Adolescence: vulnerable period for stress-induced prefrontal cortical functions? *Ann NY Acad Sci* 2004;1021:143-7.
31. Pine DS. Integrative research on developmental psychopathology and neuroscience in the study of adolescents. *Ann NY Acad Sci* 2004;1021:61-3.
32. Rosso IM, Young AD, Femia LA, Yurgelun-Todd DA. Cognitive and emotional components of frontal lobe functioning in childhood and adolescence. *Ann NY Acad Sci* 2004;1021: 355-62.
33. Paus T, Zijdenbos A, Worsley K, et al. Structural maturation of neural pathways in children and adolescents. In vivo study. *Science* 1999;283:1908-11.
34. Koch W, Schaff N, Popperl G, et al. P-123 ADAM and SPECT in patients with borderline personality disorder and healthy control subjects. *J Psychiatry Neurosci* 2007;32:234-40.
35. Slotkin TA. Nicotine and the adolescent brain: insights from an animal model. *Neurotoxicol Teratol* 2002;24:369-84.
36. Börenbaum SA. Effect of early androgens on sex-typed activities and interest in adolescence with congenital adrenal hyperplasia. *Horm Behav* 1999;35:102-10.
37. Cameron J. Effects of sex hormones in brain development. In: Nelson CA, Luciana M (Eds). *Handbook of developmental cognitive neuroscience*. Cambridge: MIT Press, 2001.
38. Giedd J, Vaituzis CA, Hamburger SD. Quantitative MRI of the temporal lobe, amigdala and hippocampus in normal human development, ages 4-18 years. *J Comparative Neurol* 1996;366:223-30.
39. Coocke BM, Chovanadisai W, Breedlove MS. Post-weaning social isolation of male rats reduces the volume of the medial amigdala and lends in adults sexual behavior. *Behav Brain Res* 2000;57:107-13.
40. Reiss D, Nerderhisher JM, Hetherington EM, Plomin R. The relationship code: deciphering genetic and social pattern in adolescence development. Cambridge: Harvard University Press, 1999.
41. Plomin R, DeFries JC, McClearn GE, McGuffin P. *Genetica del comportamento*. Milano: Raffaello Cortina Ed, 2006.
42. Walzer SP, Chang SM, Popwell CA. Effects of psycho-social stimulation and dietary supplementation in early childhood on psychosocial functioning in late adolescence: follow-up at a randomised controlled trial. *BMJ* 2006; 333:460-6.
43. Dosani S. Prevention of psychosocial problems in adolescence. *BMJ* 2006;333:460-2.