

Lo sviluppo del sistema nervoso

Lo sviluppo del sistema nervoso (SN), processo che inizia durante le prime fasi di vita prenatale e che si estende fino all'età adulta, si manifesta seguendo specifiche fasi evolutive. Nell'uomo, durante i nove mesi di vita intrauterina, il SN va incontro a potenti modificazioni strutturali che determinano le principali porzioni anatomiche così come i vari sistemi sensoriali e motori. Per capire quanto sia imponente lo sviluppo cerebrale postnatale, basti pensare che alla nascita un cervello umano pesa 300-400 g, circa un quarto del peso che avrà nell'individuo adulto. Per colmare tale differenza, il SN subisce importanti evoluzioni. Nella prima infanzia i neuroni vanno incontro a processi di crescita, continuando la mielinizzazione assonale, l'aumento e il prolungamento dendritico, così come la moltiplicazione dei contatti sinaptici. Nelle successive fasi di crescita, il SN continua la sua evoluzione anche se i cambiamenti sono più lenti e di minore entità rispetto a quanto avviene nei primi anni di vita. Come avremo modo di analizzare, lo sviluppo del SN segue un percorso comunemente definito «dal basso verso l'alto», che in termini neurobiologici si traduce in una completa maturazione prima del tronco dell'encefalo, poi del mesencefalo, quindi del diencefalo, fino ad arrivare al completo sviluppo della corteccia cerebrale. Per ultime, ma ormai in età adulta, raggiungono la piena maturazione le aree corticali associative, deputate all'integrazione e alla contestualizzazione degli stimoli. È importante sottolineare che la ricerca neurobiologica ha definitivamente dimostrato che la capacità di modificare le connessioni neuronali in risposta a eventi significativi caratterizza tutta la vita dell'individuo. In ogni momento, infatti, le connessioni anatomiche possono rafforzarsi, o indebolirsi, e ciò rende lo stabilirsi della struttura del SN un processo plastico in continua evoluzione.

I meccanismi che permettono lo sviluppo e la maturazione del SN seguono un preciso disegno genetico con regole universali specie-specifiche. Nell'uomo, pur essendo tale componente genetica molto potente, specie nelle primissime fasi dello sviluppo, il processo di formazione dei neuroni risente fortemente anche delle influenze ambientali. Ciò rende la crescita del SN un processo a carico di fattori intrinseci ed estrinseci. Durante la vita intrauterina, gli stimoli derivati dall'am-

biente ovviamente sono fortemente influenzati dalle abitudini di vita e dalla salute della madre, per cui un sano stile di vita può aumentare le probabilità di generare un figlio sano, così come abusi, quali l'assunzione di alcol e di sostanze che creano dipendenza, possono generare gravi patologie neurologiche. Allo stesso modo, durante le prime fasi di vita, la libertà di movimento e di comunicazione insieme alle continue sollecitazioni che un ambiente complesso ricco di stimoli è in grado di offrire, consentono un aumento delle connessioni neuronali che si traduce in un ottimale raggiungimento delle tappe dello sviluppo motorio, sensoriale e cognitivo.

In questo capitolo ci concentreremo sullo sviluppo del SN con particolare attenzione al sistema nervoso centrale (SNC). Analizzeremo dapprima i cambiamenti strutturali che avvengono durante i nove mesi di vita intrauterina e successivamente focalizzeremo la nostra attenzione sulle modificazioni della vita postnatale che portano alla «completa» maturazione del SNC. Infine, analizzeremo anche alcune anomalie dello sviluppo.

1. Le prime fasi dello sviluppo del SNC

A una settimana dal concepimento, l'embrione si presenta come una struttura essenzialmente piatta formata da tre strati di cellule, denominati *endoderma*, *mesoderma* ed *ectoderma* (vedi fig. 2.1A). Dall'endoderma originerà il rivestimento di molti organi interni, dal mesoderma le ossa e i muscoli scheletrici, dallo strato dell'ectoderma la cute e il sistema nervoso.

Durante la terza settimana di gestazione, ha inizio un processo detto **induzione embrionale**, in base al quale una porzione dell'ectoderma si ispessisce sviluppandosi in una regione chiamata *placca neurale* da cui origina il SN. Le parti dell'ectoderma che non fanno parte della placca neurale sono destinate a differenziarsi per costituire il tessuto cutaneo.

Il SN è costituito dal *sistema nervoso centrale* (SNC), che comprende l'encefalo e il midollo spinale, e dal *sistema nervoso periferico* (SNP), che comprende il sistema nervoso somatico e il sistema nervoso autonomo. Entrambe queste porzioni originano dalla placca neurale ma seguono processi evolutivi diversi. Infatti, subito dopo la sua formazione, si origina all'interno della placca neurale un canale, la *doccia neurale*, le cui pareti, le *pieghe neurali*, si fondono per dar vita al *tubo neurale*, da cui originerà il SNC (vedi fig. 2.1B). Questo processo prende il nome di **neurulazione**.

La chiusura del tubo neurale inizia nella parte centrale per poi continuare nelle due estremità, anteriore e posteriore. L'insuccesso della corretta chiusura del tubo neurale è un difetto che si verifica in un caso ogni circa 500 nati. La mancata fusione della parte anteriore comporta una rara condizione patologica denominata *anencefalia*. La mancata fusione della parte posteriore determina l'estroflexione dei tessuti nervosi provocando un quadro clinico sovrapponibile a quello di una lesione spinale noto come sindrome della *spina bifida*. Entrambe le patologie comportando gravi conseguenze sul successivo sviluppo cerebrale sono assai gravi e molto spesso fatali. Tuttavia, esistono casi asintomatici di *spina bifida occulta*, spesso diagnosticati attraverso un casuale controllo radiologico, che si riscontrano nelle lievi malformazioni a carico della fusione della parte posteriore del tubo neurale. Presso l'Ospedale pediatrico di Philadelphia, uno dei più importanti centri di

neurochirurgia fetale, è stato messo a punto un intervento chirurgico da effettuarsi tra il quarto e il quinto mese di gestazione in grado di limitare alcune delle più gravi complicazioni della spina bifida [Sutton 2008]. Oggi, comunque, è possibile prevenire le anomalie derivanti dalla mancata fusione del tubo neurale attraverso l'assunzione della vitamina acido folico durante le prime settimane di gestazione.

La parte della doccia neurale che non si chiude nel tubo neurale dà origine a una zona definita *cresta neurale* (vedi fig. 2.1C e D), da cui originerà il SNP. Tutti i neuroni e le cellule gliali del SNC originano dalle cellule epiteliali che rivestono il tubo neurale.

In questa prima fase dello sviluppo le cellule che compongono il tubo neurale si dividono a una velocità molto elevata. Dal quarantesimo giorno il tubo neurale inizia a differenziarsi in strutture specializzate destinate a divenire specifiche aree dell'encefalo. Tale fenomeno, conosciuto con il nome di **differenziazione**, si manifesta con caratteristiche diverse a seconda della regione del tubo neurale interessata. Nella parte rostrale del tubo neurale iniziano a differenziarsi tre rigonfiamenti denominati *vescicole primitive*. La vescicola più rostrale è denominata *proencefalo* o cervello anteriore, la vescicola intermedia *mesencefalo* o cervello medio, la vescicola caudale *rombencefalo* o cervello posteriore (vedi fig. 2.2A). In questa fase di sviluppo, il cervello è ripiegato lungo l'asse longitudinale e assume una caratteristica forma a C. Tale ripiegamento, anche se si ridurrà nel corso del successivo sviluppo, è il motivo per cui l'encefalo maturo ha una disposizione diversa dal midollo spinale.

Man mano che l'embrione cresce, il proencefalo si differenzia ulteriormente in tre porzioni dando vita alle *vescicole secondarie* da cui si svilupperanno alcune importanti strutture del SNC (vedi fig. 2.2B). Dalle *vescicole telencefaliche* collocate alle due estremità laterali avranno origine i due emisferi cerebrali e da questi, poi, nasceranno altre vescicole che andranno a formare il bulbo olfattivo e tutte le strutture connesse con l'elaborazione delle informazioni olfattive. All'interno degli emisferi cerebrali si formeranno i ventricoli laterali, così come all'interno del diencefalo il terzo ventricolo (vedi fig. 2.2C). Come possiamo osservare nella figura 2.2C, le vescicole telencefaliche appaiono rigonfie a causa della rilevante proliferazione neuronale. Infatti, in questo periodo dello sviluppo, si stanno formando due aree ben specifiche: la *corteccia cerebrale* e il *telencefalo basale*.

L'altra vescicola secondaria è il *diencefalo*, che si differenzierà dando vita a due strutture: il *talamo* e l'*ipotalamo*. Infine, le *vescicole ottiche*, poste lateralmente al diencefalo, andranno a formare le due retine e i nervi ottici.

I neuroni ancora immaturi del proencefalo estendono i loro assoni per comunicare con altre parti del SNC attraverso meccanismi che analizzeremo nel corso di questo capitolo. Gli assoni proencefalici si uniscono formando tre sistemi principali di connessione: la *sostanza bianca* corticale che contiene tutti gli assoni che vanno verso la, o vengono dalla, corteccia cerebrale, il *corpo calloso* che collega fra loro i neuroni dei due emisferi cerebrali, e la *capsula interna* che mette in comunicazione la corteccia con le strutture del tronco dell'encefalo.

Al contrario del proencefalo, il mesencefalo va incontro a modeste differenziazioni. La superficie dorsale della vescicola mesencefalica si trasforma in una struttura chiamata *tetto*, mentre il pavimento si trasforma nel *tegmento*. All'interno del mesencefalo inizia a formarsi uno spazio colmo di liquido che si trasformerà ben presto nell'acquedotto cerebrale che è in connessione con i ventricoli. L'ostruzione

di tale struttura nel corso dello sviluppo pre o postnatale determina l'insorgenza di una condizione clinica denominata *idrocefalo*. In questa patologia, il liquor prodotto dai plessi coroidei dei ventricoli cerebrali non riesce a fluire liberamente nelle parti più caudali del sistema ventricolare e dello spazio subaracnoideo. Di conseguenza, la pressione all'interno dei ventricoli aumenta, gli emisferi cerebrali vengono compressi e il cranio si ingrandisce (ricordiamo che sia nel feto sia nel neonato, le ossa craniche possono espandersi in quanto non sono ancora fuse). Se non viene curata precocemente, tale condizione può determinare ritardo mentale.

Anche il rombencefalo, come il proencefalo, va incontro a diversi processi di differenziazione specializzandosi in tre strutture: il *cervelletto*, il *ponte* e il *bulbo*. All'interno, il canale colmo di liquido diventerà il quarto ventricolo.

La parte caudale del tubo neurale (vedi fig. 2.2A) si specializza in quello che diventerà il *midollo spinale*.

2. Dalla formazione dei neuroni allo sviluppo delle connessioni sinaptiche

Durante lo sviluppo intrauterino, il SN cresce a una velocità molto elevata e non solo va incontro a modificazioni strutturali quali quelle analizzate precedentemente, ma è soggetto a potenti processi proliferativi. Basti pensare che ogni minuto nascono ben 250.000 neuroni! Considerando che un cervello adulto contiene circa 100 bilioni di neuroni, possiamo facilmente immaginare che durante lo sviluppo cerebrale si verifichino una serie di processi atti a selezionare tale ampio bagaglio neuronale. Nel corso della vita embrionale, infatti, c'è una grande sovrapproduzione di cellule nervose proprio perché solo una parte dei neuroni generati riuscirà a sopravvivere. Le cellule gangliari della retina, per esempio, durante le prime fasi dello sviluppo sono circa 4 milioni e mezzo, ma di queste, alla nascita, ne sopravvive solo un terzo. Sembra quindi che i neuroni competano tra loro per assicurarsi le sostanze nutritive e solo quelli che sopravvivono stabiliranno connessioni sinaptiche (*darwinismo neuronale*).

Grazie alle migliaia di connessioni neuronali presenti nel nostro cervello, il SNC è in grado di svolgere complesse funzioni, quali quelle legate all'apprendimento e alla memoria, alla percezione, al linguaggio, alla coordinazione e alla pianificazione del movimento, alle emozioni.

Nel SNC dei vertebrati la complessità delle connessioni neurali è enorme e la specificità dei collegamenti stabiliti da ogni singola cellula nervosa è una delle caratteristiche fondamentali che distingue i neuroni dalle cellule degli altri tessuti. Per capire come si sviluppano tali specifiche connessioni bisogna in primo luogo conoscere come si generano le cellule nervose, analizzare i meccanismi attraverso cui i neuroni raggiungono la loro definitiva posizione all'interno del SN e infine come contraggono sinapsi con altri neuroni.

Prima ancora della differenziazione dell'ectoderma inizia un processo chiamato **proliferazione neuronale**. Dall'ectoderma infatti si forma una popolazione primitiva di cellule nervose, dette *precursori neuronali*, situate intorno ai ventricoli. Queste cellule si differenziano ben presto in cellule gliali e neuroni immaturi o *neuroblasti*. La divisione cellulare dei neuroblasti ha il suo acme tra il secondo e il quarto mese di vita intrauterina, mentre le cellule gliali iniziano a dividersi più tardi, dal quinto mese fino a oltre un anno di vita postnatale. Come possiamo immaginare,

la proliferazione neuronale, essendo un processo di divisione cellulare, è sotto il controllo genetico.

Fino a qualche decennio fa si riteneva che la divisione cellulare dei neuroblasti fosse limitata alla fase iniziale dello sviluppo e che pertanto il bagaglio neuronale conquistato durante la vita intrauterina non potesse aumentare nel corso dell'esistenza dell'individuo. Negli ultimi anni, invece, è stato dimostrato che la proliferazione neuronale (**neurogenesi**) prosegue anche dopo la nascita, e addirittura anche in età adulta [Gould *et al.* 1999]. In particolare, è stato evidenziato che l'ippocampo e la zona periventricolare (e probabilmente anche la corteccia cerebellare) possiedono la capacità di generare nuovi neuroni. Gli studi attuali sulla neurogenesi indicano che, oltre ai fattori genetici, anche l'interazione tra stimoli ambientali e specifiche molecole chimiche sia in grado di determinare o modulare i fenomeni di proliferazione neuronale. Ad esempio, in uno studio si è dimostrato che ogni volta che si contrae e si rilascia un muscolo vengono prodotte sostanze chimiche che, oltrepassando la barriera ematoencefalica, stimolano la produzione di sostanze neurotrofiche contribuendo alla nascita di nuovi neuroni [Colcombe *et al.* 2006]. Esistono indicazioni che oltre all'attività fisica anche un'alimentazione ricca di omega-3 o la crescita in ambienti ricchi di stimolazioni abbiano un ruolo sui fenomeni di neurogenesi.

Un processo parallelo alla proliferazione e che segue anch'esso le leggi genetiche è la **migrazione cellulare**, attraverso cui milioni di neuroblasti si spostano dal proprio luogo di origine verso le regioni del SNC in cui resteranno per tutta la vita (vedi fig. 2.3A).

L'epoca in cui una cellula nervosa viene generata ne condiziona la posizione finale e di conseguenza anche le proprietà funzionali (ad esempio, determina se diventerà un neurone sensoriale o motorio). La migrazione inizia tra la sesta e settima settimana e continua fino al sesto mese di vita postnatale. Come possiamo osservare nella figura 2.3B, gli spostamenti delle cellule nervose avvengono grazie a particolari prolungamenti o processi emessi dalle cellule gliali, che formano una vera e propria impalcatura su cui «camminano» i neuroblasti. Questi ultimi iniziano la loro migrazione dirigendosi verso le porzioni più dorsali del proencefalo al fine di formare la *corteccia cerebrale* o *neocorteccia*. La disposizione dei neuroni nei vari strati corticali segue un ordinato processo: i neuroni che costituiranno il VI strato (il più interno) sono i primi a migrare, poi seguono quelli del V, del IV e così via fino ad arrivare al I strato corticale (il più esterno). Pertanto i neuroni che devono raggiungere gli strati corticali più esterni dovranno attraversare quelli più interni. Ad esempio un neurone che deve migrare fino al III strato, dovrà attraversare il VI, il V e il IV. La durata di questo processo varia in relazione alla localizzazione, in quanto i neuroni destinati agli strati più interni impiegano solo alcune ore per raggiungere la loro collocazione finale, mentre quelli destinati agli strati più superficiali possono impiegare anche più giorni. Irregolarità di questo ordinato processo comportano severi danni neurologici.

La corteccia cerebrale va incontro anche a processi di differenziazione ancora più complessi della strutturazione dei diversi strati corticali. Infatti, sia durante la vita prenatale, ma soprattutto nel corso dello sviluppo postnatale, avviene una specializzazione funzionale delle aree corticali deputate all'analisi di compiti che diventano sempre più sofisticati. Un esempio di tale specializzazione è la corteccia associativa prefrontale, un'area che costituisce più della metà del lobo frontale

implicata nelle funzioni esecutive e nei processi di memorizzazione a breve termine. Grazie alle tecniche di neuroimmagine, è stato possibile dimostrare che nonostante gli strati corticali siano già organizzati alla nascita, il maturo sviluppo delle connessioni neuronali, l'aumento delle sinapsi e l'incremento dell'attività neuronale si verificano solo verso i 7-8 anni di vita, età in cui si sviluppa la capacità di elaborare in maniera più complessa le informazioni a breve termine. Da notare, comunque, che quest'area associativa raggiunge la completa maturità funzionale solo in età adulta. Una volta che la migrazione neuronale si è completata, le cellule gliali ritirano i loro prolungamenti radiali.

Non appena un neuroblasto si è collocato nella sua sede definitiva, si avvia un processo di **differenziazione**, cioè inizia la sua trasformazione in neurone (vedi fig. 2.3C). Si iniziano a sviluppare i dendriti e l'assone. È importante osservare che a seconda del tipo di neurone si svilupperà un assone più o meno lungo (la maggiore lunghezza assonale è presente nelle cellule piramidali del V strato neocorticale che devono uscire dalla corteccia e percorrere molta strada prima di contrarre sinapsi a livello midollare) o un maggior o minore numero di dendriti (la maggiore complessità dendritica è presente nelle cellule stellate del IV strato neocorticale che hanno la funzione di ricevere le afferenze dai neuroni talamici).

Il *cono di crescita*, zona di crescita dell'assone, è capace di riconoscere il percorso corretto per raggiungere la cellula bersaglio con cui contrarre sinapsi. La natura dinamica dei coni di crescita è data dalla presenza di sottili filamenti ricchi di actina (proteina con proprietà contrattili) che ne determina la struttura e la motilità permettendo loro di rispondere all'ambiente circostante cambiando rapidamente direzione e ramificandosi in risposta a vari stimoli. Questo meccanismo si realizza grazie alla presenza lungo il percorso di cellule che rilasciano sostanze chimiche in grado di attrarre o respingere l'assone in crescita. Queste particolari cellule, proprio per la loro funzione, sono state definite «indicatori di percorso». Per svolgere le proprie funzioni il cono di crescita si serve anche di particolari molecole situate sulla sua superficie, dette «molecole di adesione», che facilitano il legame con altre cellule o con altri substrati. Allo stesso modo, anche la cellula bersaglio è in grado di liberare delle molecole che direzionano il neurite verso di essa. Negli ultimi anni è stato scoperto un notevole numero di sostanze che partecipano a questo complesso processo. Alcune hanno proprietà chemiotropiche, come ad esempio le *netrine* e le *semaforine*, altre proprietà neurotrofiche, come il *fattore di crescita nervoso* (o *Nerve Growth Factor*, NGF), scoperto negli anni Cinquanta da Rita Levi Montalcini.

Giunto a destinazione, l'assone dovrà scegliere una precisa localizzazione topografica; diversamente dalla selezione del percorso e dal bersaglio da raggiungere, quest'ultimo processo comporta la correzione dei molti inevitabili errori iniziali.

Quando un cono di crescita prende contatto con il suo bersaglio inizia un processo chiamato **sinaptogenesi**. Inizialmente il cono di crescita si trasforma in un vero terminale assonico. Successivamente, nella cellula bersaglio si formano i *recettori*, zone specializzate per la ricezione del messaggio nervoso. Iniziano così le interazioni tra neurone presinaptico e neurone postsinaptico. Una volta formatasi, la sinapsi funziona in modo plastico, nel senso che la sua struttura anatomica e la sua attività variano attraverso l'uso: se la sinapsi è molto attiva, si rafforza la connessione tra neurone presinaptico e postsinaptico; se viceversa è poco usata, la connessione neuronale si indebolisce. Pertanto, l'attività sinaptica tra il neurone presinaptico e

quello postsinaptico diventa essenziale per rafforzare la sinapsi stessa e costruire così quella fine sintonizzazione attività-dipendente (*fine-tuning*) alla base delle sofisticate prestazioni del nostro cervello. Molte sinapsi che si formano durante lo sviluppo prenatale vengono eliminate dopo la nascita anche in risposta alle varie esperienze sensoriali che creando nuove sinapsi producono nuovi circuiti neuronali. Le connessioni sinaptiche continuano ad aumentare sino alla pubertà, dopo di che segue una fase di potatura (*pruning*) relativa al periodo adolescenziale in cui le connessioni irrilevanti vengono eliminate mentre quelle più utili vengono rafforzate.

Il processo di maturazione degli assoni comprende anche la formazione di guaine mieliniche (**mielinizzazione**) lungo gli assoni del SN, rendendo in questo modo la trasmissione dell'impulso nervoso più veloce ed efficiente. La mielina è una sostanza lipidica fornita dalle cellule gliali che isola elettricamente l'assone aumentando la velocità di trasmissione dell'impulso nervoso. Il processo di mielinizzazione inizia verso il quarto-quinto mese di vita intrauterina a livello del midollo spinale per poi estendersi ai neuroni localizzati più rostralmente. Dato che la mielinizzazione del nervo acustico-vestibolare (VIII paio di nervi cranici) avviene già nel secondo trimestre di gestazione, secondo alcuni autori la stessa assunzione della posizione cefalica del feto in preparazione del parto sarebbe determinata dagli impulsi che viaggiano nel nervo vestibolare. Mentre le componenti motorie del midollo spinale appaiono mielinizzate già al primo mese di vita extrauterina, la maggior parte dei neuroni si mielinizzano tra i 6 e gli 8 mesi di età. Tuttavia, in alcune regioni la mielinizzazione può proseguire per diversi anni dopo la nascita. Ad esempio, gli assoni dei neuroni della corteccia frontale continuano il loro processo di mielinizzazione fino all'adolescenza, suggerendo che in queste aree un'efficiente elaborazione delle informazioni neurali viene raggiunta in questa età. Addirittura nelle regioni associative prefrontali i processi di mielinizzazione continuano fino all'età adulta. Bisogna peraltro considerare che non tutte le vie corticali si mielinizzano allo stesso modo. Ad esempio, la via occipitoparietale (*via visiva dorsale*) deputata all'elaborazione dell'informazione spaziale e al controllo visivo del movimento è meno mielinizzata della via occipitotemporale (*via visiva ventrale*), deputata all'elaborazione delle informazioni visive legate agli oggetti (colore, forma, dimensione e orientamento).

I cambiamenti più evidenti a carico dell'organizzazione dei circuiti neuronali avvengono prevalentemente durante quelle fasi dello sviluppo chiamate *periodi critici*, finestre temporali di massima capacità di adattamento del SN al cambiamento degli stimoli provenienti dall'ambiente. Durante i periodi critici, il SN deve essere sottoposto a specifiche esperienze per creare e rafforzare particolari circuiti neuronali, che altrimenti non si potranno più sviluppare. Una deprivazione durante queste finestre temporali critiche comporta seri danni all'organizzazione neuronale. I periodi critici hanno una durata variabile che dipende dal singolo sistema sensoriale. Esistono ad esempio periodi critici per lo sviluppo della visione delle forme e della stereopsi, per lo sviluppo di appropriate risposte sociali ed emozionali verso i membri del proprio gruppo e per lo sviluppo delle abilità linguistiche.

I primi a dimostrare l'esistenza di un periodo critico per lo stabilirsi delle appropriate connessioni sinaptiche nella corteccia visiva sono stati David Hubel e Torsten Wiesel della Harvard Medical School. Questi due neurofisiologi intorno agli anni Settanta condussero una serie di esperimenti sulla formazione delle colonne di dominanza oculare nella corteccia visiva primaria di gatti e di scimmie e

che l'otturazione di un occhio in un determinato periodo (nel gatto tra

la quarta settimana e il quarto mese, mentre nella scimmia tra la nascita e il primo anno di vita) impediva che si stabilissero le connessioni anatomofunzionali tra i neuroni talamici del corpo genicolato laterale dell'occhio occluso e i neuroni della corteccia striata con la conseguente perdita funzionale dell'occhio deprivato. Se invece tale deprivazione monoculare avveniva in un periodo successivo al periodo critico, non si evidenziava alcuna perdita di funzionalità visiva.

Un processo neuronale strettamente collegato allo sviluppo delle connessioni sinaptiche è la maturazione dei dendriti. Mentre l'assone serve a condurre il messaggio nervoso (potenziali d'azione) fino al terminale sinaptico, i dendriti ricevono gli impulsi provenienti da altri neuroni (potenziali postsinaptici) e li trasportano verso il soma del neurone. Fino al sesto mese di vita intrauterina, il sistema dendritico è ancora poco sviluppato e composto da filamenti molto sottili. Nell'ultimo trimestre di gestazione i dendriti, la cui forma ormai si avvicina a quella di un neurone maturo, presentano molte piccole protrusioni simili a gemme, chiamate *spine dendritiche*. Queste spine rappresentano veri e propri siti postsinaptici dove risiede oltre il 90% delle sinapsi del cervello. Recenti ricerche hanno dimostrato che le esperienze sensoriali sono in grado di aumentare il numero delle spine dendritiche anche in età adulta. Numerosi studi sperimentali hanno indagato gli effetti sul SNC della crescita in un ambiente «arricchito», ricco cioè di stimolazioni sensoriali, motorie, cognitive e sociali, ed è stato evidenziato un accrescimento dell'albero dendritico dei neuroni piramidali neocorticali [Nithianantharajah e Hannan 2006; Leggio *et al.* 2005], un forte incremento della densità sinaptica in strutture implicate nelle funzioni di apprendimento e memoria, un aumento della plasticità sinaptica, un aumento della neurogenesi ippocampale [Kempermann, Gast e Gage 2002; Van Praag, Kempermann e Gage 1999]. Da notare che l'arricchimento rappresenta un fattore chiave nella riduzione dei deficit cognitivi che fanno seguito a lesioni cerebrali [Mandolesi *et al.* 2008].

3. Selezione dei neuroni

Durante le ultime fasi di vita intrauterina, il SNC si presenta estremamente ricco di neuroni che competono tra loro per entrare a far parte di particolari circuiti neuronali. A partire dall'ultimo trimestre di gestazione e molto probabilmente fino al termine del secondo anno di vita, si verifica un processo di morte neuronale e di eliminazione selettiva degli assoni. Tecniche neuroanatomiche hanno dimostrato che tali processi di degenerazione neuronale si verificano anche in età adulta, permettendo di avanzare ipotesi sul perché di tale selezione. Il SNC ha necessità, da una parte, di adeguare il numero dei neuroni alle funzioni da svolgere e, dall'altra, di eliminare i neuroni i cui assoni hanno stabilito contatti errati o sono migrati in regioni sbagliate o non sono sufficientemente utilizzati. A seguito della scoperta del fattore neurotrofico NGF che, come abbiamo precedentemente accennato, è un peptide prodotto dalle cellule bersaglio in grado di nutrire e mantenere in vita gli assoni dei neuroni presinaptici, sono stati identificati altri fattori neurotrofici prodotti dalle cellule bersaglio, come ad esempio il *basic Fibroblast Growth Factor* (bFGF), l'*Insulin-like Growth Factor-I* (IGF-I) e il *Brain-Derived Neurotrophic Factor* (BDNF).

Questo spietato processo selettivo di morte cellulare geneticamente programmato e interrotto solo dai fattori trofici è detto **morte cellulare programmata** o

apoptosi. È importante non confondere questo termine con quello di *necrosi*, processo di degenerazione neuronale dovuta però a un danno cellulare.

Finora ci siamo concentrati sullo sviluppo del SNC focalizzando la nostra attenzione sui processi genetici e sui fattori ambientali la cui interazione fa sì che si formino e si modifichino le connessioni sinaptiche in tutto il cervello, senza però soffermarci sull'analisi del ruolo svolto dai neurotrasmettitori durante la maturazione del SNC. Le ricerche che affrontano questo aspetto sono state per la maggior parte condotte in ambito animale sul sistema nervoso degli invertebrati o dei vertebrati più semplici. Ciononostante, ci sembra importante riportare alcune evidenze sperimentali. Studi di genetica molecolare hanno dimostrato che alcuni neurotrasmettitori rivestono un ruolo chiave nei processi di differenziazione e di proliferazione cellulare nel SNC degli invertebrati. Negli embrioni dei vertebrati è la serotonina che legandosi agli elementi del citoscheletro delle cellule neuroepiteliali regola i processi di chiusura del tubo neurale e di migrazione cellulare, nonché i processi di neurogenesi, apoptosi e sinaptogenesi. Anche la dopamina, la noradrenalina e l'adrenalina sono implicate nei fenomeni di neurogenesi. È interessante ricordare che in base agli effetti dei neurotrasmettitori sui processi legati allo sviluppo del sistema nervoso si ritiene che queste sostanze possano anche funzionare come fattori di crescita.

4. Specializzazione funzionale

Come abbiamo osservato, il SNC si forma durante la vita intrauterina attraverso particolari processi, ma è bene ancora una volta sottolineare che il suo sviluppo si completa diversi anni dopo la nascita in accordo a un preciso programma genetico e a modificazioni guidate dalle influenze ambientali. In effetti, alcune strutture cerebrali raggiungono la piena maturazione solo durante la vita adulta e il continuo scambio di informazioni con l'ambiente che ci circonda fa sì che i circuiti neuronali che mediano le diverse funzioni motorie, sensoriali e cognitive siano in continuo cambiamento. In questo contesto, quindi, lo studio della maturazione del SNC diviene indispensabile per la comprensione dello sviluppo delle funzioni cerebrali. Le tecniche di neuroimmagine hanno permesso di tracciare con una certa precisione le tappe della maturazione del SNC fin dai primi anni di vita.

Durante il primo anno di vita, si osserva una rapida crescita di tutto il cervello, che continua, seppur in misura minore, anche per tutto il secondo anno. Si raggiunge così l'80-90% del volume di un cervello adulto. È interessante sottolineare che durante i primi due anni non tutte le strutture cerebrali raggiungono paralleli stadi di sviluppo a dimostrazione del fatto che alcune funzioni cerebrali emergono prima di altre. Un esempio di tale sfasamento può essere la maturazione delle strutture cerebellari che, rispetto ad altre, avviene già nel primo anno di vita. Un'allettante ipotesi per spiegare questo fenomeno risiede nel ruolo funzionale del cervelletto. Questa struttura, oltre a essere indispensabile nei processi di coordinazione motoria, riveste un ruolo chiave in molte funzioni cognitive, tra cui l'apprendimento implicito. È interessante il fatto che nello studio dell'ontogenesi dell'apprendimento, le prime forme a comparire sono proprio quelle di apprendimento implicito. Anche l'ippocampo, struttura che svolge un ruolo chiave nei processi di memorizzazione, aumenta il proprio volume durante i primi due anni

di vita, anche se le circuitazioni ippocampali raggiungeranno la piena maturazione dopo i 5 anni, specialmente per quanto riguarda le connessioni tra giro dentato e campo CA3.

Durante i primi due anni di vita, gli emisferi cerebrali mostrano uno sviluppo pronunciato, ma ancora una volta le varie regioni corticali maturano in tempi diversi. In particolare, i lobi frontali maturano più precocemente rispetto a quelli temporali. Analisi morfologiche e citologiche degli emisferi corticali hanno suggerito che inizialmente la crescita degli emisferi cerebrali risente soprattutto dell'incremento di sostanza grigia che aumenta in maniera significativamente maggiore rispetto a quello della sostanza bianca. Successivamente, la crescita degli emisferi cerebrali appare correlata con l'aumento della sostanza bianca che prosegue per periodi più prolungati e con incrementi più evidenti nei maschi. Nel complesso, il periodo che va da 0 a 2 anni rappresenta una finestra temporale critica entro cui le stimolazioni provenienti dall'ambiente esterno influiscono in maniera indelebile sullo sviluppo motorio, sensoriale e cognitivo, suggerendo che i primi due anni di vita sono un periodo di massima plasticità.

Un'alterata maturazione dei notevoli fenomeni plastici che caratterizzano i primi anni di vita sembra essere alla base di alcuni gravi disturbi come l'autismo e la schizofrenia. Diversi studi hanno dimostrato che già nelle prime fasi dello sviluppo, bambini autistici presentano cervelli più voluminosi e più ricchi sia di sostanza bianca sia di sostanza grigia rispetto a quelli di soggetti normali [Hazlett *et al.* 2005; Courchesne *et al.* 2001; Stevenson *et al.* 1997].

A partire dai 3-4 anni la sostanza grigia inizia a diminuire in estese regioni della corteccia parietale per poi coinvolgere le aree temporali e prefrontali dorsolaterali. Parallelamente aumenta la sostanza bianca. Le prime aree corticali a maturare sono le aree somatosensitive e le aree motorie che mediano le funzioni di base, quali percezione e movimento. Tra i 7 e gli 11 anni l'incremento volumetrico del cervello si riduce, ma si assiste a fenomeni di sofisticata specializzazione dei circuiti neuronali. Nell'età della pubertà, infatti, raggiungono la loro piena maturazione aree parietali e temporali coinvolte in specifiche funzioni cognitive, quali ad esempio le abilità visuospatiali e il linguaggio. Da notare che funzioni cognitive quali l'integrazione delle informazioni, il ragionamento astratto, i processi alla base del *problem-solving* e di altre funzioni esecutive e attentive raggiungono la loro completa maturazione solo durante l'età adulta. Intorno ai 12 anni, invece, si completa la maturazione del corpo calloso, il fascio di fibre che collega i due emisferi cerebrali, indispensabile per l'integrazione delle informazioni provenienti dai due emisferi e per il pieno sviluppo di tutte le funzioni cerebrali. Durante il periodo adolescenziale si assiste a un incremento della mielinizzazione della via corticospinale e delle connessioni frontotemporali dell'emisfero sinistro.

Negli ultimi anni, lo sviluppo della corteccia cerebrale è stato anche indagato analizzandone la maturazione dello spessore in relazione alla specializzazione funzionale di specifiche aree corticali. Tra i 5 e gli 11 anni lo spessore della corteccia frontale e parietale si aggira intorno ai 4-5 mm, mentre quello della corteccia occipitale è di 2-2,5 mm. Ogni anno avvengono incrementi o diminuzioni a carico delle varie regioni corticali, suggerendo ancora una volta che aree corticali diverse seguono uno sviluppo ontogenetico diverso. Da notare che intorno ai 5 anni sono stati descritti incrementi della sostanza grigia a livello delle regioni frontali e temporali posteriori connesse con il linguaggio, che sono

stati interpretati essere correlati con l'acquisizione dell'abilità di lettura [Toga, Thompson e Sowell 2006; Sowell *et al.* 2004].

Anomalie nello spessore della corteccia cerebrale sono presenti in alcune sindromi genetiche come ad esempio la sindrome di Williams. Questa condizione genetica piuttosto rara è caratterizzata da ritardo intellettivo medio-lieve, specifici dismorfismi, lineamenti facciali caratteristici, e da deficit nelle abilità visuospaziali e nei processi mnesici a breve e a lungo termine.

La corteccia cerebrale di questi soggetti è generalmente più sottile del normale, ad eccezione di alcune aree deputate all'elaborazione del linguaggio, funzione che non a caso in questi soggetti è relativamente preservata [Thompson *et al.* 2005]. Anche studi condotti su soggetti con sindrome da deficit di attenzione e iperattività (ADHD) hanno mostrato una riduzione nel volume totale cerebrale e in particolare dello spessore corticale del lobo frontale destro e di entrambi i lobi temporali [Semrud-Clikeman *et al.* 2000; Filipek *et al.* 1997].

Lo sviluppo delle strutture cerebrali e dei circuiti ad esse connessi è stato studiato anche analizzando eventuali differenze di genere attraverso le diverse tappe evolutive. Ad esempio, intorno ai sette anni i maschi presentano un volume cerebrale maggiore (95% del volume cerebrale di un adulto rispetto al 93% delle femmine) e una più sviluppata amigdala. Le bambine di questa età, invece, presentano uno sviluppo più cospicuo del nucleo caudato, del globo pallido e dell'ippocampo [Caviness *et al.* 1996]. Fino all'adolescenza le differenze di maturazione cerebrale nei due sessi si evidenziano soprattutto in un aumento del volume dell'amigdala nei maschi e dell'ippocampo destro nelle femmine [Giedd *et al.* 1996], suggerendo la presenza di una lateralizzazione ippocampale.

Finora ci siamo concentrati sullo sviluppo del SNC focalizzando la nostra attenzione sui processi genetici e sui fattori ambientali la cui interazione fa sì che si formino e si modifichino le connessioni sinaptiche in tutto il cervello, senza però soffermarci sull'analisi del ruolo svolto dai neurotrasmettitori durante la maturazione del SNC.

Le ricerche che affrontano questo aspetto sono state per la maggior parte condotte in ambito animale sul sistema nervoso degli invertebrati o dei vertebrati più semplici. Nonostante questo, ci sembra importante riportare alcune evidenze sperimentali. Studi di genetica molecolare hanno dimostrato che alcuni neurotrasmettitori giocano un ruolo chiave nei processi di differenziazione e di proliferazione cellulare nel SNC degli invertebrati. Negli embrioni dei vertebrati è la serotonina che legandosi agli elementi del citoscheletro delle cellule neuroepiteliali regola i processi di chiusura del tubo neurale e di migrazione cellulare, nonché modula i processi di neurogenesi, apoptosi e sinaptogenesi. Anche la dopamina, la noradrenalina e l'adrenalina sono implicate nei fenomeni di neurogenesi. È interessante riportare che in base agli effetti dei neurotrasmettitori sui processi legati allo sviluppo del sistema nervoso si ritiene che queste sostanze possano anche funzionare come fattori di crescita.

5. Alterazioni dello sviluppo

Finora abbiamo considerato le tappe fisiologiche di uno sviluppo sano del SNC. Cosa avviene se nei processi sopra descritti si verificano degli errori? Le malfor-

mazioni dello sviluppo sono determinate da alterazioni che si verificano in diverse fasi della maturazione dell'encefalo: proliferazione e differenziazione cellulare, migrazione neuronale e organizzazione corticale.

Le forme più conosciute sono quelle a carico di anomalie nei processi di proliferazione neuronale, denominate *microencefalia* e *macroencefalia*. Tali patologie possono essere causate o da anomalie genetiche o da esposizione materna a sostanze teratogene e comportano rilevanti deficit cognitivi.

Alterazioni nei processi di migrazione dei neuroni corticali si riscontrano nella *sindrome fetale da alcol o da cocaina*. Nel primo caso, durante la migrazione, i neuroni non si fermano nel posto corretto e continuano la loro migrazione finendo al di là della corteccia cerebrale ammassandosi sulle meningi. Nella sindrome fetale da cocaina, invece, i neuroni migrano in strati corticali sbagliati, risultando quindi non funzionalmente efficienti e andando incontro a morte selettiva. Anomalie nel processo di migrazione possono avere anche una causa genetica. Si originano così forme cliniche quali ad esempio *schizoencefalia*, *lissencefalia*, *eterotopia periventricolare*, *polimicrogiria* e *agenesia del corpo calloso*. La schizoencefalia è una malattia molto rara in cui manca metà dell'encefalo. I bambini con questo disturbo presentano gravi manifestazioni convulsive e ritardo mentale. La lissencefalia è caratterizzata da un cervello liscio cioè senza circonvoluzioni cerebrali. Ne sono state descritte forme più gravi (*agiria*) e forme meno gravi (*pachigiria*). Gli individui con questo disturbo presentano ritardo mentale e deficit motori. L'aspettativa di vita di tali pazienti non supera i vent'anni. Nell'eterotopia periventricolare i neuroni rimangono localizzati lungo le pareti dei ventricoli laterali comportando gravi malformazioni del SNC. Il termine «eterotopia», infatti, indica la presenza di agglomerati di neuroni morfologicamente normali, però in una sede atipica. La polimicrogiria è una malformazione corticale caratterizzata da un numero eccessivo di circonvoluzioni piccole e prominenti separate da solchi poco profondi e allargati che conferiscono alla superficie corticale un aspetto nodoso. Per agenesia del corpo calloso si intende l'assenza parziale o totale del corpo calloso. Segno fenotipico caratteristico di questi pazienti è il taglio antimongolide degli occhi. I soggetti con questa patologia non presentano eclatanti deficit neurologici, ma hanno problemi nell'eseguire prove che richiedono scambio di informazioni tra i due emisferi cerebrali.

Anche una mancata o deficitaria crescita dei processi dendritici comporta forme più o meno gravi di ritardo mentale, come ad esempio nei soggetti con sindrome di Down in cui sono state riscontrate anomalie nell'albero dendritico dei neuroni.

■ Conclusioni

In questo capitolo abbiamo analizzato lo sviluppo ontogenetico del SNC, sottolineando ogni volta l'importanza dell'interazione tra i fattori genetici e l'ambiente che ci circonda, in quanto gli stimoli esterni percepiti ed elaborati sono in grado di modellare i circuiti neuronali alla base di ogni nostro comportamento. L'esperienza è in grado di caratterizzare la nostra individualità: un concetto molto importante non solo da un punto di vista evolutivo ma anche in un'ottica riabilitativa.