

L'ENCEFALO: FISIOLOGIA E PSICOPATOLOGIA DELLO SVILUPPO

Questo focus è per qualche verso un po' anomalo (ma cosa c'è di non anomalo, vogliamo dire di immutabile, di veramente fisso in "Medico e Bambino"? Crediamo, e un po' ce ne vantiamo, di aver mantenuto quel tanto di improvvisazione e di biodiversità all'impianto generale e anche alle singole rubriche della Rivista, che reputiamo necessario e sufficiente per consentirle un'evoluzione senza scosse verso, anzi all'interno di, una ragionevole rincorsa della modernità). È un Focus anomalo, perché in qualche modo poco concreto, perché un po' scolastico, un po' retro, addirittura un po' antiquato. Le notizie che vi troverete, in altre parole, hanno una modesta applicabilità, si possono trovare facilmente in ottimi testi.

Tuttavia l'argomento di cui si parla, il cervello, è certamente quello sul quale l'aumento delle conoscenze si è rivelato in questi anni massimamente incalzante e meraviglioso. Ed è proprio per questo che abbiamo voluto fare un passo indietro, riprendere qualcosa dalle basi che ci siamo lasciate alle spalle quando abbiamo lasciato l'università (e che nel frattempo hanno camminato per loro conto, anzi hanno corso); abbiamo cercato di fare un ripasso sulla geografia della corteccia, sulle funzioni della corteccia, sulla esplorabilità della corteccia, prima di vedere cosa l'esplorazione della corteccia ci potesse materialmente fornire nella pratica clinica. Siamo abbastanza convinti del fatto che il capitolo delle neuroscienze, della neuropsicologia, e della neuropsichiatria del quotidiano debba diventare una delle basi portanti della nuova pediatria, e che questo richieda dei momenti di riflessione, dei piccoli passi indietro, dei ripassi, dei riordini della conoscenza. Un poco.

Nel tentativo di sottolineare l'attualità di quanto veniamo dicendo, e nello stesso tempo di farvi intravedere degli orizzonti possibili, anche se per alcuni aspetti impensabili, vorremmo riassumervi qui, in apertura, uno splendido breve articolo di Edoardo Boncinelli, uscito su "Le Scienze" (Scientific American) di marzo scorso, dal titolo "I geni della mente e del cervello".

È stata portata a termine una mappatura, anzi una mappa vera e propria, tridimensionale, virtuale, cioè computerizzata, e al tempo stesso reale, semitrasparente, "affettabile" in un numero illimitato di piani, di qualunque spessore desiderato, fino allo spessore (e al dettaglio) di ogni singola cellula, a colori (dove il colore indica l'intensità dell'espressione, in ogni singola cellula,

di ogni singolo gene). Non è senza rilievo fare dei numeri; ricordare che le cellule del cervello sono dell'ordine del miliardo, e che il numero dei geni che si esprimono nel cervello, anche in un cervello di topo, sono dell'ordine delle decine di migliaia, circa 20.000, per essere vicini alla realtà. Più di due terzi dei geni si esprimono nel cervello, e questo spiega come mai non ci sia (quasi) sindrome genetica che non sia accompagnata da ritardo mentale.

Questa mappatura grandiosa è il frutto di un consorzio di ricercatori "che con l'aiuto di strumenti adeguati facessero il lavoro per tutti, in maniera sistematica e centralizzata". Non dunque il lavoro di una équipe, pur estesa, ma il lavoro di un supergruppo, di una coalizione senza confini: qualcosa già di per sé, fino a ieri, impensabile e irrealizzabile. Pensabile e realizzabile oggi per effetto del computer e di Internet, questo supercervello collettivo di cui ci stiamo dotando, e che permette (a ognuno di noi) di moltiplicare la sua riserva di conoscenze, virtuali, ma continuamente richiamabili dal fondo della nostra memoria artificiale.

"La costruzione della mappa è solo il primo passo di un lungo o lunghissimo processo che ci porterà alla comprensione dei meccanismi cerebrali, ma qualcosa abbiamo già imparato. Per esempio che almeno l'80 per cento di tutti i geni presenti nell'organismo sono attivi nel cervello. Si tratta di un dato ragguardevole, anche se in parte atteso, che dimostra almeno due cose. La prima è che non esiste praticamente alcun gene... che non metta lo zampino nella formazione del cervello e nel suo funzionamento... La seconda osservazione è che, nonostante la sua apparente uniformità, il cervello deve contenere necessariamente un numero altissimo di tipi cellulari diversi -forse migliaia- ben più alto di tutto il resto del corpo... L'unità della mente, e della coscienza, nasce insomma da un'operazione di cesello collettiva e incessante; non si ha una *res cogitans* senza un grande, concertato impegno della *res extensa*".

Forse, dopo questa immaginifica introduzione, leggerete con altro spirito le pagine che seguono; e capirete e accetterete la modestia con la quale abbiamo ritenuto di dover affrontare, dal nostro basso punto di osservazione, la divulgazione delle conoscenze sul più grande e raffinato meccanismo che sia sulla terra, la corteccia cerebrale dell'uomo.

La corteccia cerebrale: storia, geografia e funzioni

HERMANN BODO

Giornalista scientifico

THE BRAIN CORTEX

(Medico e Bambino 2007;26:430-435)

Key words

Brodmann's areas, Migration, Gyration, Synaptogenesis, Neuropsychiatric, Epilepsy, Dyslexia, Autism

Summary

An elementary panorama on the functioning and development of the brain cortex in the embryo, foetus and child is sketched out. The neurons of the cortex are organised in functional columns, lined in six strata, each of them having vertical connections in the column itself, and horizontal connections with the far areas of the cerebral grey matter. The cortex is divided into areas, differentiated according to the microstructure (Brodmann's areas) and to their functions (sensory, motor, associative and mixed areas). However, this gross subdivision does not explain the complexity of superior cerebral functions. The construction of the cortex takes place on the layout of a general plan organised by architect genes and under the action of numerous molecules having local effect on adhesion, recall, inhibition and proliferative stimuli. It is during these phases that migration, gyration and synaptogenesis defects, which cause neuropsychiatric pathologies such as epilepsy, dyslexia, and autism occur.

METAFORE

La corteccia cerebrale è stata assomigliata da Paul M. Churchlan alla parete di vetro (450.000 m²) di una delle due ex-TORRI GEMELLE del World Trade Center, tragicamente cadute, qualche anno dopo l'immaginifica descrizione, sulla quale fossero stati applicati mezzo milione di schermi TV da 17 pollici, tutti stretti uno accanto all'altro e rivolti all'esterno, con una densità di 200.000 pixel per ogni televisore. 100 miliardi di pixel, circa altrettanti quanti sono i neuroni di un cervello umano (ogni neurone è però grande come un centesimo di pixel). Questa superficie, estesa ma sottile, può essere immaginata come una sottile carta d'argento o d'alluminio, che una mano può appallottolare e ridurre alle dimensioni di un piccolo melone: di un cervello umano.

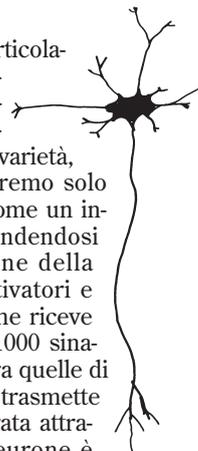
In realtà, la corteccia è molto di più; non è un foglio di alluminio appallottolabile; contiene dentro di sé un ordine inimmaginabile (ricordate la biblioteca

del convento del *Nome della rosa*? o la biblioteca di Alessandria, o la biblioteca delle biblioteche di Borges? Molto, molto di più): una serie di squadre-lavoro, le colonne, perfettamente organizzate al loro interno e connesse con altre squadre, vicine, lontane, lontanissime; una serie di moduli, ciascuno con una funzione specifica e ciascuno consapevole (in contemporanea!) dell'attività di tutti gli altri moduli; e, in più, un larghissimo archivio di memoria. E tutto questo sistema è immerso in un altro sistema, che per semplicità immaginiamo amorfo, ma che è invece fittamente articolato, quello della neuroglia, che sostiene, nutre, rinforza, e quasi raddoppia la rete del sistema neuronale.

Ma noi dobbiamo, ora, invertire la marcia, e metterci a fare un lavoro riduzionista che ci permetta di capire qualcosa; trascurare per questo, se non richiamandola per cenni, la complessità; trascurare la neuroglia, e badare solo, per unità, per assemblaggi funzionali, per aree, alla rete neuronale.

IL NEURONE

È una cellula molto particolare, di cui conosciamo moltissime varietà morfo-funzionali, e all'interno di questa varietà molte più sottovarietà, che trascureremo. Qui diremo solo che il neurone funziona come un interruttore, OFF-ON, accendendosi o spegnendosi in funzione della sommatoria di stimoli attivatori e inibitori di diverso peso che riceve dagli altri neuroni, circa 1000 sinapsi per ciascun neurone, tra quelle di uscita, attraverso le quali trasmette messaggi, e quelle di entrata attraverso cui ne riceve. Il neurone è una cellula ricca di rami: il ramo maggiore, l'assone, invia i messaggi; i rami minori, i dendriti, inviano e ricevono. È possibile, oggi, riconoscere l'attivazione anche di una singola cellula.



LE COLONNE CORTICALI

I neuroni della corteccia sono raccolti in unità funzionali, le colonne (*Figura 1*). Immaginatele come botticelle di marsala, o, se preferite (che preferenze!), come fusti di benzina, stipate(i) all'impiedi (verticalmente), uno accanto all'altro, nello spessore della corteccia.

Ogni colonna ha il diametro di 250-500 micron. Ciascuna colonna comprende, naturalmente, i 6 strati di cellule nei quali lo spessore della corteccia è suddiviso (da I a VI, dall'esterno all'interno); le cellule di ciascuno strato, a loro volta, sono funzionalmente connesse tra di loro, verticalmente, con le cellule degli strati superiori e inferiori e orizzontal-

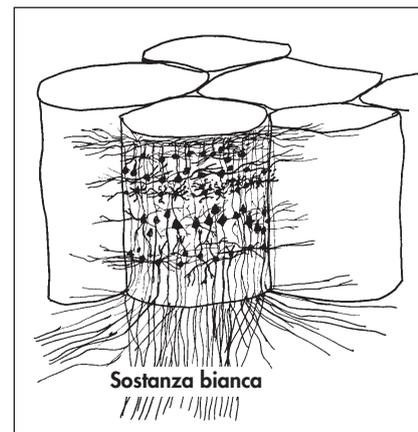


Figura 1. Organizzazione colonnare (e/o strati) della corteccia cerebrale.

Focus

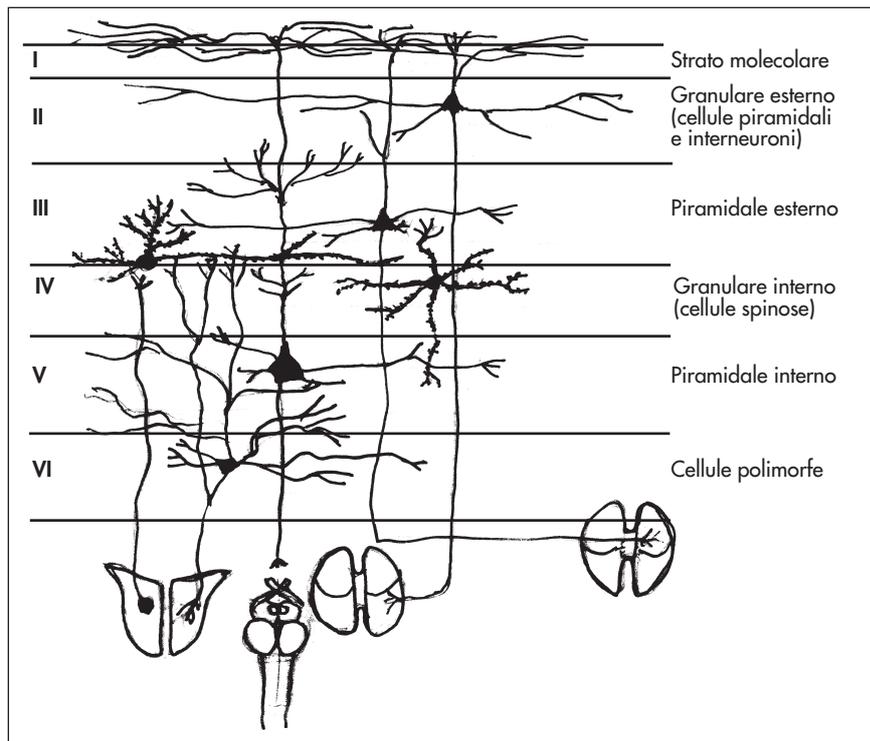


Figura 2. Caratterizzazione schematica della cellularità e delle connessioni nei sei strati della corteccia. Lo strato I è acellulare. Gli assoni delle cellule piramidali del II strato collegano tra loro le aree della corteccia omolaterale, e quelle del III strato si collegano alla corteccia contro-laterale con fibre trans-callosali. L'assone del V strato va alle strutture più caudali dell'encefalo; quelle dello strato VI vanno al talamo, da cui partono invece gli assoni ascendenti per lo strato IV.

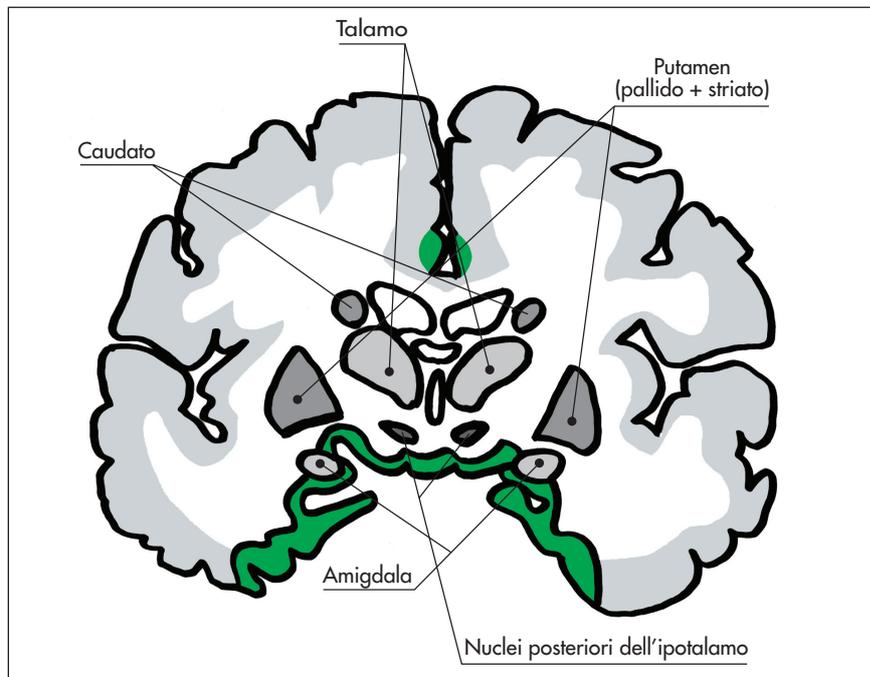


Figura 3. Sezione trasversale dell'encefalo. Dall'alto: il talamo, i gangli della base (caudato e putamen), l'ipotalamo (solo una coppia di nuclei), l'amigdala. In verde la corteccia limbica, in bianco il sistema ventricolare.

mente. E ciascuna colonna riceve un unico input dal basso in alto, a tutti i suoi "piani", o strati, e per tutte le sue cellule, da un unico assone talamico, e ogni "piano" è funzionalmente specializzato e connesso a strati corrispondenti di altre colonne, contigue, o distanti, o molto distanti (anche nell'emisfero controlaterale, *Figura 2*).

I MODULI

I moduli sono assai più difficili da definire, e da riconoscere: se ne scoprono sempre di nuovi. Non è difficile immaginarli: sono degli insiemi anatomo-funzionali specializzati di colonne, contigue o distanti, collegate da dendriti e da assoni lunghi, lunghissimi, di media lunghezza, con altre colonne funzionalmente complementari, per produrre parti "finite" (si fa per dire) di un'immagine, o di un pensiero, o di un'azione.

IL GRIGIO SOTTOCORTECALE

I moduli funzionali, di cui si è appena parlato, non comprendono soltanto le colonne della corteccia, ma anche le strutture multineuronali del grigio sottocorticale (in particolare il talamo per la corteccia sensitiva, i gangli della base - caudato e putamen - per la corteccia motoria, premotoria e prefrontale, e l'ipotalamo per la corteccia limbica).

Con queste strutture le subunità corticali sono in stretta, continua, reciproca consonanza, rendendo il sistema alquanto più complesso di quanto già non appaia (*Figura 3*).

LE AREE, E L'ATLANTE STORICO-GEOGRAFICO DELLA CORTECCIA

Ecco, qui ci dobbiamo fermare. Nella definizione delle macro-aree geografiche in cui è diviso funzionalmente il cervello, è contenuta, oltre alla geografia, anche la storia: sia la storia filogenetica, sia la storia ontogenetica, sia la storia delle nostre conoscenze sulla corteccia.

Nella corteccia, i neuroni sono collocati in strati: tipicamente in 6 strati (ma in alcune zone se ne riconoscono di più, perché alcuni strati possono essere suddivisi in più sotto-strati (nella corteccia visiva), in altri se ne riconoscono meno (3 soli strati nell'area olfattiva)).

La prima divisione della corteccia in aree differenziate è stata fatta da una persona con mentalità e capacità certissime, un certo Brodmann (*Figura 4 A e B*), che ha pubblicato nel 1909 la sua storica mappa divisa in 52 aree, differenziate in funzione della citoarchitettura. In effetti, quella differenza ha un corrispettivo funzionale relativamente stretto, e oggi alla nomenclatura storica è spesso affiancata una nomenclatura funzionale.

Per esempio l'area 17 di Brodmann, collocata al polo occipitale dell'encefalo, è denomi-

nata area visiva primaria, o area striata, e le aree 18 e 19 sono denominate aree visive associative. In realtà, molte aree associative, associative non sono, o non nel vero senso della parola, non servono cioè per fare delle "associazioni" tra sistemi o tra pensieri, ma ad analizzare parte della realtà visiva, come i colori, la velocità di movimento, la direzione, l'angolatura. Questo aumenta il numero delle aree funzionali riconosciute, che per la vista, oltre ad estendersi fuori e ben lontano dalla classica area occipitale, fino al lobo temporale (e addirittura al lobo frontale per i neuroni specchio), acquistano il prefisso V: V1 (17 di Brodmann) e V2 (18 di B.) per l'area visiva primaria, V3 e V3A (19 di B.) per l'orientamento delle linee; V4 (19 di B.) per il colore; V5 (39 di B.) per il movimento; V6 (37 di B.) per il riconoscimento dei volti e degli oggetti; e così via.

Queste aree dotate di specialità citoarchitettoniche e funzionali (i moduli) si collocano, con un certo ordine (ordine che consente numerose eccezioni apparentemente disordinate), sulla superficie, anzi sulle superfici, dell'encefalo (*Figura 5 A, B, C*).

Considereremo tre superfici: quella parieto-temporale (esterna); quella inferiore (basilare) e quella mesiale, con la quale i due emisferi si guardano reciprocamente.

La **superficie esterna** è la più nota. Vi fa da spartiacque il solco di Silvio, che separa la parte superiore del lobo frontale dal lobo parietale e, insieme, la corteccia motoria, anteriore, da quella sensitiva, posteriore. Subito davanti alla corteccia motoria sta quella premotoria (dove l'atto motorio viene predisposto) e avanti ancora la corteccia prefrontale (quella delle decisioni operative); nella parte posteroinferiore del lobo, subito davanti alla fessura silviana, a sinistra, c'è l'area di Broca. Nel lobo parietale, posteriormente al solco silviano, c'è l'area somatosensitiva, più sotto l'area uditiva (nell'emisfero sinistro l'area di Wernicke); posteriormente, nel lobo occipitale, la corteccia visiva.

Nella **superficie inferiore** si distingue anteriormente una porzione della corteccia prefrontale ("decisionale"), subito dietro la corteccia olfattiva (sensoriale), e ancora posteriormente la parte inferiore della corteccia limbica e, nel lobo occipitale, quella visiva.

Nella **superficie mesiale**, la più nascosta, la più dimenticata, contiene anche la superficie più antica, l'archipallio, che è la parte centrale (il cuore del cervello), al confine (limbo) tra il mesencefalo e il proencefalo. Questa è la parte della corteccia "sensibile verso l'interno", verso i sentimenti, il bisogno di affetto e protezione, come verso il sistema neurovegetativo, ma anche "sensibile verso gli stimoli esterni più ancestrali" (la paura, il desiderio, la fame): è la parte centrale, la corteccia limbica. Contiene strutture corticali e immediatamente subcorticali molto speciali: l'amigdala "il perno della paura", l'ippocampo "il centralino della memoria", l'ipotalamo "la centralina del neurovegetativo", il giro cingolato "il girone dei sentimenti primordiali", il tutto collegato nel cosiddetto circuito di Papez.

Posteriormente alla corteccia limbica, sulla superficie mesiale del lobo occipitale, troviamo la parte più estesa della corteccia visiva. Anteriormente all'area limbica si colloca la parte mesiale della corteccia prefrontale "decisionale". Qui, nella corteccia più intima, è contenuta una parte importante dei neuroni specchio, che fa di noi parte dell'umanità; e che ci guida nella comprensione e nella ri-

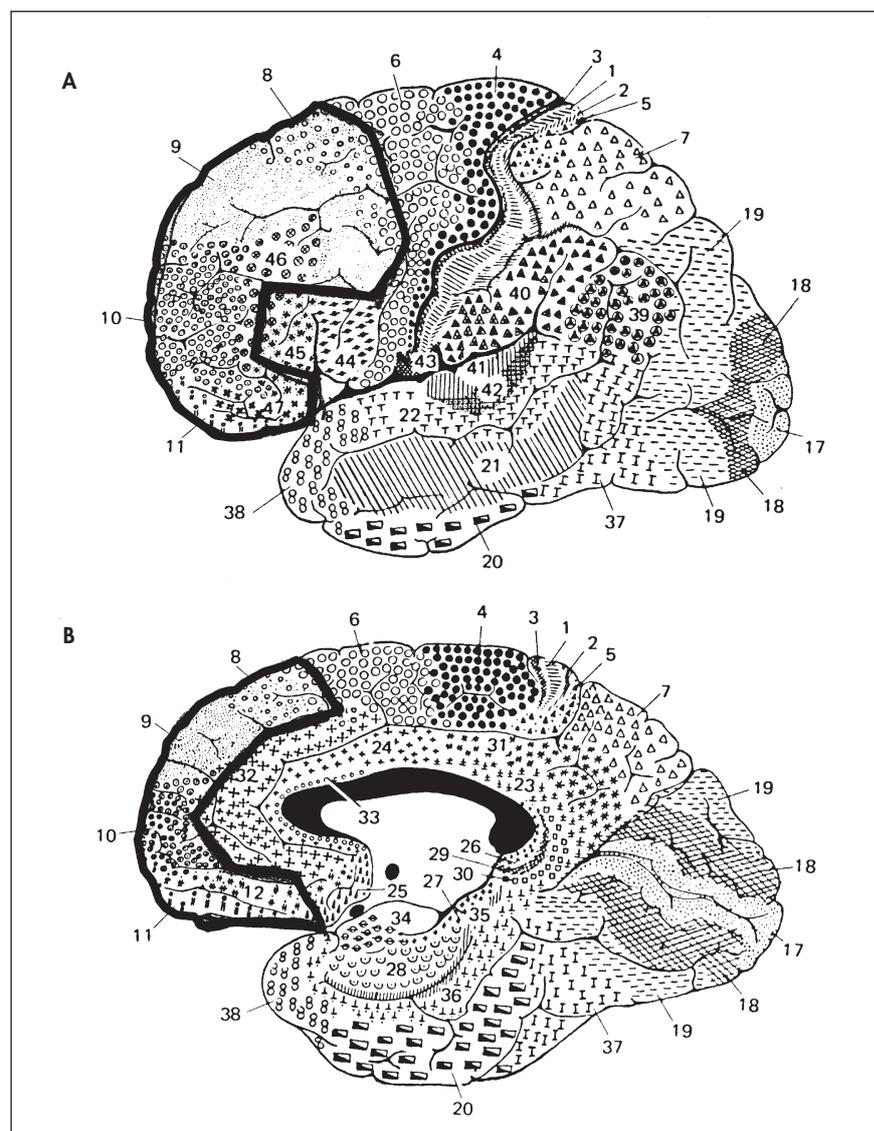


Figura 4. Le aree di Brodmann. **A:** visione laterale sinistra; **B:** visione mediale dell'emisfero destro. La figura rappresenta la superficie dorsale (esterna) dell'emisfero di sinistra e la superficie mediale (interna) dell'emisfero di destra. Sulla superficie sono indicati, con simboli e numeri, le aree di Brodmann. Alle aree 8, 9, 10, 11, 12, 46 e 47 corrisponde la corteccia prefrontale, il cui contorno è evidenziato.

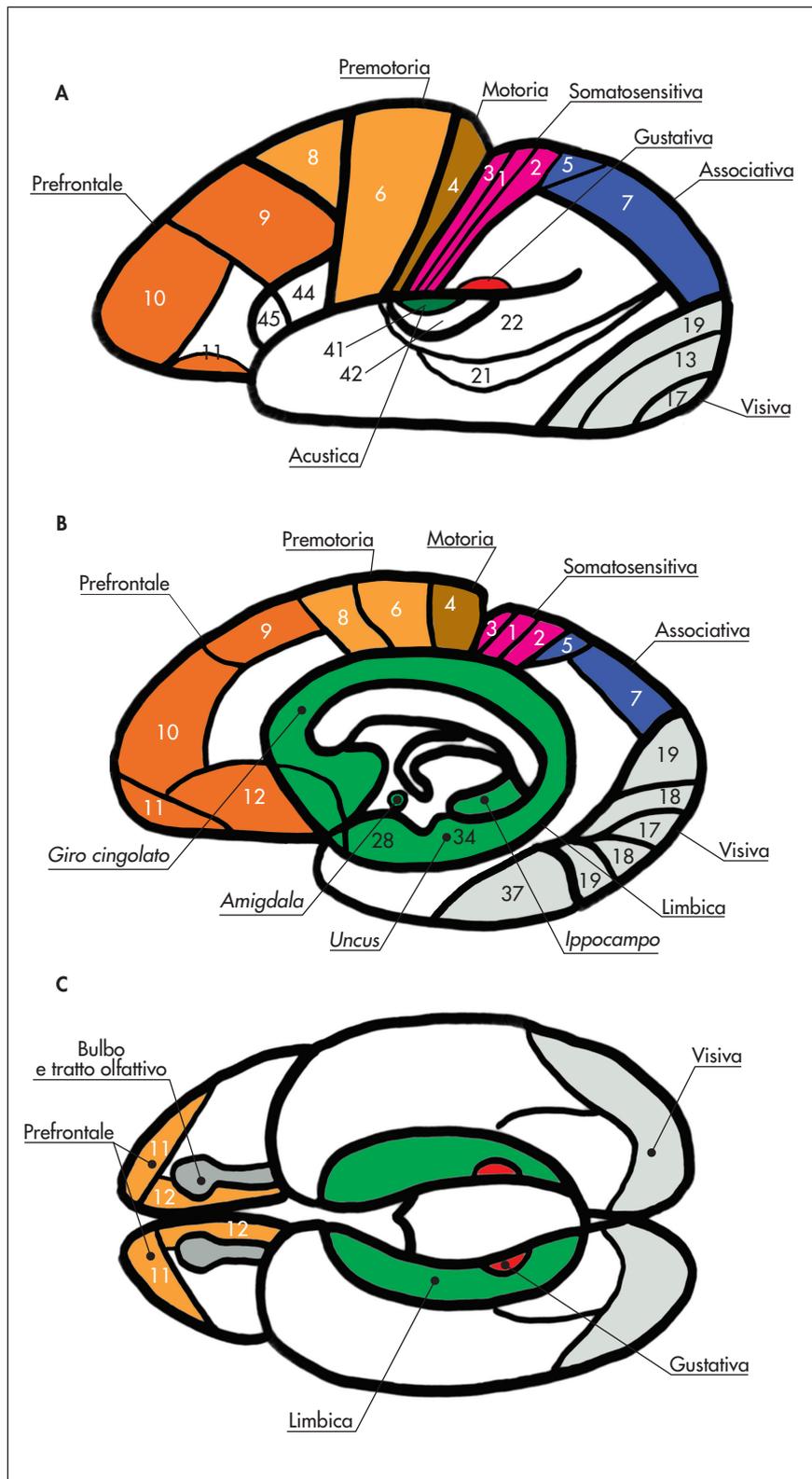


Figura 5. Le specializzazioni della corteccia. **A:** visione laterale (profilo sinistro dell'encefalo); **B:** faccia interna, mesiale, dell'emisfero destro separato; **C:** visione dal basso (faccia inferiore). In **B** sono anche indicate, in corsivo, le principali strutture della corteccia limbica.

petizione degli atti altrui, nello scambio attraverso il linguaggio verbale e non verbale, nel disgusto e nel rifiuto di ciò che altri (e i nostri sensi) ci dicono di rifiutare. Al di sopra della corteccia limbica, posteriormente al solco di Silvio, si colloca la parte mesiale della corteccia sensitiva, e posteriormente, nel lobo parietale, quella parte della corteccia che potremo definire sensitivo-motoria, che controlla, piuttosto che gli atti (ai quali sono preposte la corteccia motoria e quella premotoria del lobo frontale), le azioni, indifferentemente o quasi se queste azioni saranno "agite" dalle mani, dalla bocca, o da altre parti del corpo.

LA PARTE INDIVISA DELLA CORTECCIA: ASSOCIAZIONE, DECISIONE, COMPLESSO SENSU-MOTORIO, NEURONI-SPECCHIO

Non è tutto così semplice come nella descrizione "geografica" che abbiamo dato (e che conviene mantenere nella nostra testa perché ci aiuta a capire l'ABC). Così, la separazione tra sistema sensoriale e sistema motorio è, oggi, quasi impossibile da pensare: l'atto motorio è così strettamente legato alla motivazione, alla finalizzazione, alla programmazione del gesto, ma anche alle sensazioni, visiva, tattile, propriocettiva (valutazione della distanza, del movimento, della consistenza dell'oggetto e nello stesso tempo della forza, del raggio e della dimensione dell'azione motoria), da rendere praticamente impossibile considerare davvero separate le due funzioni.

Lo studio della corteccia dei primati non umani, un po' più semplice (ma non tanto) di quella degli umani, ha permesso di riconoscere, nella parte posteriore del lobo parietale, sia alla superficie mesiale che alla superficie parietale, così come nella corteccia cingolata, mesiale, pre-callosa, numerose aree (5-7) che difficilmente possiamo fare a meno di considerare aree sensitivo-motorie, dal momento che sono strettamente connesse alle aree più propriamente motorie del lobo frontale. Cito (da Rizzolati e Sinigaglia): *"appare chiaro come i dati sperimentali degli ultimi vent'anni abbiano profondamente cambiato la concezione del sistema motorio che a lungo ha dominato la scena della fisiologia nelle neuroscienze. La corteccia frontale agranulare (pre-frontale) e la corteccia parietale posteriore risultano costituite da un mosaico di aree anatomicamente e funzionalmente distinte, che sono fortemente connesse tra di loro e formano circuiti desti-*

nati a lavorare in parallelo e a integrare le informazioni sensoriali e quelle motorie relative a determinati effettori. E lo stesso vale per i circuiti che coinvolgono le aree della corteccia prefrontale e di quella del cingolo, e che sono responsabili della formazione delle intenzioni, della pianificazione a lungo termine e della scelta del momento in cui effettivamente agire.”

Ma c'è qualcosa di più. Queste aree presiedono, come si è già accennato nel paragrafo precedente in cui si descrive la corteccia mesiale, all'atto (per esempio di "afferrare", indifferentemente se con la mano, coi denti o coi piedi, a seconda di quello che è meglio caso per caso) quanto alla "azione" (per esempio di stendere la mano, e stringere). E, in queste aree, gli stessi neuroni (i "neuroni-specchio") "scaricano" sia quando vedono una determinata azione prodotta da un'altra persona, sia quando immaginano di riprodurla, sia quando la riproducono realmente. Ancora, il linguaggio non verbale della scimmia (espressione, azione dimostrativa "didattica") nasce dai neuroni-specchio collocati nell'area del lobo frontale omologa a quella del centro di Broca (dell'uomo): e lo stesso

neurone presiede "inconsapevolmente" sia all'atto di scuotere negativamente il capo sia di dire di no con la bocca.

Certo, siamo nell'ambito della robotizzazione; ma è così complessa e sofisticata che la separazione funzionale tra grandi sistemi (motorio, sensoriale, neurovegetativo) corrisponde a una necessità, ma in qualche modo anche rozza, semplificazione.

FILOGENESI E ONTOGENESI DELLA CORTECCIA

Questa corteccia, così come l'abbiamo vista, per sommi capi, ha messo molto tempo a formarsi: alcuni miliardi di anni di evoluzione tra i viventi della terra, e alcune decine di settimane (post-concezionali-prenatali) all'interno di ciascuno di noi.

Alcuni miliardi di anni fa c'era un tubo, ed eravamo in fondo già abbastanza avanti nella storia della vita, un tubo neurale, anzi neuronale, che riuniva al centro e lungo l'asse maggiore di alcuni esseri multicellulari, per esempio una planaria, le cellule neuro-ectodermiche

recuperate dalla superficie, e a questa ancorate attraverso le fibre nervose ordinate in metameri.

Nel corso dell'evoluzione (e poi dell'embriogenesi) il tubo va incontro a una biforcazione della terminazione craniale (la divisione nei due emisferi di quello che diventerà il cervello) (Figura 6 A), e a dei ripiegamenti sull'asse maggiore, sempre dal capo craniale, che permette di distinguere il pro-encefalo (il cervello, appunto, dove il tubo appare biforcuto nei due ventricoli), il mesencefalo (un tubo unico) e caudalmente il rombencefalo, e, ancora più caudalmente, il midollo (Figura 6 B).

Progressivamente, via via che l'evoluzione (e l'embriogenesi) procede nella sua lunga marcia, le dimensioni delle due vescicole emisferiche aumentano, e così il loro spessore, e l'ordine nel quale i neuroni si organizzano.

Ci soffermeremo su quest'ultimo atto, l'ispessimento, lo sviluppo orizzontale e l'armonioso e complesso ordine anatomo-funzionale della corteccia.

L'ispessimento inizia prima della ventesima settimana e consiste in una moltiplicazione delle cellule del mono-strato

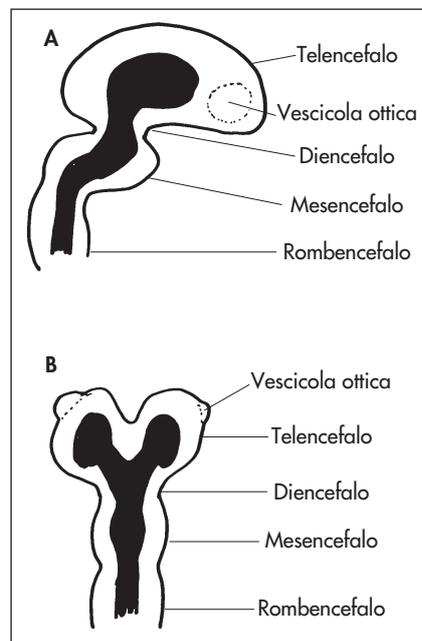


Figura 6. Il tubo neurale nelle sue prime fasi di sviluppo: in A, proiezione laterale, si riconosce la separazione delle tre vescicole, telencefalo, mesencefalo, rombencefalo, con la struttura del diencefalo; in B, stadio successivo, proiezione dorsoventrale, la biforcazione terminale del tubo e la separazione dei due emisferi.

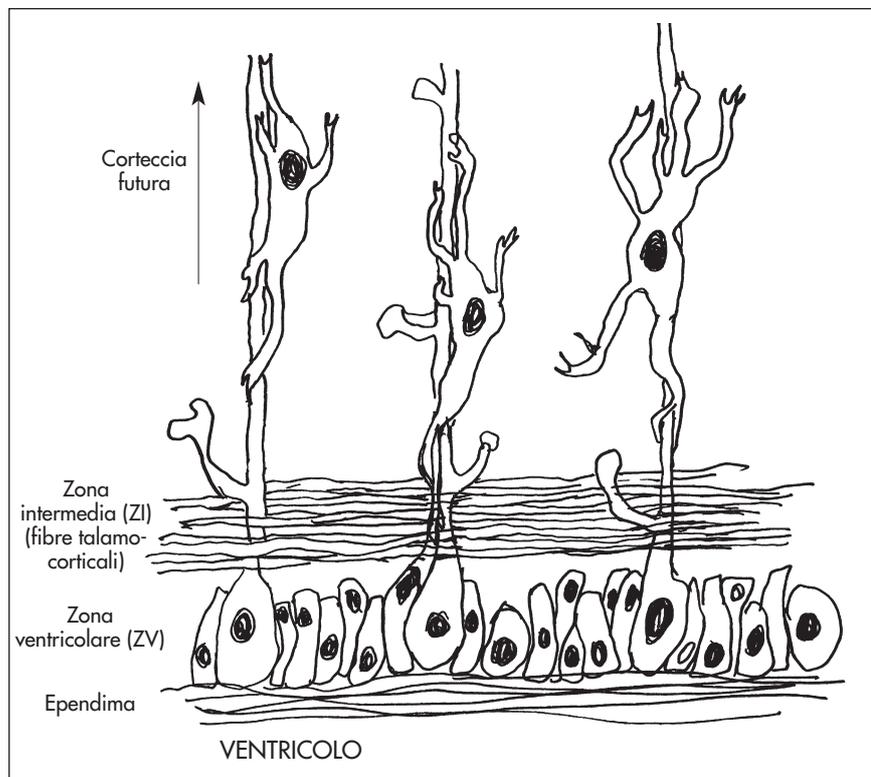


Figura 7. Maturazione dei neuroni e delle cellule gliali dai loro progenitori collocati nella zona ventricolare (ZV) subito sopra l'ependima, e successiva migrazione attraverso la zona intermedia (ZI) formata da fibre talamo-corticali, verso la corteccia. I neuroni si "arrampicano" lungo la estroflessione verticale di cellule gliali in via di maturazione.

periventricolare, che si arrampicano verso la superficie attraverso uno strato neuro-gliale che offre al neurone altrettante, precise, rettilinee "pertiche" su cui effettuare l'arrampicata (Figura 7). Così, dallo strato periventricolare i neuroni arrivano alla corteccia, dove si ordinano in 6 strati, si connettono reciprocamente, poi continuano la loro moltiplicazione in senso orizzontale, espandendo largamente la superficie corticale che DEVE corrugarsi (solchi, circonvoluzioni) per "fare spazio a se stessa". Questo processo molto umano di espansione e girazione della corteccia si verifica solo nell'ultimo trimestre di gestazione.

È durante queste fasi che si verificano i difetti di migrazione, di girazione e di sinaptogenesi che determinano ritardo mentale, epilessia, disturbi dell'apprendimento.

CONCLUSIONI: DALLA CITOARCHITETTURA ALLA FUNZIONE, ALL'IMMAGINE

Tutto questo, avant'ieri, non si vedeva e non si capiva. Golgi ci ha dato una prima chiave di lettura con l'impregnazione cromoargentica. Brodmann ci ha dato una anatomia descrittiva su base citoarchitetture. Broca, il padre della neuropsicologia, ha aperto la strada per una comprensione semplificata della funzione delle aree. Le moderne tecniche di immagine, di elettrostimolazione e di elettroregistrazione su singoli neuroni ci consentono oggi di vedere "in diretta" il nostro cervello che pensa, che decide, e che soffre.

Bibliografia di riferimento

- Barr ML, Kiernan JA. Anatomia del sistema nervoso umano. Milano: Mc Graw-Hill Libri Italia, 1955.
- Churchland PM. Il motore della ragione, la sede dell'anima. Milano: Il Saggiatore, 1998.
- LeDoux J. Il sé sinaptico. Milano: Raffaello Cortina Editore, 2002.
- Panizon F. Neuroscienze dello sviluppo. Parte I (Io robot). Trieste: Medico e Bambino, 2006.
- Panizon F. Il danno cerebrale minimo, ovvero il disturbo maturativo dell'encefalo. Medico e Bambino 2006;25:647-55.
- Rizzolatti G, Sinigaglia C. So quel che fai. Milano: Raffaello Cortina Editore, 2006.
- Spataro A. Il linguaggio dell'uomo: filogenesi e ontogenesi. Medico e Bambino 2007; 26:332-5.
- Zigmond MJ, Bloom FE, Landis SC, Roberts JL, Squire LR. Fundamental Neuroscience. London: Academic Press, 1999.

Neuroimmagini funzionali per la neurofisiologia e la neuropatologia dello sviluppo

FRANCO PANIZON

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

FUNCTIONAL NEUROIMAGES IN NEUROPHYSIOLOGY AND DEVELOPMENTAL NEUROPATHOLOGY

(Medico e Bambino 2007;26:435-439)

Key words

Neurophysiology, Developmental neuropathology, Myelination, Wernicke's area, Gilles de la Tourette syndrome

Summary

The development of the cerebral cortex, mainly linked to gyration, especially in the prefrontal and visual areas, is the most distinctive phenomenon of the Homo species. From birth onwards, brain growth is mainly due to the numeric increase in the glia cells, whose ratio with the neurons goes from 1.7 at birth to 10 when the development is over, and to the growth and myelination of dendrites and axons (white substance). The maturation of each area occurs through an increase in the local ratio between white and grey substance. Numerous little differences distinguish male from female brain, being the male brain characterized by a major hemispheric asymmetry, minor diameter of the corpus callosum; major size of the amygdala, minor dimensions of the hippocampus; major dimension of the striatum and minor dimensions of the caudatum. At least some of these differences are due to the effect of testosterone, which is probably also responsible for the major incidence in males of a few disorders: hyperactivity (disorder of the right pre-frontal striated area, inhibiting system at the level of the base ganglions and cerebellum), dyslexia (Wernicke's area) and autism (microstructural anomalies in rhombencephalon, mesencephalon and in cerebellum, but also in the hemispheric cortex).

Morpho-functional alterations can be observed in Gilles de la Tourette syndrome and in the compulsive obsessive disorder. Dorsolateral-frontal and prefrontal perfusion and metabolic defects, as well as an increase in the size of the hypophysis, can be observed in depression. A similar increase occurs also in nervous anorexia, accompanied by a (reversible) decrease in the cerebral substance thickness. Very small hyperdense focuses can be seen in the tension/tiredness syndrome.

Le tecniche di "imaging" (Risonanza Magnetica Nucleare o RMN) e di "imaging funzionale" (Positron Emission Tomography o PET, Single Photon Emission Tomography o SPECT, Magnetic Resonance Spectroscopy o MRS) hanno contribuito straordinariamente al nostro immaginario, forse ancor più che alla nostra comprensione dei meccanismi che sottendono il pensiero e gli affetti.

Noi oggi quasi non possiamo pensare a quello che succede nel nostro cervello se non nei termini che quelle immagini ci hanno dettato, come evidenze di onde colorate che diffondono sulla

superficie della corteccia o che rimbazzano tra questa e le strutture del grigio sottocorticale.

Detto questo, potrebbe essere che la lettura di quanto seguirà possa risultare, per molti, deludente. Molte ricerche hanno solo contraddetto i risultati di ricerche precedenti; molte hanno prodotto comunque assai meno di quanto ci si attendesse (ma forse non più di quanto fosse ragionevole attendersi); molte infine hanno solo confermato quanto esami post-mortem, oppure differenti indagini sul vivente, comprese l'indagine clinica e le indagini basate su riscontri EEGra-

fici, ci avevano già fatto comprendere o quanto meno intuire. Altre, certamente, sono sfuggite alle capacità di ricerca dell'Autore.

Quanto segue è un lacunoso tentativo di sintesi dei risultati più significativi e ripetibili e delle interpretazioni fisiopatologiche che ne derivano.

LO SVILUPPO NORMALE

Certissimamente il sistema nervoso centrale è quello che subisce, nel corso dello sviluppo, le modificazioni più importanti. A differenza degli altri sistemi (con l'eccezione di quello immunitario) continua la sua maturazione "macro" dopo la fine del terzo mese di vita intrauterina, fino a dopo la nascita; da allora, la maturazione "micro" continua per tutta l'età dello sviluppo, con ritmi diversi nelle sue varie strutture e sedi, a "ondate" successive che grosso modo corrispondono agli stadi maturativi di Piaget. Gli studi di neuroimmagine registrano una lieve ma significativo dimorfismo sessuale.

Neuroni e glia; la mielinizzazione e l'aumento volumetrico del cervello

A differenza dei neuroni, il cui rinnovo, dalla nascita in poi, si arresta, e il cui numero, da quel momento, è in continua, lenta discesa, le **cellule della glia** continuano a rinnovarsi e aumentano di numero, all'inizio molto rapidamente, poi più lentamente, con un rapporto numerico rispetto ai neuroni che cresce da 1,7 fino a 10.

La **mielinizzazione degli oligodendrociti** resta comunque il principale fattore di sviluppo pondero-volumetrico dell'encefalo, dalla nascita in poi, seguito dall'aumento del volume liquorale e delle dimensioni dei ventricoli.

A 5 anni il volume dell'encefalo ha già raggiunto il 95% del volume adulto. Il maschio ha un peso/volume encefalico del 9% in media superiore a quello della femmina, con una differenza che rimane costante.

In entrambi i sessi l'emisfero sinistro è più grande del destro, ma questa asimmetria è più marcata nel maschio, che presenta anche una certa asimmetria nel rapporto tra glia e neuroni (dx > sin).

Il **rapporto bianco/grigio** cresce durante tutta la vita, inizialmente (e specialmente nei primi 2 anni) per il rapido aumento della parte bianca (mielinizza-

zione) e, dopo il secondo o terzo decennio di vita, anche per una misurabile lenta diminuzione assoluta del grigio.

L'**attività metabolica cerebrale** cresce anch'essa rapidamente nei primi anni di vita e raggiunge il suo massimo in età pre-adolescenziale, per declinare durante l'adolescenza e via via verso l'età matura.

La corteccia è la sede principale in cui tutti questi cambiamenti "generali" si verificano. Ma questi cambiamenti non hanno la stessa velocità e lo stesso ritmo di sviluppo in tutte le aree cerebrali.

La crescita (e la contemporanea riduzione del rapporto grigio/bianco) è nei primi 3 anni più veloce a carico della corteccia frontale (motricità), nell'età scolare a carico della corteccia temporale e parietale (linguaggio, elaborazione concettuale) e dopo l'adolescenza a carico della corteccia prefrontale (autocontrollo, programmazione, "ragione").

Il **lobo temporale**, e in particolare l'**amigdala** e l'**ippocampo**, presentano significative differenze di genere: l'amigdala (coinvolta nel ricordo non dichiarativo e nelle risposte d'allarme, e nel mantenimento della risposta allo stress) è più grande nel maschio; l'ippocampo (coinvolto nella memoria dichiarativa, nel controllo della risposta allo stress) è di dimensioni maggiori nella femmina. L'ippocampo è anche la struttura più ricca in recettori del cortisolo e quella che più facilmente soffre fino all'atrofia nella risposta allo stress. La regione subicolare e presubicolare dell'ippocampo va incontro a una mielinizzazione relativamente tardiva (durante l'adolescenza), il che potrebbe corrispondere all'acquisizione di un maggiore autocontrollo, e questo fenomeno è più marcato nelle femmine.

Il **corpo calloso**, circa 200 milioni di fibre mielinizzate, aumenta di spessore, nella sua parte medio-sagittale, particolarmente tra i 4 e i 18 anni di età, con una, non universalmente confermata, differenza di genere (per un relativamente maggior spessore del corpo calloso femminile).

I **gangli basali** sono molto più voluminosi nell'uomo che in ogni altra specie animale; la differenza tra l'uomo e gli altri animali è però relativamente meno spinta di quanto non lo sia per la corteccia; l'indice di progressione, cioè l'aumento relativo dei gangli, dagli insettiferi all'uomo, ci dice che i gangli della base sono cresciuti di 16,4 volte (men-

tre l'indice di sviluppo della neocorteccia è di ben 156 volte).

I gangli della base sono le strutture con più spiccato dimorfismo di genere: il caudato è relativamente più grande nelle femmine, e il putamen e il globus pallidus sono relativamente più grandi nel maschio. Una netta asimmetria è stata dimostrata sia per il caudato (dx > sn) sia per il putamen (sn > dx) con dubbie differenze di genere.

I gangli sono stati oggetto di studio per numerosi disturbi dell'età evolutiva, con risultati non sempre univoci (ADHD, corea, sindrome di Gilles de la Tourette, schizofrenia precoce). In tutte queste condizioni, e specialmente nelle prime tre, una loro riduzione dimensionale, assieme a un disturbo del consumo di glucosio, è stata messa in evidenza.

ALTERAZIONI ANATOMOFUNZIONALI IN ALCUNI DISTURBI DELLO SVILUPPO

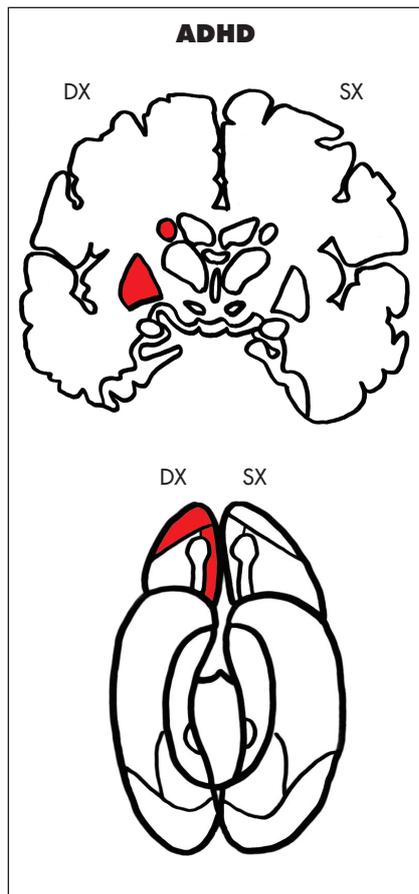
Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD)

La dimostrazione di un ridotto consumo di glucosio in alcune aree dell'encefalo negli adulti che avevano avuto una diagnosi di ADHD è stata una dei primi contributi della nascente metodologia di imaging funzionale dell'encefalo alla conoscenza dell'ADHD, e uno dei più importanti contributi storici alla definizione nosografica (*disease, no disfunction*) della stessa. Peccato che (come è accaduto peraltro per molti studi di questo tipo) questo dato sia stato successivamente smentito.

In termini generali, bisogna premettere a tutto quello che qui verrà riferito la necessità di prendere molti risultati con le molle e di accettare solo quelli più "forti": questo dipende in primo luogo dalla selezione dei pazienti. Infatti, molti dei disturbi psichiatrici dell'età evolutiva, e non solo di questa, definiti di regola solo sulla base di una serie di sintomi e segni, sono sicuramente eterogenei anche sotto il profilo patogenetico.

Sia come sia, sull'ADHD sembra che si possa dire con ragionevole confidenza quanto segue.

Il globus pallidus di destra, l'area frontale anteriore destra e il cervelletto sono significativamente più piccoli nel gruppo ADHD (rilevamenti effettuati mediante risonanza magnetica, RM). Inoltre il caudato mostra un'asimmetria (dx > sn) minore nei soggetti con ADHD rispetto ai controlli. **Nell'insieme i dati**



confermano l'idea che l'ADHD abbia un substrato anatomo-funzionale che riguarda l'area prefronto-striatale di destra e il sistema (inibitorio) extrapiramidale (gangli della base, cervelletto).

La sede di queste alterazioni si adatta bene sia con le manifestazioni cliniche della sindrome (impulsività, difetto di autocontrollo, difetto di attenzione) sia con l'elevata frequenza con cui l'ADHD colpisce i nati pretermine, e specialmente i grandi prematuri.

Autismo

Gli studi post-mortem hanno dimostrato significative alterazioni microstrutturali nell'ippocampo, nella corteccia entorinale, nell'amigdala, nel cervelletto.

Anche per l'autismo, come per l'ADHD, sono stati i primi studi, agli esordi dello sviluppo delle metodiche di imaging (1987), a orientare l'opinione generale, spostando fortemente verso l'organico le allora prevalenti teorizzazioni dell'autismo come disturbo primario della comunicazione madre-figlio.

Il primo di questi studi ha portato alla dimostrazione di anomalie di sviluppo del cervelletto, in particolare dei lobuli VI e VII, in un giovane soggetto autistico, contribuendo fortemente a spostare verso l'organico e il congenito la natura di questo disturbo, ritenuto allora dai più funzionale e acquisito. Gli studi di immagine hanno portato contributi più sistematici in quella direzione, molto più significativi in termini morfologici che non in termini funzionali.

Studi di RM hanno dimostrato, sia in soggetti autistici high-functioning (con QI alto) o con sindrome di Asperger sia in soggetti autistici con QI basso, una elevata frequenza di anomalie della migrazione neuronale, fino alla polimicrogiria, macrogiria, schizoencefalia.

Anche il cervelletto mostra segni di disturbato sviluppo, con una tendenza ad avere un volume minore della norma. Particolarmente interessata, come si è detto, è risultata essere la regione mediosagittale dei lobuli VI e VII, il cui volume appare distribuito in modo bimodale (ridotto nel 90% circa dei casi, aumentato nel 10%).

Oltre a queste, altre alterazioni morfologiche sono state riportate in soggetti autistici, ma si tratta di dati sostanzialmente eterogenei, come eterogenea è probabilmente la natura dell'autismo (oligogenica multifattoriale: espressione di una particolare labilità che interessa la migrazione neuronale, verosimilmente intercettata da fattori ambientali che disturbano la gravidanza tra il terzo e il sesto mese della vita intrauterina, e anche dopo).

Gli studi mediante PET e SPECT hanno invece dato risultati contraddittori circa il flusso ematico e il consumo di glucosio.

Studi con spettroscopia di RM (MRS) hanno mostrato un difetto di fosfocreatinina nella corteccia prefrontale (ipermetabolismo).

In sintesi, l'autismo è caratterizzato da anomalie microstrutturali, probabilmente dovute a interferenze nella migrazione neuronale e nella sinaptogenesi, con presenza di anomalie strutturali e microstrutturali localizzate nel mesencefalo e nel cervelletto. Tutto questo, come anche la riduzione delle dimensioni del cervelletto (che in qualche modo accomuna l'autismo all'ADHD), si adatta all'idea che l'autismo sia in parte dovuto a cause ambientali prenatali, tra cui l'esposizione al testosterone (NB: l'autismo, come

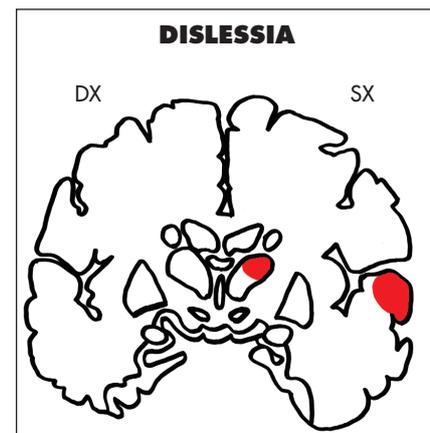
l'ADHD è un disturbo a grande prevalenza maschile).

Dislessia

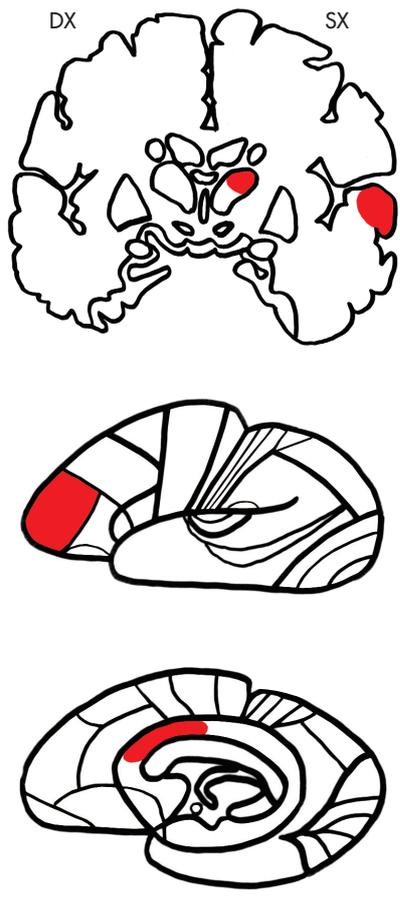
Anche per la dislessia partiamo da alcune significative notizie anatomo-istologiche, la più consistente delle quali è data dalla ridotta asimmetria sn > dx del planum temporale, distorsioni della citoarchitettura nella corteccia, nel nucleo genicolato mediale, e negli strati magno-cellulari del nucleo genicolato laterale. Questi dati hanno trovato conferma su più larga scala dalla MMR, che ha dimostrato che tali alterazioni si associano a un aumento relativo delle dimensioni del planum temporale destro rispetto al sinistro. Queste alterazioni correlano quantitativamente con l'entità del disturbo.

Il terzo posteriore del corpo calloso è risultato più spesso in un gruppo di dislessici rispetto al gruppo di controllo. Studi funzionali (PET) durante la lettura hanno dimostrato una asimmetria del flusso ematico, con una correlazione positiva tra la qualità delle performance e la quantità del flusso nell'area di Wernicke e con una riduzione del flusso proporzionale all'entità del disturbo nell'area temporo-parietale posteriore all'area di Wernicke, dato che suggerisce una impropria sinaptogenesi dei dislessici in quest'area. Inoltre un maggior consumo di glucosio (impegno compensatorio?) è stato trovato nei dislessici.

In sintesi, nella dislessia si rileva una riduzione della asimmetria sn > dx del planum temporale e una riduzione del flusso ematico nell'area di Wernicke, proporzionale al grado del disturbo. Le alterazioni anatomo-funzionali si ritrovano dunque nell'area in cui potevano essere previste, deputata alla decodificazione del linguaggio (NB: anche la dislessia è un disturbo molte



SINDROME DI GILLES DE LA TOURETTE



volte più comune nel maschio che nella femmina, e l'idea che derivi da un microdanno da esposizione al testosterone è ragionevole).

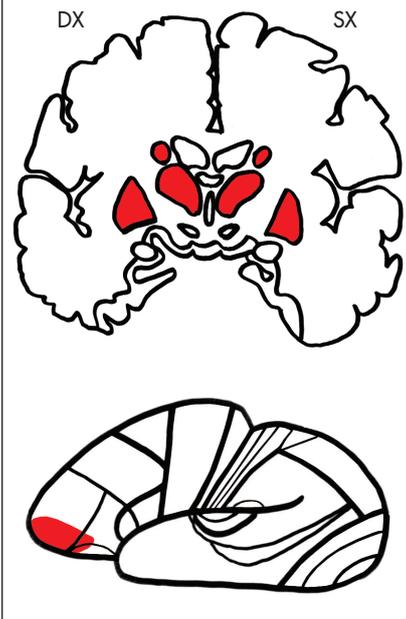
Sindrome di Gilles de la Tourette

Nel gruppo dei tourettiani il volume del putamen + globus pallidus è inferiore rispetto ai soggetti normali, ma questa particolarità riguarda quasi esclusivamente i soggetti con comorbilità per ADHD.

Studi PET e SPECT hanno dimostrato un ridotto metabolismo del caudato ventro-mediale, e alterazioni dello stesso segno a carico della corteccia cingolata, insulare e frontale.

La corteccia prefrontale e i gangli della base costituiscono un sistema decisionario autoregolato, che appare disfunzionale nella sindrome di Tourette, sindrome che può essere letta, grosso modo, come dovuta a un difetto di inibizione.

DISTURBO OSSESSIVO-COMPULSIVO



Disturbo ossessivo-compulsivo (DOC)

Non è un disturbo tipico dell'età dello sviluppo, sebbene nemmeno possa essere considerato eccezionale. Il tipo di risposta farmacologica suggerisce che, come la depressione, **il disturbo possa dipendere da una disfunzione del sistema serotoninergico, e di un teorico loop cortico-striatale-talamico-corticale, con partenza e arrivo nella corteccia orbito-frontale.**

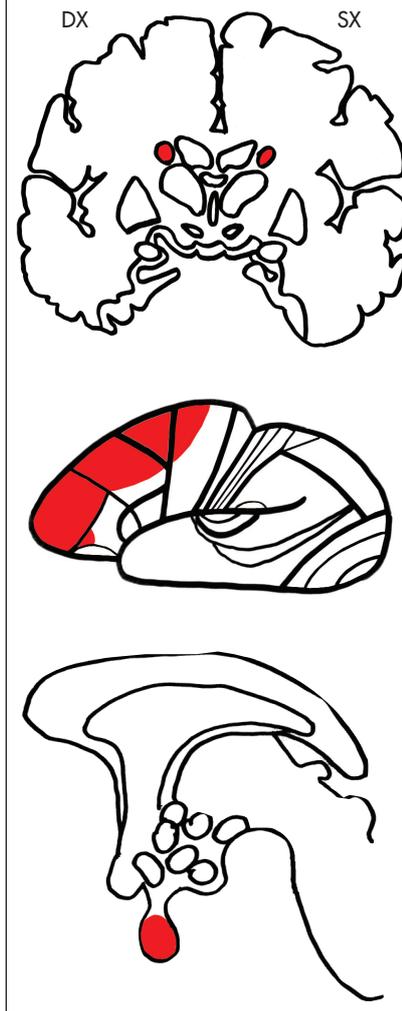
Gli studi di neuroimmagine funzionale (PET) confortano questa teoria, dimostrando una iperattività in queste regioni durante gli episodi ossessivo-compulsivi: in particolare, un aumento dell'attività metabolica e del flusso ematico in corrispondenza della corteccia orbito-frontale e del caudato, una conseguente inibizione del pallido, e una ancora conseguente disinibizione del talamo con deregulation nel loop.

Gli studi di neuroimmagine, come il quadro clinico, avvicinano il DOC alla sindrome di Tourette. Sia l'uno che l'altra hanno una base genetica, e possono essere scatenati da eventi post-natali, tra i quali è considerato anche il ruolo dell'autoaggressione indotto dall'infezione streptococcica (PANDAS e altre patologie affini).

Depressione

Non è un disturbo tipico del bambino, anche se ormai la possibilità di esor-

DEPRESSIONE



dio di episodi depressivi maggiori in tutte le età, anche durante l'età della scuola, ma specialmente nell'età adolescenziale, può essere data ormai per scontata. Gli studi sono numerosi, anche se riguardano esclusivamente adolescenti e adulti, e i risultati sono in parte conflittuali. Tuttavia, almeno per quanto riguarda il disturbo unipolare, c'è una consistente evidenza di un difetto della perfusione e del metabolismo cerebrale, che coinvolge specialmente la corteccia dorso-latero-frontale e pre-frontale, forse in misura più rilevante a sinistra, con una correlazione tra grado di ipoperfusione e gravità dei sintomi e con una reversibilità del reperto in terapia o comunque al di fuori degli episodi.

L'ipofisi è mediamente ingrandita, in accordo con l'idea (confermata dai do-

saggi dell'ACTH e del cortisolo) di una situazione di stress sottostante e forse di una anomalia strutturale nell'asse ipofisi-surrene.

Le dimensioni del caudato risultano in molti studi significativamente ridotte rispetto alla norma nel disturbo unipolare; significativamente maggiori, invece, nel disturbo bipolare.

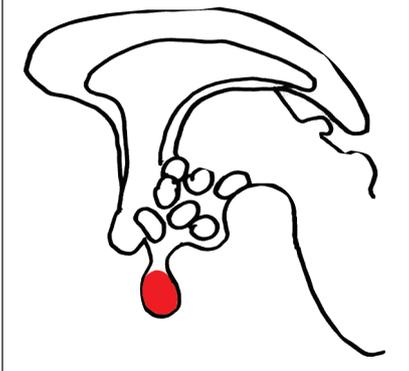
In sintesi, negli episodi depressivi si rilevano alterazioni funzionali, che regrediscono con l'esaurimento, spontaneo o farmacologico, del disturbo. Si tratta: a) di segni indiretti di stress (ingrandimento dell'ipofisi); b) di segni indicativi di un ridotto metabolismo nelle sedi operativo-decisionali della corteccia prefrontale e delle aree non motorie del lobo frontale; c) di segni dubbi di interessamento funzionale dei gangli della base, segnatamente del caudato. Queste alterazioni non sono in contrasto con l'idea, oggi largamente prevalente, che vede la depressione come un disturbo del sistema dei recettori delle monoamine, in particolare della serotonina e della dopamina, sistema le cui fibre irradiano verso le aree che nella depressione appaiono "visibilmente" disfunzionali.

Anoressia mentale

Qui è difficile distinguere tra anomalie morfo-funzionali primarie e danni secondari al digiuno. Il fenomeno più costante e cospicuo è quello della pseudoatrofia, con allargamento dei ventricoli, accompagnato dall'evidenza di un ridotto metabolismo glucidico senza particolarità di distribuzione in aree differenti. L'alterazione persiste a lungo anche dopo la regressione di sintomi. L'ipofisi risulta anch'essa significativamente ridotta di volume rispetto ai controlli.

In sintesi: riduzione del volume

ANORESSIA MENTALE



dell'ipofisi e dello spessore della sostanza bianca, egualmente interpretabili come effetti della denutrizione.

Sindrome della tensione-stanchezza post-infettiva

L'alterazione più frequentemente riportata riguarda la presenza di piccole o piccolissime aree di iper-intensità (comunque alquanto più numerose che nei controlli) nella sostanza bianca, con ipoperfusione. **Questo suggerisce che la sindrome non sia meramente funzionale, ma che possa essere sottesa, o accompagnata, almeno in una parte dei casi, da un vero e proprio processo di leuco-encefalite.**

Bibliografia di riferimento

- Allen G, Courchesne E. Differential effect of developmental cerebellar abnormality on cognitive and motor functions in the cerebellum: an fMRI study in autism. *Am J Psychiatry* 2003;160:262.
- Attwell D, Iadecola C. The neural basis of functional brain imaging signals. *Trends Neurosci* 2002;25:621.

- Black KJ, Botteron KN. Neuroimaging in anorexia nervosa and bulimia nervosa. In: Krishnan KRR, Doraiswamy PM (eds). *Brain Imaging in Clinical Psychiatry*. New York: Marcel Dekker Ed, 1997:267.
- Boddaert N, Zibovicius, Botteron KN, Figniel GS. The neuromorphometry of affective disorders. In: Krishnan KRR, Doraiswamy PM (eds). *Brain Imaging in Clinical Psychiatry*. New York: Marcel Dekker Ed, 1997:145.
- Boddaert N, Zibovicius M. Functional neuroimaging and childhood autism. *Pediatr Radiol* 2002;32:1.
- Brambilla P, Hardan AY, di Nemi SU, et al. Brain anatomy and development in autism: review of structural MRI studies. *Brain Res Bull* 2003;61:557.
- Brambilla P, Hardan AY, di Nemi SU, et al. The functional neuroanatomy of autism. *Functional Neurology* 2004;19:9.
- Cousins J, Gonzales M. Brain imaging in chronic fatigue syndrome. In: Krishnan KRR, Doraiswamy PM (eds). *Brain Imaging in Clinical Psychiatry*. New York: Marcel Dekker Ed, 1997:615.
- Friedman SD, Shaw DW, Artru AA, et al. Regional brain chemical alterations in young children with autism spectrum disorder. *Neurology* 2003;60:100.
- Giedd JN, Castellanos FX. Developmental disorders. In: Krishnan KRR, Doraiswamy PM (eds). *Brain Imaging in Clinical Psychiatry*. New York: Marcel Dekker Ed, 1997:121.
- Honey GD, Fletcher PC, Bullmore ET. Functional brain mapping of psychopathology. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;72:432.
- Kumar A. Pet studies in mood disorders. In: Krishnan KRR, Doraiswamy PM (eds). *Brain Imaging in Clinical Psychiatry*. New York: Marcel Dekker Ed, 1997:215.
- Nigel JN. Normal brain development ages 4-18. In: Krishnan KRR, Doraiswamy PM (eds). *Brain Imaging in Clinical Psychiatry*. New York: Marcel Dekker Ed, 1997:103.
- Rossion B, Caldara R, Segher M, et al. A network of occipito-temporal face-sensitive areas besides the right middle fusiform gyrus is necessary for normal face processing. *Brain* 2003;26:2381.
- Sakse R, Kanwisher N. People thinking about thinking people. The role of temporoparietal junction in therapy of mind. *Neuroimage* 2003;19:835.

Nella fabbrica delle immagini. La risonanza magnetica

LUDOVICO DALLA PALMA

Già Direttore dell'Istituto di Radiologia dell'Università di Trieste

NEUROIMAGES

(Medico e Bambino 2007;26:440-443)

Key words

Nuclear Magnetic Resonance or NMR, Positron Emission Tomography or PET, Single Photon Emission Tomography or SPECT, Magnetic Resonance Spectrography or MRS

Summary

Imaging techniques such as Nuclear Magnetic Resonance or NMR, Positron Emission Tomography or PET, Single Photon Emission Tomography or SPECT and Magnetic Resonance Spectrography or MRS have contributed to understand the mechanisms of the different forms of perception, action, thinking, feeling, as well as of affective disorders.

Each technique has its specificity and enables to "see" each phenomenon from different points of view. As a whole, these techniques give us some space-temporal indications: the type of structures, cell groups and also what and when single neurons activate, in which sequence during the performing of a task, under the action of a specific stimulus or when resting. Deviations from normality registered in standard conditions help us understand the site and the quality of the neuro-functional substrata involved in some disorders of the psychic sphere. In the present article the different investigation techniques and their applicative specificity are illustrated.

Lo sviluppo delle conoscenze sul funzionamento della macchina per pensare (e per sentire) che è il cervello, e sulle sue deviazioni, ha qualcosa di entusiasmante.

Ma anche la corsa tecnologica (una tecnologia strettamente intrecciata con la scienza) che ha esaltato la capacità di rendere in immagini il pensiero (e il sentimento) non è meno esaltante, anche se più per gli addetti ai lavori.

In questa corsa, fa da protagonista la risonanza magnetica: è la RM che ci ha permesso di conoscere il substrato molecolare delle funzioni e delle patologie del cervello.

Diverse sono le tecniche che possono essere utilizzate: tecniche morfologiche (RM convenzionale, RM angiografica, RM di diffusione e di perfusione) e tecniche funzionali (RMF, funzionale, e RMS, spettroscopica, o metabolica).

RM MORFOLOGICA

Risonanza magnetica convenzionale

La RM convenzionale documenta le strutture anatomiche dell'encefalo.

Ma le tecniche di acquisizione del segnale sono diverse e altamente specializzate:

- *sequenze spin-echo* (SE) e *turbospin-echo* (TSE) per le informazioni anatomiche di base;
- *sequenze inversion recovery* (IR) per lo studio della giunzione tra sostanza bianca e grigia, per le anomalie di sviluppo della corteccia e dell'ippocampo;
- *sequenze Gradient-Echo* (GRE o FFE) per la patologia emorragica e/o calcifica;
- *sequenze Flair*, dotate di alta risoluzione di contrasto, per lo studio delle displasie corticali, necrosi laminare, sclerosi tuberose e sclerosi multipla.

Angiografia di risonanza magnetica

Lo sviluppo delle tecniche di acquisizione 3D e di mezzi di contrasto paramagnetici ha consentito di impiegare la RM per lo studio non invasivo dei vasi. Questa tecnica, abbinata a quella di diffusione e perfusione, consente di valutare non solo l'alterazione del vaso (stenosi, ostruzione, dilatazione aneurismatica), ma anche il danno cerebrale a valle.

RM di diffusione e RM di perfusione

La *RM di diffusione* è basata sulle proprietà di spostamento delle molecole d'acqua nell'ambiente intracellulare: tale spostamento è alterato da ogni difetto dell'integrità cellulare.

Il principio di questa tecnica si basa sul fatto che la diffusione delle molecole d'acqua è rapida e omogenea (comportamento isotropico) nella sostanza grigia, mentre è variabile in funzione del grado di mielinizzazione delle fibre (comportamento anisotropico) all'interno della sostanza bianca.

I due parametri di riferimento sono il coefficiente di diffusione e la frazione anisotropica. Quest'ultima riflette la naturale asimmetria del movimento dei fluidi che diminuisce quando esiste danno degli assoni e delle guaine mieliniche.

La riduzione del coefficiente apparente di diffusione (ADC) riflette un aumento dell'acqua intracellulare (edema intracellulare).

Lo studio della frazione anisotropica fornisce precise indicazioni sulla direzione delle fibre mieliniche, cioè permette di visualizzare i fasci, consentendo di migliorare le nostre conoscenze sulle connessioni anatomiche tra le strutture cerebrali.

Attraverso quest'ultima tecnica è possibile seguire il processo di maturazione encefalica, durante il quale i valori del coefficiente di diffusione si modificano, seguendo un gradiente caudocraniale e dorsoventrale che è quello del processo di mielinizzazione.

Le immagini di diffusione e quelle di perfusione forniscono elementi con elevato valore predittivo relativamente all'esito della patologia ipossico-ischemica del neonato.

La RM di diffusione trova utili applicazioni negli errori congeniti del metabolismo, capitolo ampio della patologia pediatrica.

La *RM di perfusione* misura l'apporto di ossigeno e di metaboliti al tessuto cerebrale attraverso il flusso ematico nel letto capillare.

Lo studio della perfusione tissutale consente di interpretare tutti i fenomeni correlati a una ipoperfusione. È ovvio che la maggior indicazione all'impiego di questa tecnica è rappresentata dalla patologia ischemica cerebrale.

La *combinazione delle due tecniche* (perfusione capillare e diffusione dell'acqua tissutale) è la procedura più sempli-

ce per ricevere indicazioni quantitative sulla "penombra" ischemica. Questa procedura è oggi possibile con le moderne apparecchiature di RM ad alto e altissimo campo.

La perfusione è definita come la quantità di sangue arterioso che attraversa un certo volume (voxel) in un certo tempo e si misura in ml di sangue/min/g di tessuto.

Esistono essenzialmente due tecniche di acquisizione: la DSC (*Dinamic Susceptibility Contrast*), in cui si utilizza un composto paramagnetico con agente di contrasto esogeno; l'ASL (*Arteria Spin Labeling*), con la quale i protoni del sangue arterioso vengono marcati magneticamente con opportuni impulsi a radiofrequenza.

Questa tecnica è particolarmente adatta negli studi funzionali del cervello.

Grazie a queste caratteristiche le tecniche di perfusione RM sono state indicate in letteratura come "gold standard" per la rilevazione delle zone attivate nell'imaging funzionale.

RM FUNZIONALE

La Risonanza Magnetica Funzionale (RMF) è una tecnica che consente di visualizzare aree funzionali dell'encefalo durante test di stimoli motori, sensitivi, cognitivi appositamente ideati, permettendo l'individuazione dell'attività neuronale grazie alle modificazioni del flusso ematico cerebrale.

Tecnica BOLD

La tecnica BOLD (*Blood Oxygenation Level Dependent*) è quella più comunemente usata e si basa sulle modificazioni di segnale dovute alle variazioni del rapporto tra ossiemoglobina e deossiemoglobina, caratterizzato da diverse proprietà magnetiche: l'ossigeno ematico è utilizzato come mezzo di contrasto endogeno.

Quando è attivata un'area funzionale dell'encefalo, vi è un aumento del flusso ematico cerebrale con conseguente aumento di ossiemoglobina nel distretto capillare. L'ossigeno presente però non è completamente utilizzato dal tessuto cerebrale attivato, per cui una maggior quantità di ossiemoglobina raggiunge il distretto venoso dove prevale generalmente la deossiemoglobina: quest'ultima è una molecola paramagnetica e la sua riduzione diminuisce la suscettibilità magnetica locale. L'attivazione cerebrale comporta una riduzione della con-

centrazione relativa di deossiemoglobina e dunque un aumento del segnale di RM: attraverso i segnali di RM così ottenuti visualizziamo le diverse attività cerebrali che vengono identificate nelle aree ad esse deputate.

Il maggior numero di ricerche con RMF si sono occupate dell'analisi della regione motoria primaria (M1) e delle connessioni corticali che servono al controllo motorio.

Altre ricerche hanno dimostrato l'organizzazione somatotopica della corteccia sensorimotoria in modo così accurato da poter realizzare anche la rappresentazione corticale delle singole dita della mano (*Figura 1*).

È stato dimostrato che l'attività nell'area corticale M1 è correlata alla richiesta funzionale e specialmente alla frequenza di ripetizione del movimento, mentre non dipende dalla forza di esecuzione. Inoltre, nella stessa regione è stata osservata l'attivazione correlata anche alla sola immaginazione del movimento delle dita, cioè in assenza del movimento esplicito.

La RMF ha rivelato l'attivazione di connessioni corticali attive durante attività motorie complesse anche in aree non primarie, quali l'area supplementaria motoria e la corteccia premotoria.

Vari studi sono stati effettuati anche a carico della corteccia somato-sensoriale, analizzando l'organizzazione somatotopica nell'area S1 e studiando le specifiche caratteristiche della risposta di quest'area a stimoli dolorosi.

Numerosi studi suggeriscono una

stretta relazione tra la funzione motoria e quella somato-sensitiva. La stimolazione motoria nell'uomo, infatti, può evocare sensazioni somestesiche e la stimolazione della corteccia somato-sensitiva può evocare risposte motorie. Questi studi hanno trovato un ruolo nella pratica clinica, ad esempio nella pianificazione e mappatura prechirurgica di pazienti con lesioni encefaliche suscettibili di intervento chirurgico.

Interessanti sono gli studi sul comportamento funzionale delle aree sensoriali e sull'analisi dei processi cognitivi.

La corteccia visiva è stata la prima a essere valutata nell'uomo: questa è stata studiata accuratamente nella sua organizzazione somatotopica, nelle sue risposte alla frequenza di stimolazione o a variazioni di luminosità (*Figura 2*).

La vie visive sono state suddivise funzionalmente in una componente ventrale, dedicata al riconoscimento di specifiche caratteristiche degli stimoli visivi quali il colore e la tessitura, e una componente dorsale dove avvengono le operazioni spaziali quali l'elaborazione del movimento visivo e l'attenzione visivo-spaziale. Queste aree sono state associate, inoltre, anche con funzioni visive immaginative.

Con la RMF è stata anche dimostrata l'esistenza, nella componente ventrale, di aree corticali specificamente dedicate alla percezione di particolari oggetti visivi quale il volto umano. Questa scoperta avvalorava l'ipotesi dell'organizzazione delle vie visive nella forma di singoli moduli che servono a funzioni specifici-

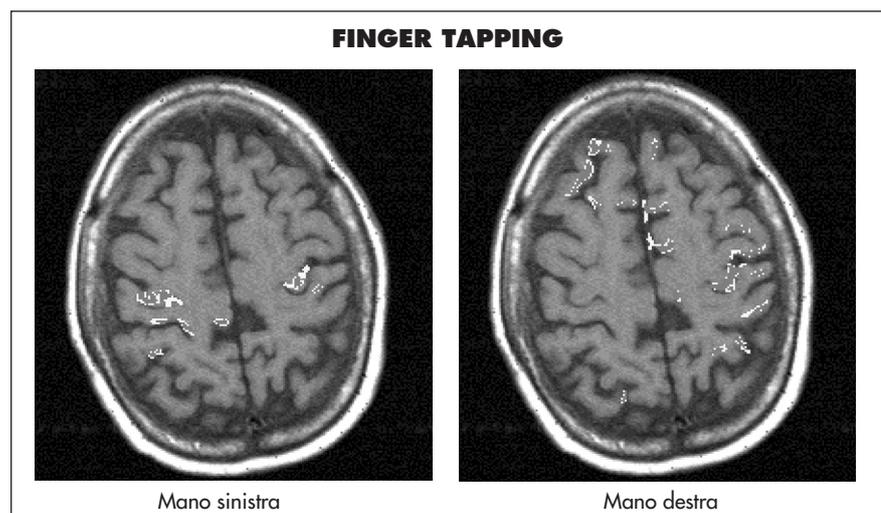


Figura 1. A seconda del lato del movimento di opposizione delle dita si osserva l'attivazione dell'area motoria a livello della corteccia motoria: mentre con il movimento delle dita di destra si attiva l'area motoria controlaterale, con il movimento delle dita di sinistra si attiva l'area motoria di entrambi i lati.

STIMOLO VISIVO

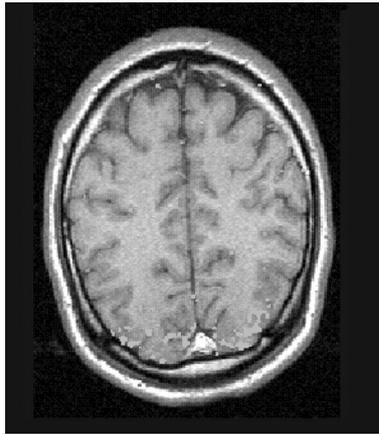


Figura 2. Lo stimolo visivo provocato dalla illuminazione attiva le aree cerebrali posteriori in prossimità della scissura calcarina.

che altamente specializzate. Meno importanti sono le informazioni ottenute con la RMF sull'area olfattiva per la discreta complessità funzionale di questa attività.

Sono state comunque individuate zone di attivazione in conseguenza di stimoli olfattivi in corrispondenza della corteccia orbitofrontale, della corteccia piriforme e del lobo frontale infero-mediale nonché del solco temporale superiore e dell'insula.

Lo studio dei processi funzionali legati al linguaggio, al pensiero e all'attenzione, è condizionato dalla difficoltà di stabilire una condizione di riposo perché il soggetto sveglio non smetterà mai di pensare (e perciò di parlare tra sé e sé) e di volgere la sua attenzione a qualcosa. Il problema è stato affrontato utilizzando come livello base o di riferimento una certa attività, per procedere poi all'attività sperimentale e isolare la risposta con il metodo della sottrazione delle mappe evocate dalle due attività.

Con questo metodo è stata analizzata nelle diverse componenti una funzione complessa come il linguaggio. Ci sono prove convincenti che le aree di Broca e di Wernicke, insieme alla corteccia prefrontale dorso-laterale e all'area supplementare motoria, siano punti nodali delle connessioni neurali per il linguaggio. La RMF ha dimostrato una lateralizzazione delle funzioni linguistiche con localizzazione, in corrispondenza della corteccia prefrontale sinistra.

L'organizzazione delle connessioni neurali del linguaggio sembra essere

conservata anche in soggetti sordi congeniti: questa osservazione suggerisce l'esistenza di forti necessità biologiche che guidano lo sviluppo delle vie di elaborazione linguistica, indipendentemente dalla struttura e dalla modalità del linguaggio.

Particolare difficoltà sta presentando lo studio delle attività cognitive derivanti dalle limitate conoscenze dell'organizzazione anatomica di molti processi cognitivi, rispetto alla relativamente nota anatomia funzionale dei processi sensitivo-motori. Infatti, mentre nello studio della visione si può fare affidamento sui principi spaziali di retinotopia e si possono facilmente modificare le caratteristiche degli stimoli quali la dimensione, il colore e il movimento, le operazioni esaminate dagli studi cognitivi, invece, tipicamente coinvolgono più regioni cerebrali e impiegano stimoli con caratteristiche astratte e scale dimensionali sconosciute.

Per quanto riguarda invece l'attenzione, sia valutazioni cliniche che strumentali (PER) hanno attribuito un ruolo importante all'emisfero destro, e in particolare alla corteccia prefrontale.

Spettroscopia di risonanza magnetica

La Spettroscopia con tecnica di Risonanza Magnetica (MRS) è una metodica di studio di recente applicazione clinica, che consente di ottenere informazioni metaboliche e istologiche ultrastrutturali del tessuto in esame in vitro e in vivo.

Il principio chimico-fisico su cui si basa la metodica è denominato "chemical-shift" e consiste nella constatazione che un determinato elemento chimico presenta frequenze diverse di risonanza in rapporto all'ambiente molecolare a cui è chimicamente legato. In altre parole differenti molecole possono essere rivelate e distinte in base alle loro diverse frequenze di risonanza.

In campo clinico i nuclei usualmente esaminati sono l'idrogeno (^1H) e il fosforo (^{31}P) perché presentano un range di chemical-shift sufficientemente ampio e perché sono abbondanti.

La ^1H -MRS rappresenta oggi la tecnica usualmente utilizzata a scopo clinico, perché permette di ottenere spettri ad alta risoluzione da piccoli volumi di interesse, e consente di individuare numerosi metaboliti cerebrali con diverso significato biochimico quali l'N-acetil-aspartato (NAA), la colina, la creatinina e l'inositolo.

La spettroscopia al fosforo (^{31}P -MRS)

permette di studiare il metabolismo energetico dei muscoli e del cervello. Rispetto alla spettroscopia protonica, quella al fosforo è caratterizzata da una bassa sensibilità e da una bassa concentrazione naturale, e presenta, quindi, una minore risoluzione spaziale.

Altri nuclei quali ^{23}Na , ^{19}F , K e ^{13}C possono essere utilizzati a livello di laboratorio.

La spettroscopia protonica è quella più usata a livello cerebrale. I composti che entrano in risonanza sono i seguenti:

- N-acetil-aspartato, che è ritenuto essere il marker neuronale che diminuisce con la morte dei neuroni;
- lattato, che è il prodotto del metabolismo anaerobico e può indicare ipossia;
- glutammato e aspartato, che sono neurotrasmettitori eccitanti;
- acido gamma-aminobutirrico (GABA), neurotrasmettitore inibente;
- colina citosolica, che include primariamente molecole mobili coinvolte nel metabolismo della membrana fosfolipidica, ma anche piccole quantità di acetilcolina, che è un neurotrasmettitore, e il suo precursore, la colina;
- mioinositolo, che è importante nel metabolismo fosfolipidico;
- molecole quali la creatina e la fosfocreatina che comunemente hanno una concentrazione relativamente costante in tutto il cervello e sono spesso usate come molecole di riferimento.

La MRS viene usata per identificare anomalie biochimiche cerebrali regionali; è una metodica che, per la psichiatria, è limitata alla sua ricerca; invece in neurologia e neurochirurgia è utilizzata per la caratterizzazione dei tumori (Figura 3), per l'ictus, per l'identificazione del tessuto epilettogeno ecc.

In psichiatria la MRS potrà essere utile in un prossimo futuro nella diagnosi differenziale di malattie a patogenesi diversa, come la demenza. Nella demenza vascolare si verificano una diminuzione di PME (Putative All Membrane Breakdown Blocks) e un aumento di PDEs (Putative Cell Membrane Breakdown Products). Nella demenza precoce di Alzheimer si osserva invece un aumento di PME.

Alcuni ricercatori (Dager SR, et al.) hanno osservato, in pazienti affetti da panico, variazioni nella concentrazione di lattato sotto iperventilazione controllata.

La MRS è stata impiegata nello studio del metabolismo cerebrale in soggetti con disturbi dell'affettività.

La MRS fosforica ha documentato va-

MESSAGGI CHIAVE

□ La costruzione della corteccia avviene, sulla traccia di un piano d'insieme organizzato da geni-architetto, e sotto l'azione delle numerose molecole ad effetto locale. È durante queste fasi che si verificano i difetti di migrazione, di girazione e di sinaptogenesi che daranno poi luogo a patologie neuro-psichiatriche, dall'epilessia alla dislessia, all'autismo.

□ Le tecniche di imaging morfologica (RM) e di imaging funzionale (RMF) hanno contribuito alla comprensione dei meccanismi della percezione, azione, pensiero, sentimento, così come di molti dei disturbi della sfera psico-affettiva.

□ Ciascuna delle tecniche utilizzate ha la sua specificità e consente di "vedere" ciascun fenomeno fisiologico o patologico sotto diversi punti di vista.

□ Lo sviluppo della corteccia cerebrale, legato principalmente alla girazione, costituisce il fenomeno più fortemente distintivo del genere *Homo*.

□ La crescita del cervello, dalla nascita in poi, è dovuta all'aumento numerico delle cellule della glia e allo sviluppo e mielinizzazione delle fibre (sostanza bianca).

□ Numerose piccole differenze distinguono il cervello maschile da quello femminile: almeno una parte di queste differenze è dovuta all'effetto del testosterone, che è anche probabilmente il responsabile della maggiore incidenza, nel maschio, di alcune patologie: iperattività (disturbo nell'area prefronto-striata di destra, sistema inibitorio a livello dei gangli della base e del cervelletto), dislessia (area di Wernicke) e autismo (anomalie microstrutturali nel rombencefalo, nel mesencefalo e nel cervelletto, ma anche nella corteccia emisferica).

□ Nella sindrome di Gilles de la Tourette e nel disturbo ossessivo-compulsivo si rilevano alterazioni morfo-funzionali dei nuclei della base. Nella depressione si rilevano un difetto di perfusione e di metabolismo a carico della corteccia dorso-latero-frontale e prefrontale e un aumento delle dimensioni dell'ipofisi, che sono invece ridotte nell'anoressia nervosa. Nella sindrome tensione-stanchezza si riconoscono invece piccolissimi focolai iperdensi.

ATTIVAZIONE MOTORIA PREOPERATORIA

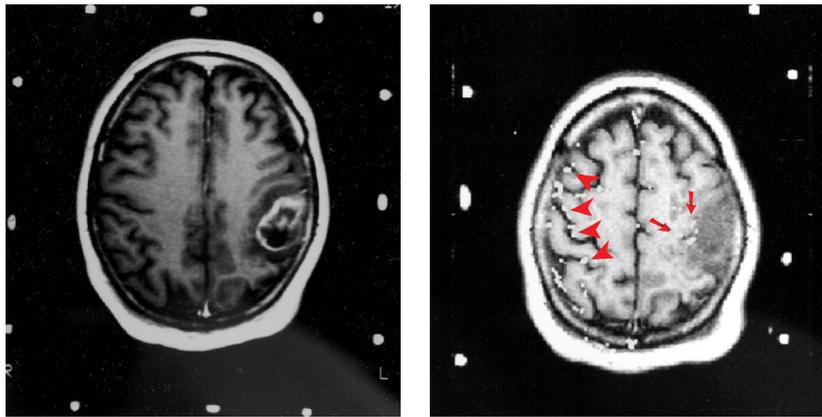


Figura 3. Paziente portatore di neoplasia cerebrale. Si osservano ridotta attivazione motoria in prossimità della lesione (→) e attivazione controlaterale (▶) da compenso.

riazioni dei fosfati di alta energia negli stati depressivi.

La *MRS protonica* può essere usata per misurare i livelli di alcuni farmaci psicotropi e i loro effetti attraverso la valutazione della colina e del mioinositolo.

Bibliografia di riferimento

- Dager SR, Strauss W, Marro KI, et al. Proton Magnetic Resonance Spectroscopy investigation of hyperventilation in subjects with panic disorder and comparison subjects. *J Am Psychiatry* 1995;152:666-72.
- Di Salle F, Briganti F, Mangia S. Risonanza magnetica funzionale cerebrale. In: Del Maschio A e Pozzi-Mucelli R. Mezzi di contrasto in risonanza magnetica. Gaggiano (MD): Polletto Ed, 2003:74-90.
- Di Salle F, Scarabino T, Esposito F, et al. Functional MRI at high field strength. *Rivista di Neuroradiologia* 2004;17:813-21.
- George JS, Aine CJ, Mosher JC. Mapping function in the human brain with magnetoencephalography, anatomical magnetic resonance imaging, and functional magnetic resonance imaging. *J Clin Neurophysiology* 1995;12:406-31.
- Habib M, Demonet JF, Frackowiak R. Neuroanatomic cognitive de language: contribution de l'imagerie fonctionnelle cérébrale. *Revue Neurologique* 1996;152:249-60.
- Hayes E. Functional MRI brings hope in psychiatric drug therapies. *Diagn Imaging*, 7-8/12/2004.
- Hertz-Pannier L, Gaillard WD, Mott SH, et al. Non invasive assessment of language dominance in children and adolescents with functional MR: a preliminary study. *Neurology* 1997;48:1003-12.
- Kim SG, Tsekos NV. Perfusion imaging by a flow-sensitive alternating inversion recovery (FAIR) technique: application to functional brain imaging. *Magn Reson Med* 1997;37:425-35.
- Le Bihan D, Mangin JF, Poupon C, et al. Diffusion tensor imaging: concepts and applica-

tions. *J Magn Reson Imaging* 2001;13:534-46.

- Le Bihan D. Diffusion and perfusion Magnetic Resonance Imaging. Applications to functional MRI. New York: Raven Press Ed, 1995.
- Lewin JS, Friedman L, Miller DA, et al. Cortical localization of human sustained attention: detection with functional MR using a visual vigilance paradigm. *J Comp Assisted Tom* 1996;20:695-701.
- Maldjian J, Atlas S, Howard R, et al. Functional magnetic resonance imaging of regional brain activity in patients with intracerebral arteriovenous malformation before surgical or endovascular therapy. *J Neurosurg* 1996;84:477-83.
- Mascacchi M, Filippi M, Floris R, et al. Diffusione in RM dell'encefalo: metodologia e applicazione cliniche. *Radiol Med* 2005;109:155-97.
- Maton BM, Kuzniecky RI. Proton MRS: N-acetylaspartate, creatine and choline. *Adv Neurol* 2000;83:253-9.
- Moore CM, Renshaw PF. Magnetic Resonance Spectroscopy studies of affective disorders. In: Krishnan KRR e Doraiswamy PM. Brain imaging in clinical psychiatry. New York: Marcel Dekker Ed, 1997:185-213.
- Poustchi-Amin M, Mirowitz SA, Brown JJ, et al. Principles and applications of echo-planar imaging: a review for the general radiologist. *Radiographics* 2001;21:767-79.
- Spitzer M, Bellemann ME, Kammer T, et al. Functional MR imaging of semantic information processing and learning-related effects using psychometrically controlled stimulation paradigm. *Cognitive Brain Research* 1996;4:149-6.
- Scarabino T, Giannatempo GM, Nemore F, et al. RM 3.0 Tesla. II parte: L'imaging morfofunzionale cerebrale. *Radiol Med* 2003;105:150-61.
- Scarabino T, Giannatempo GM, Pollice S, et al. 3.0 T Perfusion MR imaging. *Rivista di Neuroradiologia* 2004;17:807-12.
- Scarabino T, Nemore F, Giannatempo GM, et al. 3.0 T Proton MR spectroscopy. *Rivista di Neuroradiologia* 2004;17:784-94.
- Scarabino T, Nemore F, Esposito F, et al. 3.0 T Diffusion MR imaging. *Rivista di Neuroradiologia* 2004;17:795-806.