

Il linguaggio base delle neuroscienze è l'anatomia.

Tra sistemi del corpo umano il SN è unico per la sua organizzazione spaziale e temporale. Il SNC è diviso in aree altamente specializzate che presentano proprietà uniche di popolazione cellulare, connessioni e organizzazione. Le funzioni delle singole unità variano in un lasso di tempo che spazia dai millisecondi degli eventi neurofisiologici, ai minuti nel rinforzo dell'apprendimento, agli anni dello sviluppo e dell'invecchiamento ai millenni dell'evoluzione. Nell'encefalo tali caratteristiche includono citoarchitettura (aree di Brodmann), chemioarchitettura, emodinamica, ligandi, comportamenti, patologie e molto altro.

L'attività cerebrale può essere indagata in modo non invasivo mediante la fMRI (risonanza magnetica nucleare funzionale) che permette in soggetti vigili, la definizione di una mappa delle aree interessate dall'ideazione come all'esecuzione di determinate azioni. Le scansioni in fMRI hanno una risoluzione ed un contrasto tissutale sufficienti a definire differenze nella corteccia e nella sostanza bianca tra i soggetti. L'analisi della corteccia fornisce indicazioni sulle asimmetrie

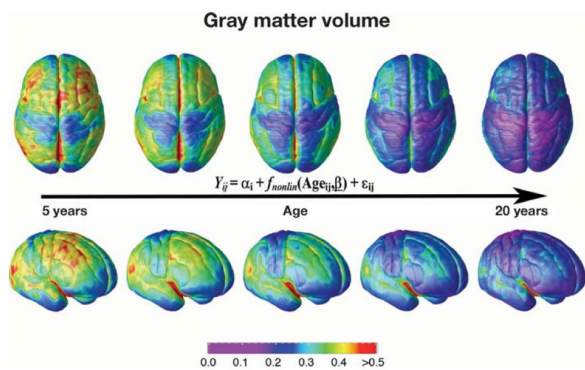


Figura 1 Lato destro e superiore di una sequenza dinamica della maturazione della sostanza grigia proiettata sulla superficie. La barra mostra il codice colore che rappresenta unità di volume della sostanza grigia. Ricostruzione da scansioni MRI di bambini sani, le mappe illustrano lo sviluppo tra i 5-20 anni. Barra colori dal blu al rosso, unità di volume in ordine crescente. La sostanza grigia decresce in senso postero-anteriore nella maturazione, man mano si verifica la potatura fisiologica delle connessioni neurali. Le aree addette alle funzioni basilari maturano precocemente, quelle delle funzioni di ordine superiore (emozioni, autocontrollo) maturano più lentamente. La corteccia frontale che è la sede della ideazione motoria è di relativa neoformazione evolutiva e chiaramente matura tardi. È intrigante osservare che il fenomeno di maturazione sembra inverso al decadimento nell'Alzheimer.

modalità specifiche delle attività intellettive e i dati sono confortanti per una più profonda comprensione delle relazioni che intercorrono tra caratteristiche strutturali delle diverse aree corticali e cognizione, dimostrando una sufficiente potenza e sensibilità della tecnica. Questo ha permesso la definizione della mappa 3D delle caratteristiche morfologiche di distribuzione della sostanza grigia e bianca e la costruzione di archivi statistici cui riferirsi negli studi sia longitudinali che trasversali su ampi campioni di popolazione. È utile tenere bene in mente la comune ed errata credenza che identifica come fondamentali per la comprensione delle neuroscienze, le omologie presenti nella citoarchitettura, nei neurotrasmettitori e nell'ultrastruttura sottovalutando le informazioni derivate dalla omologia topologica di solchi e giri cerebrali.

morfo-funzionali e può anche essere utilizzata nell'analisi della distribuzione spaziale della sostanza grigia. Ad esempio la densità della sostanza grigia può essere in modo affidabile utilizzata nell'indagine sulla proporzione di sostanza grigia, scomposta in piccoli tasselli di raggio fisso (15 mm) attorno ad ogni punto corticale. In questo modo è possibile indagare gli effetti dell'età, del sesso, dell'ereditarietà, correlazioni con il *fattore g* (descritto più avanti) e altre misure (Fig. 1).

La *functional reference battery (FRB)* viene oggi utilizzata per sviluppare una nuova generazione di atlanti che renderà possibile ordire una trama che muovendo dall'anatomia macroscopica riconduca alla piena comprensione degli aspetti funzionali espressi nella citoarchitettura come a livello ultrastrutturale, identificando le omologie presenti in encefali di soggetti diversi.

La mappa strutturale dell'encefalo ha mostrato

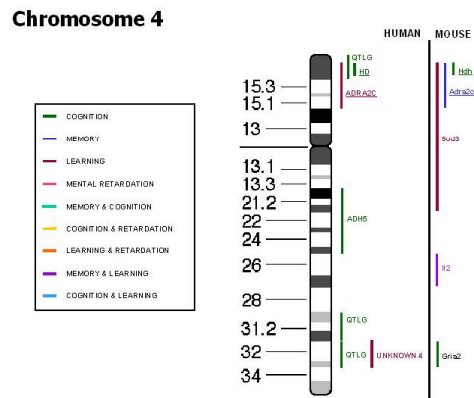


Figura 2

neuroscienze, le omologie presenti nella

Le nuove tecniche di indagine consentono fra l'altro di analizzare il grado di ereditabilità delle singole aree cerebrali e di identificare la correlazione che intercorre tra differenze strutturali, differenze nella topologia di solchi e giri e qualità cognitive (Mazziotta et al. 2001).

I geni di ogni organismo sono caratterizzati dall'espressione fenotipica. Fenotipi (e geni) vengono catalogati per quanto concerne le neuroscienze in quattro grandi categorie (Fig.2):

- ❖ memoria,
- ❖ apprendimento,
- ❖ cognizione e
- ❖ ritardi mentali.

La famiglia della memoria include la memoria a breve, la memoria a lungo termine ed il potenziamento a lungo termine. L'apprendimento comprende la capacità di imparare e l'abilità scolastica. La cognizione copre i processi induttivi e deduttivi in generale, l'attenzione ed il quoziente intellettivo IQ ed ogni forma di demenza. I ritardi mentali includono sia i quadri sindromici che non sindromici dei deficit, sebbene i quadri non sindromici vengano spesso utilizzati per studiare i processi cognitivi. Queste sono le categorie utilizzate nella ricerca sull'uomo sebbene esistono modelli che utilizzano il topo per analisi inferenziali sull'uomo, come nel ritardo mentale legato alla sindrome dell'X fragile (Morley and Montgomery 2001; Hatten and Heintz 2005).

Allo scopo è disponibile una banca dati di campioni di DNA estratti da 5.800 soggetti, che rappresentano un campione sufficiente per una della varianza struttura-funzione nelle diverse regioni cerebrali, sia a livello micro che macroscopico, della reale espressione fenotipica e permette inoltre comparazioni genetiche-comportamentali (Toga and Thompson. 2005).

Noi non siamo creati tutti uguali, e la delicata questione necessita della massima attenzione:

quale è l'influenza genetica e dell'accrescimento (ambiente) sul cervello, e come questi fattori influenzano l'intelligenza?

Lo psicologo tedesco Wilhelm Stern aveva notato che la precocità mentale, rispetto ai coetanei, di un anno a cinque anni è più significativa che a dieci anni, ed ha proposto come scala metrica della valutazione delle capacità intellettive il rapporto tra l'età mentale e quella anagrafica espressa in percentuale proponendo un quoziente di intelligenza o IQ (dal termine coniato dall'americano Lewis Terman), identificando un punteggio che in media è uguale o superiore a 100.

Gardner (2000) identifica sette tipi di intelligenza (matematica, spaziale, musicale, coordinazione corporea, intra-personale e inter-personale) e critica l'utilizzo dell'IQ in quanto test debole e inficace da errori. Riferendosi in generale alla competenza ed alla capacità realizzativa, l'intelligenza può essere in alternativa valutata, in dipendenza alle molteplici variabili intrinseche alle abilità cognitive, dal **fattore g** computato mediante l'analisi multifattoriale di Spearman.

La disamina delle sorgenti della variabilità morfo-funzionale inter-soggetto prevede di utilizzare una analisi combinata tra le informazioni dedotte dall'imaging e la mappa genetica, in un'analisi statistica combinata, per lo studio delle influenze genetiche

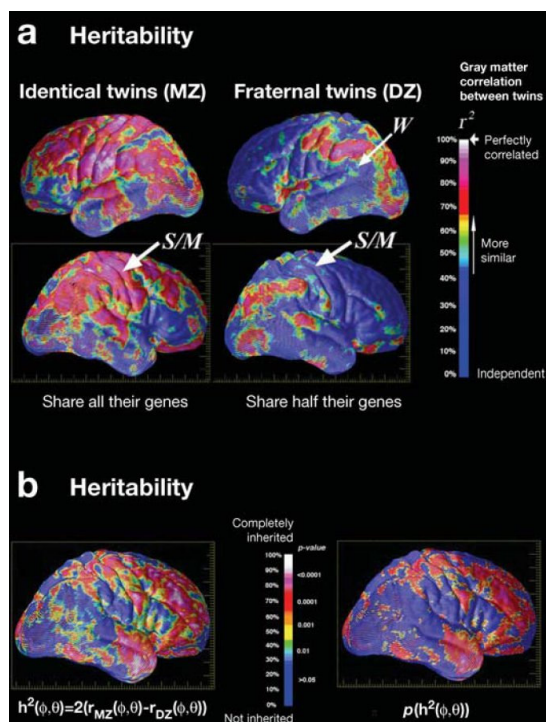


Figura 3 Ereditabilità della sostanza grigia. Correlazione intraclassa della densità di materia grigia in gruppi di gemelli MZ e DZ derivato dal confronto di diverse aree corticali. Le regioni in cui l'influenza genetica è significativa vengono mostrate nelle mappe di significatività. L'influenza genetica risulta pronunciata in alcune aree dei lobi frontale e temporale, poli temporali e corteccia prefrontale dorsolaterale incluse.

sull'encefalo (Thompson et al. 2001a, 2003).

Nell'analisi di comportamenti ereditati geneticamente, un carattere è ereditabile se la correlazione morfo-funzionale nei *monozigoti MZ* eccede quella dei *dizigoti DZ*. In uno studio condotto su una popolazione composta da quaranta soggetti normali, 10 coppie di gemelli MZ e 10 DZ (48.2 ± 3.4 di età media) si è dimostrata una elevata ereditarietà nel volume dell'encefalo (Bartley et al. 1997),

con differenze tra gemelli MZ nella sostanza grigia intorno 0 (intraclasse $r = 0.9$ Fig.3) in un ampio campione di aree corticali; frontale, sensitiva-motrice, aree del linguaggio di Broca e Wernicke.

I gemelli MZ sono geneticamente identici, pertanto ogni differenza regionale è riconducibile a fattori epigenetici, a differenze ambientali o ad interazioni genetiche-ambiente. Le aree sensitivomotorie e parieto occipitali, ma non le frontali risultano molto simili nei gemelli DZ, le affinità sono superiori nei MZ suggerendo un continuum genetico nella determinazione delle strutture encefaliche.

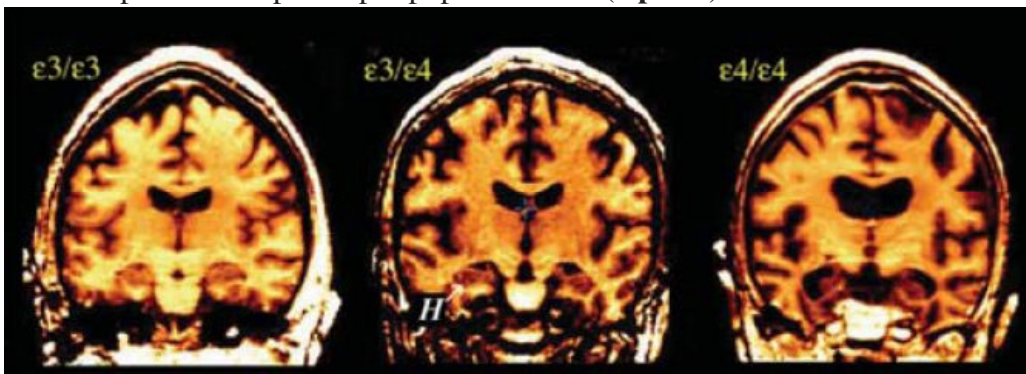
In gemelli sani, Sullivan et al. (2001) hanno riscontrato che il volume dell'ippocampo risulta meno determinato geneticamente ($h^2 = 0.4$) delle adiacenti aree dei corni temporali ($h^2 = 0.6$), del corpo calloso ($h^2 = 0.8$), e del volume intracranico ($h^2 = 0.8$).

Gli autori suggeriscono che le influenze ambientali pur interagendo con le influenze genetiche possano esercitarsi in modo rinforzato e prolungato sulla dimensione dell'ippocampo, il che sarebbe consistente con la plasticità che questa area mostra nell'arco della vita e nel suo fondamentale ruolo nell'apprendimento e nella memorizzazione.

Recentemente Pfefferbaum et al. (2001) hanno utilizzato la tecnica della Tensor Diffusion, che è sensibile al livello di mielinizzazione e all'orientamento spaziale delle fibre, per una analisi quantitativa sul corpo calloso (CC) in 15 MZ and 18 DZ coppie. Gli autori hanno riscontrato che le modalità di connessione interemisferica anteriore nel ginocchio del CC risulta maggiormente influenzata da fattori epigenetici rispetto alla regione dello splenio, quale riflesso di una maggiore plasticità e di una prolungata maturazione nelle connessioni interemisferiche delle aree frontali.

Con le attuali librerie disponibili di immagini strutturali dell'encefalo, si è notevolmente implementata la possibilità di indagare gli effetti di specifici geni su determinate aree corticali. L'approccio più semplice per valutare queste influenze è l'esame degli alleli trasmessi in soggetti affetti da patologie specifiche quali la demenza o la schizofrenia. Utilizzando mappe statistiche per focalizzare sistemi encefalici a rischio genetico, l'imaging può fornire un indice quantitativo di predisposizione alla malattia in soggetti a rischio.

Ad esempio l'allele per l'apolipoproteina E4 (**ApoE4**) si riscontra nel 38% dei pazienti affetti da



morbo di Alzheimer's ma solo nel 15% dei controlli (Roses 1996). In soggetti sani ApoE4-positivi, come mostrato in Fig.4 la struttura temporale media presenta una significativa atrofia ed i ventricoli sono

Figura 4 Comportamento delle strutture corticali in associazione al rischio genetico di Alzheimer, alcune aree sono significativamente differenti rispetto ai controlli, sebbene i portatori dell'anomalia non presentino deficit cognitivi. Le scansioni in MRI riguardano soggetti con nessuno, uno e due $\epsilon 4$ alleli del gene ApoE, ognuno dei quali conferisce un rischio ingravescente di malattia.

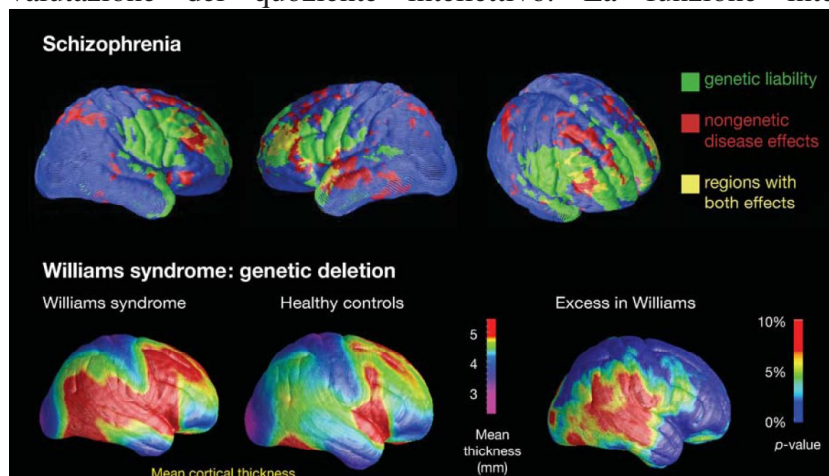
dilatati pur in assenza di deficit cognitivi, mentre alcune aree, quali la corteccia frontale, risultano indenni. Dato che alcune terapie di neuroprotezione risultano efficaci nella fase precoce della demenza (Lehtovirta et al. 1995, 2000; Small et al. 2000) esiste un enorme interesse nel follow-up per associare le variazioni, le modalità di degenerazione delle aree corticali con specifici marker genetici, specie se gli indici di valutazione quantitativa sono predittivi o prognostici sull'evoluzione della patologia in soggetti geneticamente a rischio.

Tra la parentela stretta di schizofrenici sono stati riscontrati deficit di sostanza grigia, la Fig 4 mostra regioni cerebrali affette da una significativa riduzione della materia grigia in parenti sani di malati di schizofrenia (Cannon et al. 2002). In questa prospettiva la mappa dell'encefalo in imaging può aiutare ad identificare le strutture coinvolte nei deficit ereditari.

La sindrome Williams legata alla delezione nella regione 7q11 del cromosoma 23 (Korenberg et al. 2000), è associata all'alterazione dello sviluppo corticale e ad un lieve-moderato ritardo mentale. L'analisi statistica di mappe dello spessore della corteccia di 166 emisferi di soggetti sani comparati

a soggetti affetti dalla sindrome, ha identificato un ispessimento della corteccia confinata all'area del linguaggio, rivelando il territorio corticale interessato dalla delezione. Questo ispessimento selettivo potrebbe giustificare la relativa fluidità della parlantina che caratterizza i soggetti affetti dalla sindrome di Williams. Queste mappe sono quindi in grado di affinare le nostre conoscenze sull'impatto delle patologie genetiche sulla architettura encefalica, forniscono indicazioni per mirare su aree delimitate le indagini molecolari e permettono una maggiore definizione delle influenze genetiche ed epigenetiche.

Ad oggi esiste ampio consenso, tra i genetisti comportamentali, sulla ereditarietà delle differenze intellettive ma alcuni obiettano che tali differenze siano il prodotto di errori intrinseci nei test di valutazione del quoziente intellettivo. La funzione intellettiva espressa da g è stata



significativamente correlata al volume di sostanza grigia frontale che risulta geneticamente determinata, sottolineando un possibile collegamento tra volume, g ed un gruppo comune di fattori genetici. È intrigante la forte correlazione riscontrata tra IQ ed il volume di sostanza grigia frontale che è sotto il controllo di determinati geni (Thompson et al. 2001a, Haier et al. 2004).

Le regioni frontali giocano un ruolo fondamentale nella memoria, nelle funzioni di esecuzione e nei processi di attenzione e tali strutture presentano una rapida espansione nel processo evolutivo di encefalizzazione consistente con il loro ruolo nella ragione e nelle funzioni intellettuali.

Figura 5 Comportamento delle strutture corticali in associazione al rischio per la schizofrenia e nella delezione genetica della sindrome di Williams.

Riga superiore: combinazioni statistiche di scansioni di parenti stretti di schizofrenici che dimostrano una riduzione abnorme nella densità della materia grigia della corteccia frontale (verde). Nei gemelli, la comparazione statistica di pazienti schizofrenici verso il gemello sano rileva (rosso) nella corteccia frontale e parietale una ridotta densità della sostanza grigia nel gemello malato. La sorgente di queste differenze, deve risiedere nelle condizioni ambientali, in fattori epigenetici dato che le mappe sono sottratte di quelle aree che sono identiche e geneticamente determinate.

Riga inferiore: mappa mediata da scansioni eseguite su 43 soggetti affetti da sindrome di Williams (a) verso 40 soggetti sani (b) che rivela come la corteccia perisilviana, opercolare del linguaggio sia del 10% più spessa nei pazienti.

I cambiamenti regionali lungo l'intero arco della vita possono essere indagate, mappate (Fig. 5) mostrando un cambiamento progressivo nel volume corticale.

In conclusione l'ereditarietà delle strutture cerebrali, sebbene certa, non è definitiva né statica. Senza le mappe cerebrali non sarebbe facile comprendere se le differenze cerebrali siano attribuibili alla predisposizione innata o secondarie ad un adattamento ambientale, in risposta ad abilità sviluppate e rinforzate dal continuo lavoro intellettuale.

La mappa cerebrale derivata con le tecniche di imaging fornisce dati sull'hardware e fornisce la base per l'analisi della variabilità delle capacità mentali dello stesso individuo nel tempo o di individui diversi e rappresenta la premessa per la comprensione sulla relazione tra fattori ereditari, genetici e l'influenza degli stimoli ambientali sulle potenzialità esprimibili dall'intelletto.

Bibliografia

1. Cannon TD, Thompson PM, van Erp TGM, Toga AW, Poutanen V-P, et al. 2002. Cortex mapping reveals regionally specific patterns of genetic and disease-specific gray-matter deficits in twins discordant for schizophrenia. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 99(5):3228–33
2. Gardner H. 2000. *Intelligence Reframed*. New York: Basic Books
3. Mazziotta J. et al. A probabilistic atlas and reference system the human brain: International Consortium Brain Mapping (ICBM).. *Phil.Trans. R. Soc. Lond. B* (2001) **356**, 1293-1322
4. Morley K.I. and Montgomer G. W. y. The Genetics of Cognitive Processes: Candidate Genes in Humans and Animals. *Behavior Genetics, Vol. 31, No. 6, November 2001*.
5. Korenberg JR, Chen XN, Hirota H, Lai Z, Bellugi U, et al. 2000. VI. Genome structure and cognitive map of Williams Syndrome. *J. Cogn. Neurosci.* 12(Suppl. 1):89–107
6. Lehtovirta M, Helisalmi S, Mannermaa A, Soininen H, Koivisto K, et al. 1995. Apolipoprotein E polymorphism and Alzheimer's disease in eastern Finland. *Neurosci Lett.* 185(1):13–15
7. Lehtovirta M, Partanen J, Konomi M, Hiltunen J, Helisalmi S, et al. 2000. A longitudinal quantitative EEG study of Alzheimer's disease: relation to apolipoprotein E polymorphism. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* 11(1):29–35
8. Hatten M.E. and Heintz N. Large-Scale Genomic Approaches to Brain Development and Circuitry. *Annu. Rev. Neurosci.* 2005. 28:89–108.
9. Pfefferbaum A, Sullivan EV, Carmelli D. 2001. Genetic regulation of regional microstructure of the corpus callosum in late life. *Neuroreport* 12(8):1677–81
10. Roses AD. 1996. Apolipoprotein E and Alzheimer's disease. A rapidly expanding field with medical and epidemiological consequences. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 802:50–57
11. Small GW, Ercoli LM, Silverman DH, Huang SC, Komo S, et al. 2000. Cerebral metabolic and cognitive decline in person at genetic risk for Alzheimer's disease. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 97(11):6037–42
12. Sullivan EV, Pfefferbaum A, Swan GE, Carmelli D. 2001. Heritability of hippocampal size in elderly twin men: equivalent influence from genes and environment. *Hippocampus* 11(6):754–62
13. Thompson P, Hayashi KM, de Zubicaray G, Janke AL, Rose SE, et al. 2003. Dynamics of gray matter loss in Alzheimer's disease. *J. Neurosci.* 23(3):994–1005
14. Thompson PM, Cannon TD, Narr KL, van Erp T, Poutanen V-P, et al. 2001. Genetic influences on brain structure. *Nat. Neurosci.* 4(12):1253–58
15. Toga. A. W. and. Thompson P. M. Genetics of Brain Structure and Intelligence. *Annu. Rev. Neurosci.* 2005.28:1-23.