FONDAZIONE
MARIANI

Lo sviluppo dell'organizzazione funzionale del cervello in età evolutiva

Nuove conoscenze e implicazioni riabilitative

A cura di
Gruppo Italiano
Paralisi Cerebrali Infantili

FrancoAngeli

Collana di neurologia infantile
a cura della Fondazione Pierfranco e Luisa Mariani
neurologia infantile
in collaborazione con la Fondazione IRCCS Istituto Neurologico "C. Besta"

Questa serie di pubblicazioni presenta i risultati scientifici dei Corsi di aggiornamento realizzati in collaborazione fra due enti da tempo attivi nel campo della neurologia in età evolutiva, e più particolarmente nella formazione di chi cura e assiste i bambini con patologie del sistema nervoso.
La Fondazione Pierfranco e Luisa Mariani è da sempre dedicata alla neurologia infantile: oltre a promuovere iniziative di specializzazione professionale, la Fondazione partecipa a programmi di ricerca, soprattutto nell'ambito della traslazione dalle scienze di base alla clinica; sempre in una prospettiva di integrazione e di stimolo, organizza convegni e scambi di conoscenze, e si dedica ai problemi dell'assistenza al bambino e alla famiglia, per migliorare la qualità di vita dei giovani pazienti e delle loro famiglie.
Fra le attività didattiche i Corsi – e quindi i volumi che ne rappresentano la continuazione e il complemento stabile – sono affidati a studiosi di rilievo nel panorama italiano, e di notorietà internazionale. La scelta di mantenere i testi in lingua originale consente di ritrovare intatti lo stile e il tono dell'incisiva partecipazione individuale degli autori.
La collana – che comprende fra l'altro due canali tematici sulle Paralisi Cerebrali Infantili e i disordini del movimento – è dedicata a grandi capitoli della neurologia infantile che per le loro caratteristiche suggeriscono un triplice percorso di aggiornamento. Anzitutto, la rinnovata sistemazione metodologica si propone di avvicinare le acquisizioni teoriche e quelle applicative. Inoltre, la messa a punto delle conoscenze attuali intende migliorare nel contempo lavoro scientifico e risultati clinici. Infine, l'approccio interdisciplinare mette in luce non solo le particolarità, ma anche l'integrazione delle eclettiche, molteplici e dinamiche competenze che concorrono a comporre il quadro organico della cura al bambino affetto da malattie neurologiche.

I lettori che desiderano informarsi sui libri e le riviste da noi pubblicati
possono consultare il nostro sito Internet: *www.francoangeli.it* e iscriversi nella home page
al servizio “Informatemi” per ricevere via e-mail le segnalazioni delle novità.

FONDAZIONE
MARIANI

Lo sviluppo dell'organizzazione funzionale del cervello in età evolutiva

Nuove conoscenze e implicazioni riabilitative

GIPCI

a cura di GIPCI
Gruppo Italiano Paralisi Cerebrali Infantili

FrancoAngeli

Fondazione
Pierfranco e Luisa Mariani
neurologia infantile

viale Bianca Maria 28
20129 Milano
telefono 02.795458
fax 02.7600.9582
e.mail publications@fondazione-mariani.org
www.fondazione-mariani.org
Collana fondata da Maria Majno

Fondazione con SGQ certificato

La curatela scientifica di questo volume
è stata coordinata da: Ermellina Fedrizzi

Coordinamento editoriale: Valeria Basilico
Redazione: Maria Wolter
Progetto grafico della copertina: motivo originale di Costanza Magnocavallo, rielaborazione a cura di Samuele Spinelli e Ruta Fotolito.

Copyright © 2023 by FrancoAngeli s.r.l., Milano, Italy

L'opera, comprese tutte le sue parti, è tutelata dalla legge sul diritto d'autore. L'Utente nel momento in cui effettua il download dell'opera accetta tutte le condizioni della licenza d'uso dell'opera previste e comunicate sul sito www.francoangeli.it.

INDICE

Premessa pag. 9
Ermellina Fedrizzi

Parte I
Nuove conoscenze dalle neuroscienze

Lo sviluppo dell'organizzazione funzionale del cervello in età evolutiva » 13
Daria Riva

Il ruolo dei meccanismi epigenetici nello sviluppo funzionale » 29
Isabel Colangelo, Chiara Reale e Barbara Garavaglia

Sotto la pelle: epigenetica comportamentale e stress precoce nel bambino a rischio evolutivo » 39
Elisa Roberti, Shaghayegh Parsanejad e Livio Provenzi

Prematurità e disturbi del neurosviluppo » 55
Elisa Fazzi

I disturbi del neurosviluppo. Dall'approccio categoriale all'analisi delle traiettorie neuroevolutive » 63
Roberto Militerni

Lo sviluppo dell'organizzazione funzionale del cervello in età evolutiva: nuove conoscenze e implicazioni riabilitative. Nuove tecniche di imaging » 71
Alessandra Erbetta

Parte II
Nuovi indirizzi diagnostici e riabilitativi nel bambino a rischio neurologico

Neurofunctional manifestations of developmental disorders in the first months of life: lessons learned from cerebral palsy pag. 79
Christa Einspieler and Peter B. Marschik

Il follow-up e la presa in carico del neonato pretermine » 93
Odoardo Picciolini, Silvana Gangi, Matteo Porro, Laura Messina, Laura Gardon, Massimo Cozzaglio, Giovanna Lucco, Chiara Squarza, Maura Ravasi, Camilla Fontana, Sara Meloni, Amalia Lopopolo, Marta Macchi, Paola Ajmone e Andrea Frigerio

Le difficoltà alimentari del neonato/lattante con problematiche neurologiche. FEEDS: proposta di uno strumento di valutazione » 113
Anna Cavallini e Daniela Sacchi

Parte III
Nuovi modelli organizzativi

Il sostegno alla genitorialità in terapia intensiva neonatale in tempo di Covid » 125
Giovanna Cacciato e Lorella Tornetta

Dimissione protetta del bambino pretermine dalla TIN ai Servizi di NPI » 135
Fabio Zambonin, Daniela Fiorese, Marta Quadrelli e Massimo Agosti

Esperienze di teleriabilitazione » 145
Anna Molinaro e Serena Micheletti

Action Observation Treatment basato sull'interazione child-to-child: un nuovo approccio teleriabilitativo » 157
Arturo Nuara, Pietro Avanzini, Giacomo Rizzolatti e Maddalena Fabbri-Destro

Parte IV
Approccio GIPCI alla riabilitazione del bambino con PC

Riabilitazione: problemi metodologici della ricerca pag. 173
Lectio magistralis del prof. Stefano Negrini

I progetti di ricerca del GIPCI sulla riabilitazione del bambino con forme bilaterali di Paralisi Cerebrale: AMIRA (per bambini da 6 mesi a 2 anni) e AMOGIOCO (per bambini da 2 a 6 anni) » 177
Ermellina Fedrizzi

I progetti di ricerca sulla riabilitazione del bambino con forme bilaterali di PC: AMIRA (0-2 anni) » 187
Andrea Rossi

AMIRA: Approccio Multidimensionale Integrato alla Ri-Abilitazione del bambino con paralisi cerebrale. Il disegno dello studio e la metodologia d'intervento » 195
Angela Maria Setaro

Progetto AMOGIOCO. Il disegno dello studio e la metodologia di intervento » 203
Antonella Luparia, Francesca Molteni e Maria Foscan

Rete italiana per le Paralisi Cerebrali Infantili (ITA-NET-CP): studio prospettico sulla storia naturale delle principali funzioni adattive » 215
Emanuela Pagliano, Ilaria Pedrinelli, Maria Gaia Redaelli, Sara Mazzanti, Elisa Bianchi e Network Italiano per le Paralisi Cerebrali Infantili

Parte V
Casi clinici

La storia di Roberto – Gruppo GIPCI Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta, Milano » 227
Maria Teresa Arnoldi, Tiziana Casalino ed Emanuela Pagliano

La storia di Camilla – Gruppo GIPCI Bosisio Parini (LC) » 233
Chiara Germiniasi e Francesca Molteni

La storia di Benedetta – Gruppo GIPCI Brescia » 245
Anna Alessandrini, Andrea Rossi e Angela Maria Setaro

La storia di P. – Gruppo GIPCI Pavia pag. 257
Antonella Luparia, Eleonora Perotto, Elena Saligari, Giorgia Aprile, Elisa Baroffio, Elisa Ercolino, Elena Malaspina, Eleonora Mascherpa e Sabrina Giovanna Signorini

La storia di Martina – Gruppo GIPCI Firenze » 267
Giuseppina Giuliacci, Nerina Landi, Elvira Bargagni, Anita Birignani e Luisa Roberti

Elenco autori » 275

PREMESSA

Ermellina Fedrizzi

Nel corso degli ultimi anni sono state acquisite nel campo delle Neuroscienze molte nuove conoscenze, con importanti implicazioni cliniche per medici e terapisti che operano nella riabilitazione dei disordini dello sviluppo.

Il volume propone i principali aggiornamenti sulle tematiche più rilevanti: in particolare, i meccanismi di organizzazione strutturale e funzionale del cervello, individuati grazie alle recenti tecniche di RM nei bambini (Rest-State fMRI), e i temi relativi all'epigenetica, cioè alle modulazioni del genotipo nell'interazione con la madre e con l'ambiente, di considerevole importanza nelle primissime fasi di vita.

Vengono, inoltre, illustrati i nuovi indirizzi diagnostici e riabilitativi nel bambino a rischio neurologico: dai primi interventi di *care* nella Terapia Intensiva alla presa in carico e al follow-up del nato pretermine; dal significato prognostico delle difficoltà alimentari e dei primi segni di devianza nel repertorio motorio agli interventi riabilitativi precoci. Particolare attenzione viene dedicata ai nuovi modelli organizzativi utilizzati nei Servizi di Riabilitazione, sia nella fase di dimissione del neonato dall'ospedale sia a domicilio.

Infine, viene presentato l'approccio GIPCI alla riabilitazione del bambino con paralisi cerebrale e ai progetti di ricerca AMIRA e AMOGIOCO per il bambino con forme spastiche bilaterali. Alcuni casi clinici esemplificano le modalità di intervento che implicano la stretta relazione fra terapisti, bambino e famiglia.

Parte I

Nuove conoscenze dalle neuroscienze

LO SVILUPPO DELL'ORGANIZZAZIONE FUNZIONALE DEL CERVELLO IN ETÀ EVOLUTIVA*

Daria Riva

L'organizzazione funzionale del cervello infantile nei primi anni di vita ha un grande impatto sul successivo sviluppo cognitivo e comportamentale. Grazie a nuove tecniche di neuroimmagine, come la functional connectivity MRI*, è stato possibile studiare l'organizzazione funzionale cerebrale già in fasi precocissime della vita, per concludere che è simile a quella dell'adulto e che si configura in reti ampiamente distribuite in tutto il cervello, composte da moduli specializzati strettamente intra-connessi, ma collegati con moduli anche molto distanti che ne garantiscono l'integrazione. Questi* network *hanno uno sviluppo asincrono nel tempo: i* network *primari senso-motori sono già attivi alla nascita, altri, come il* default mode network *e il* salience network*, attivi entro il primo anno, garantiscono il formarsi di un'identità e la capacità di selezionare eventi biologicamente ed emotivamente salienti, funzioni indispensabili per l'apprendimento e la comprensione degli altri esseri umani.*

L'influenza di fattori genetici e ambientali, la loro combinazione, nonché l'esposizione a fattori stressanti biologici ed emozionali, causano alterazioni strutturali e quindi funzionali. Queste conoscenze potrebbero in futuro essere utili alla diagnosi precoce e all'identificazione di rischi neuroevolutivi, per indirizzare interventi precoci nel tentativo di ottimizzare lo sviluppo della connettività funzionale.

Metodologia della ricerca bibliografica

La ricerca degli articoli rilevanti sulla connettività funzionale è stata effettuata sulla banca bibliografica Medline, utilizzando come motore di ricerca PubMed e come parole chiave "functional connectivity", "development", "network", "genetics", "environment", "children". Sono stati considerati solo articoli in lingua inglese pubblicati su riviste *peer-reviewed* dal 2005 a oggi. Inoltre sono stati inclusi studi chiave relativi alla connettività funzionale, pubblicati in una data precedente e considerati di rilevanza fondamentale dall'autore.

* Su gentile concessione dell'editore Pacini. Riva D. (2019), "Lo sviluppo dell'organizzazione funzionale del cervello in età evolutiva", *Prospettive in Pediatria* 49 (193), 53-61.

Lo sviluppo esplosivo sia delle strutture che delle funzioni del cervello in età evolutiva, soprattutto nelle fasi precocissime della vita, non ha eguali in nessun altro periodo dell'esistenza. Questo periodo cruciale per l'organizzazione delle funzioni psichiche superiori, siano esse cognitive, neuropsicologiche o comportamentali, ha un impatto determinante sul funzionamento mentale, che caratterizzerà in seguito tutta la vita dell'individuo. Queste fasi, contraddistinte da un irripetibile plasticità che facilita i cambiamenti sia nel senso di implementazioni/opportunità che di malformazioni, sono molto vulnerabili e rappresentano il periodo più a rischio per la generazione di disturbi neuro-evolutivi e neuro-comportamentali. Nonostante questo, la conoscenza delle diverse fasi dell'organizzazione funzionale del cervello è scarsa, in larga parte a causa della ridotta disponibilità di metodologie d'esame applicabili a bambini molto piccoli.

L'avvento recente di nuove tecniche per studiare lo sviluppo cerebrale ha permesso di gettare nuova luce sullo sviluppo precoce del cervello. Si tratta di strumenti quali EEG, magnetoencefalografia (MEG), *near-infrared spectography* (NIRS), NMR funzionale (fMRI), e *resting state functional connectivity MRI* (fcMRI). Ognuna di queste metodiche indaga aspetti diversi del funzionamento mentale e presenta punti di forza e di criticità.

In questo articolo tratterò lo sviluppo dell'architettura funzionale del cervello per quanto riguarda le funzioni psichiche superiori, basandomi soprattutto su studi di fcMRI che indaga la connettività funzionale, intesa come collaborazione fra regioni cerebrali che partecipano al processamento della stessa funzione (Raichle, 2010). La fcMRI è una metodologia di neuroimmagine avanzata che misura l'attività cerebrale rilevando i cambiamenti nel flusso sanguigno tra diverse popolazioni neuronali, tradotti dalla fluttuazione coerente a bassa frequenza (< 0,01-0,05 hz) del segnale BOLD (*blood oxygen level dependent*) in assenza dell'esecuzione di un compito. Infatti è possibile registrare un'intrinseca attività cerebrale spontanea che correla fra i diversi *network*, anche se ampiamente distribuiti in tutto il cervello e quindi composti da aree molto lontane fra di loro, che è espressa in attività *resting state*. Questa sincronizzazione temporale del segnale BOLD spontaneo nei due emisferi identifica diversi *network*. La metodologia si basa sul concetto che *neurons firing together wiring together* e valuta se e come differenti aree cerebrali siano sincronizzate le une alle altre a formare un network funzionale in base alla teoria di Hebb del 1949.

L'avvento di questa metodologia, che è in grado di esplorare l'organizzazione funzionale dell'intero cervello anche in bambini addormentati (Biswal *et al.*, 1995), ha aperto nuove possibilità per lo studio, altrimenti impossibile o molto difficile, del funzionamento cerebrale nei bambini anche in età molto precoci (Gao *et al.*, 2016). Tale utilizzo è stato favorito sia da un assetto sperimentale decisamente meno complicato rispetto agli esperimenti basati

CORRELAZIONE SPAZIO/TEMPORALE TRA EVENTI NEUROPSICOLOGICI E NEUROFISIOLOGICI SPAZIALMENTE REMOTI.

Functional connectivity resting state MRI (fcMRI)

Metodologia di immagine avanzata che registra:
- la correlazione temporale del BOLD (*blood oxygen level dependent*) del cervello a riposo, in assenza di task esterni;
- il suo sincronismo fra diverse regioni cerebrali. permettendo di:
  - studiare molti network contemporaneamente;
  - eseguire l'esame anche in bambini addormentati.

Box 1

sulla proposta di un compito, sia dal fatto che l'esame consente di studiare molti circuiti contemporaneamente.

Uno dei network più studiati è stato il *default mode network* che registra l'attività mentale a riposo (*Box 1*).

Definizione di funzioni psichiche superiori

Le funzioni psichiche superiori (il linguaggio, i diversi tipi di memoria, l'attenzione, le abilità visuo/cognitive e visuo/spaziali, le funzioni esecutive, i processi di apprendimento, le funzioni introspettive, i comportamenti sociali complessi ecc.), sono i raffinati elaborati finali di processi dinamici che avvengono in circuiti cerebrali diffusi nel cervello, costituiti da aree corticali e sottocorticali e da connessioni fra le aree coinvolte. Le aree implicate sono altamente specializzate, ma lavorano in una straordinaria sincronia grazie all'altrettanto straordinaria rete di connessioni, il cui insieme costituisce *network* complessi e ampiamente distribuiti in tutto il cervello (Riva, 2011).

Network

La comprensione e la modellistica dell'organizzazione di queste reti deriva dall'interazione culturale fra i modelli matematici della *Graph theory* (Tutte, 2001) e l'uso di raffinate tecniche di neuroimmagine avanzata che ne hanno complessivamente confermato il modello teorico.

Un grafo è la rappresentazione matematica di un network in cui i set di nodi o vertici corrispondono alle popolazioni neuronali, gli *edge* o *link* alle connessioni, e dove il grado di centralità rappresenta il numero di connessioni di un nodo, il coefficiente di *clustering* l'indice della connettività locale, mentre l'indice di *high clustering* definisce la robustezza e la resilienza del circuito.

Gli studi pertinenti hanno permesso di concludere che il cervello umano è un complesso *network* di elementi neuronali, in grado di sintetizzare i

processi di diversi *network*, che in varia misura interagiscono fra di loro; è caratterizzato da sottostanti *pattern* di connettività strutturale e funzionale che supportano l'incredibile complessità delle diverse funzioni cognitive (Bassett & Gazzaniga, 2011).

Questa multiforme e diffusa rete cerebrale è costituita da diversi moduli (o comunità di reti), ciascuno dei quali esegue e processa una funzione discreta e cioè distinta e ben individuabile rispetto ad altre, e in modo autonomo rispetto agli altri moduli. Questo non significa che i moduli non siano intimamente interconnessi fra di loro, perché è da questa integrazione che deriva un prodotto finale elegante e completo.

I *network* neuronali comprendono essenzialmente set di nodi (elementi neuronali) e le loro connessioni, la cui distribuzione definisce le caratteristiche topologiche (aree) e odologiche (connessioni) delle reti. Queste componenti definiscono i due tratti fondamentali di questi circuiti: la specializzazione e l'integrazione fra i moduli (van den Heuvel & Sporns, 2013).

Questi moduli hanno caratteristiche ben precise: quelli con bassa centralità sono caratterizzati da un numero di connessioni relativamente limitato, mentre quelli con elevato grado di centralità, chiamati anche *hub*, sono nodi con un elevato numero di connessioni. Un modulo include un subset di più nodi, ognuno dei quali mostra un'elevata connettività intra-modulo e una relativamente bassa connettività inter-modulo. Esiste poi una gerarchia geografica fra gli *hub*: ci sono *hub*, così detti provinciali, che sono nodi di centralità elevata, ma che connettono essenzialmente solo nodi all'interno dello stesso modulo, e *hubs* di connessione superiori, detti *connector hub*, che connettono fra loro diversi moduli, la cui funzione è quindi quella di integrare gli integratori (van den Heuvel & Sporns, 2013; Bertolero *et al.*, 2015) (*Figura 1*).

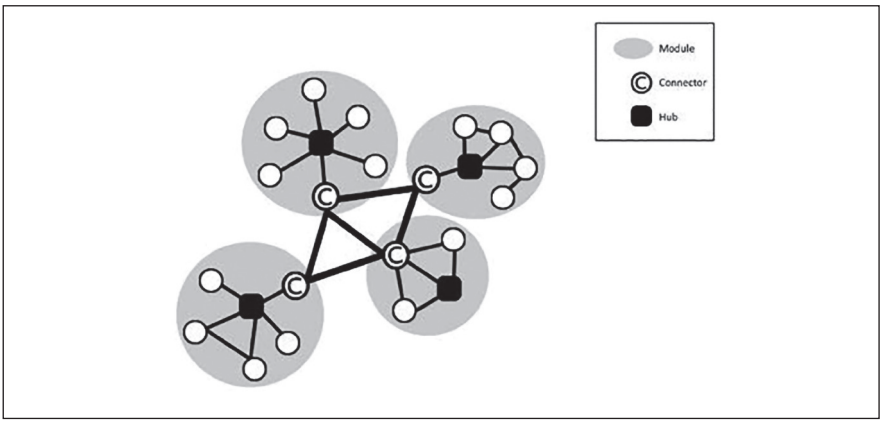

Figura 1. *Caratteristiche di base dei network.*

Lo sviluppo della densità degli *hub* è stato associato a differenze individuali nell'intelligenza (Li *et al.*, 2009; Bassett *et al.*, 2009), nelle diverse subscale delle misure dell'intelligenza (van den Heuvel *et al.*, 2009) e nelle caratteristiche di personalità (Aldstein *et al.*, 2011).

Il grado di connettività globale degli *hub* localizzati nelle regioni frontali, complesse aree di integrazione dell'informazione, è stato dimostrato un predittore delle variazioni individuali nel controllo cognitivo e nelle *performance* intellettive (Cole *et al.*, 2012). Studi su gemelli hanno suggerito che la connettività funzionale sia ereditabile, particolarmente in regioni dove la connettività è molto ricca (Fornito *et al.*, 2011).

Questa organizzazione funzionale assicura da una parte la specializzazione grazie al lavoro dei moduli con le loro intense connessioni intra-modulo, e dall'altra l'integrazione fra i moduli attraverso connessioni lunghe elaborate dagli *hub* connettori inter-modulo.

I *connector hub* sono localizzati in regioni strategiche del cervello, già note come aree associative, dove l'attività cerebrale sembra governare l'integrazione d'informazioni eteromodali e le funzioni cognitive complesse. La loro posizione è nel precuneo (area coinvolta nella memoria episodica, elaborazione visuale-spaziale, riflessione su se stessi, e aspetti della coscienza), nelle regioni insulari (aree integrative con 4 distinte regioni che mappano funzioni socioemozionali, senso-motorie, olfattive-gustative e cognitive), parietale e frontale (Hagmann *et al.*, 2008; van den Heuvel & Sporns, 2011).

Questa stratificazione gerarchica traduce coerentemente anche una complessità di processi neuropsicologici.

Ciascuna regione è diversamente attiva dal punto di vista energetico, sostenendo lo sviluppo di un diverso numero di sinapsi, di rimodellamento e di plasticità. L'organizzazione gerarchica dei *network* è compatibile con una pressione evolutiva per minimizzare il consumo di energia e lo spazio neurale, pur mantenendo l'energia dello sviluppo e la possibilità di agire in connessione.

Queste regioni tendono a mostrare un'intensificazione di attività, quando più di una funzione è coinvolta in un compito. Inoltre le regioni in cui risiedono i connector hub formano un *core* densamente intra-connesso, chiamato anche *rich club*, in grado di promuovere un'intensa comunicazione e integrazione *intra-hub* (van den Heuvel & Sporns, 2011; van den Heuvel *et al.*, 2013).

Sviluppo strutturale e funzionale

La crescita esplosiva delle strutture cerebrali e delle funzioni durante l'infanzia non ha paragoni con nessun altro periodo post-natale. Questo periodo è caratterizzato da una plasticità enorme che si esplicita in modo contrapposto:

da una parte esiste un'importante facilitazione nei confronti dei cambiamenti adattivi, dall'altra vi è un aumento considerevole della possibilità di danni/malformazioni e conseguenti malfunzionamenti. È chiaro che i *network* che lavorano funzionalmente insieme per processare un compito o un comportamento, possono farlo perché si basano su strutture fisiche anatomiche rappresentate da aree cerebrali e connessioni e dai meccanismi di formazione che li generano.

I meccanismi d'implementazione hanno origine e si espandono prevalentemente in utero (sinaptogenesi, arborizzazione dendritica, formazione/riformazione di assoni e mielinizzazione con un incremento del 1550% dai 15 giorni ai 6 mesi), il loro sviluppo è regolato da geni che si esprimono al meglio durante i periodi sensibili e critici, e che guidano la strutturazione e la biochimica delle aree che processano determinate funzioni in imprescindibile e necessaria sinergia con la stimolazione ambientale (Gilmore *et al.*, 2018). I meccanismi che regolano questa plasticità sono meccanismi non solo d'implementazione, ma anche di regressione strutturale come *pruning* di sinapsi e di assoni, che conducono a specializzazioni più marcate, e definite in circuiti che processano funzione specifiche (Gilmore *et al.*, 2018).

Questo equilibrio fra meccanismi contrapposti stabilisce le caratteristiche della matrice anatomica con la sua architettura, deputata all'emergenza e alla stabilizzazione dei processi funzionali individualmente molto specifici, ma intensamente integrati.

In questo contesto dove le connessioni fra nodi, moduli e *hub* costituiscono parte integrante dei circuiti e conseguentemente dell'efficienza del processamento dell'informazione, è necessario distinguere fra connettività strutturale e connettività funzionale, anche se, ovviamente, non potrebbe mai esistere una connettività funzionale senza quella strutturale.

La connettività strutturale corrisponde ai *link* fisici (assoni e sinapsi), cioè alla infrastruttura biologica necessaria per la trasmissione dei segnali e delle comunicazioni. Questa connettività è assicurata principalmente dai tratti della sostanza bianca, la cui nosografia è stata ampiamente descritta già dagli studi di Meynert (1833-1892). Questi tratti sono di tipo sia associativo (connessioni intra-emisferiche che connettono regioni cerebrali all'interno dello stesso emisfero), sia commissurale (connessione inter-emisferiche come il corpo calloso e le commissure anteriore e ippocampale che mettono in comunicazione i due emisferi) e il loro compito principale è quello di mettere in comunicazione, quindi integrare, le comunità neuronali in *network* appartenenti ai due emisferi.

La connettività funzionale, invece, è rappresentata dalle connessioni fra regioni cerebrali che condividono le stesse proprietà funzionali (van den Heuvel et al., 2009; Grecius *et al.*, 2009). Si potrebbe definire come la correlazione spazio/temporale tra eventi neuropsicologici e neurofisiologici

spazialmente remoti i cui processi integrati e coordinati conducono alla generazione di un comportamento cognitivo o affettivo complesso.

La connettività funzionale può essere indagata con metodologie neurofisiologiche, ma recentemente viene studiata al meglio tramite la fcMRI, che ha fornito un contributo straordinario alla conoscenza del cervello infantile permettendoci di studiarlo *in vivo*. Poiché la maggior parte dei gravi disturbi del neurosviluppo compare in epoca precocissima ed è diretta conseguenza dell'alterata architettura cerebrale, è indispensabile conoscerne l'evoluzione e la strutturazione per tentare di capire l'eziopatogenesi di tali patologie. Inoltre, considerata la struttura nel suo complesso e la sua evoluzione nel tempo, qualsiasi lesione/malfunzionamento, indipendentemente dall'eziologia e dalla localizzazione, produrrà deficit con conseguenze tanto più gravi quanto più sono coinvolte le aree d'integrazione (Riva, 2015).

Sviluppo *hub*

La distribuzione spaziale degli *hub* corticali negli adulti e nei bambini è basata sul numero di connessioni di tratti di sostanza bianca che caratterizzano la loro connettività (centralità). Negli adulti la maggioranza degli *hub* corticali e dei relativi circuiti è localizzata in regioni associative eteromodali della corteccia cerebrale (precuneus, corteccia cingolata posteriore, corteccia mediale pre-frontale, cingolo anteriore, corteccia parietale e insula), cioè in aree che integrano informazioni di diverso tipo. Nei bambini, invece, la maggior parte degli *hub* è ampiamente confinata quasi esclusivamente in aree sensori-motorie primarie omomodali, in grado cioè di processare informazioni dello stesso tipo, ed è localizzata in misura assai minore nelle regioni più complesse come quelle pre-frontali. Quindi lo sviluppo delle connessioni/interazioni procede dall'essere sostanzialmente anatomicamente localizzato verso interazioni a lungo raggio che connettono aree corticali diverse e spazialmente distanti fra loro (Uddin *et al.*, 2010).

Questo traduce un generale cambio della connettività funzionale, che procede da segregazione di regioni locali ad integrazione di regioni distanti, che partecipano a *network* disparati e ampiamente distribuiti.

Sinteticamente possiamo affermare che il funzionamento cerebrale può essere concettualizzato come un equilibrio fra processi modulari, che assicurano un processamento locale superspecializzato, e processi integrativi garantiti dalla connettività strutturale e funzionale tra diverse popolazioni neuronali (Mesulam, 1990).

Sviluppo dei *network* funzionali corticali

I primi studi fcMRI sullo sviluppo dei *network* cerebrali in bambini a sviluppo tipico, nati a termine, hanno dimostrato che le regioni corticali dei network sensori/motori, visivi e uditivi, sono funzionalmente sincronizzati, quindi funzionanti, già alla nascita (Lin *et al.*, 2008; Liu *et al.*, 2008). Questo

connettività interemisferica fra regioni primarie è stata confermata anche da studi EEG già nei feti di 24-39 settimane (Thomason *et al.*, 2013).

Gao *et al.* (2015a) hanno studiato, durante il primo anno di vita, lo sviluppo dei *network* sensori-motori primari e del *default mode network*, uno dei *network resting state* di ordine superiore che rappresenta l'attività mentale a riposo ma soprattutto l'attività che governa un complesso di funzioni autoreferenziali su cui si costituisce l'identità della persona (Raichle *et al.*, 2001), trovando che quest'ultimo non è sincronizzato alla nascita, quindi non pronto al funzionamento. Gli autori concludono di conseguenza che i *network* possano avere traiettorie di sviluppo diverse (Gao *et al.*, 2015a).

Per testare ulteriormente questa ipotesi, Gao *et al.* (2016) hanno studiato lo sviluppo di nove *network* funzionali con fcMRI al primo, terzo, sesto, nono e dodicesimo mese di vita, confrontandolo con il funzionamento degli stessi circuiti negli adulti. Questo eccellente studio longitudinale dimostra che lo sviluppo e la maturazione dei *network* studiati non procede omogeneamente in modo sincrono, ma asincrono e disomogeneo, seguendo leggi evolutive di necessità (Gao *et al.*, 2016). I circuiti studiati sono il circuito occipitale mediale e il circuito occipitale posteriore (aree visive primarie), il *network* visuo-parietale (area visuo-cognitiva), il *default mode network*, il *network* sensori-motorio, il *network* del linguaggio, il *salience network* e il *network* fronto-parietale destro e sinistro. I risultati ottenuti supportano appieno l'osservazione dello sviluppo asincrono dei *network* primari e di quelli di ordine superiore, secondo un criterio di ottimizzazione evolutiva: i *network* primari sono disponibili molto precocemente, perché necessari alla sopravvivenza, mentre quelli di ordine superiore necessitano della reciproca interazione con l'ambiente per un funzionamento più adattivo. Di fatto, i sistemi primari sensori-motori e uditivi sono tra i primi a funzionare in modo simile a quelli adulti, seguiti dai *network* visivi primari e secondari, infine dal *network* attenzionale dorsale e dal *default mode network*.

In modo coerente i sistemi fronto-parietali, deputati al controllo esecutivo del comportamento, sono ancora immaturi alla fine del primo anno. Tutto questo suggerisce un *pattern* sequenziale di maturazione dei *network* dai più elementari ai più complessi.

Da sottolineare che il *default mode network* è un sistema che processa funzioni di ordine superiore in un *network* diffusamente distribuito, poiché connette regioni fronto-mediali, aree parietali medio-laterali, ippocampo, regioni temporali medio-laterali, a cominciare dai 6 mesi di età. Questo *network* è più attivo quando il cervello è a riposo, mentre si disattiva quando il cervello è impegnato nella risoluzione di un compito o nel raggiungimento di un obiettivo. La sua maturazione precoce è consistente con l'emergenza di auto-consapevolezza del bambino, come si può dedurre dalla "prima

e prolungata reazione, replicabile, di un bambino alla sua immagine allo specchio, come se fosse un compagno di giochi, che si sviluppa dai 6 mesi all'anno" (Amsterdam, 1972).

Lo sviluppo precoce delle funzioni di autoconsapevolezza, di differenziazione, e di comprensione dagli altri esseri umani (correlate più tardi con lo sviluppo della "Teoria della Mente", che traduce la capacità di comprendere i propri e gli altrui stati mentali ed emozionali), è il fondamento per la costruzione di altre funzioni di ordine superiore. In assenza delle abilità d'interazione sociale, lo sviluppo cognitivo e affettivo è variamente compromesso, dato che la relazione interpersonale è l'essenza dell'evoluzione umana, nei suoi aspetti più complessi; è altrettanto chiaro come sia importante durante questo periodo la sensibilità e la responsività alle sollecitazioni emozionali e affettive.

Sviluppo *network* sottocorticali

I *network* sottocorticali sono essenziali per il buon funzionamento del sistema cervello, in particolare il talamo rappresenta il *relay* necessario e il *pacemaker* di tutto il sistema (Jones, 2000).

Alcauter *et al.* (2014) dimostrano che la connettività funzionale del talamo è dominata dalle connessioni con i sistemi sensori-motori primari di cui abbiamo già parlato, ma anche in percentuale minore dalle connessioni con l'insula e con la corteccia anteriore del cingolo. Queste due strutture (insula e cingolo anteriore) costituiscono i principali componenti del *salience network*, il cui compito principale è quello di attivare e disattivare il default mode network, cioè di distoglierlo da processi solo autoreferenziali, quindi rivolti all'interno, per selezionare stimoli/informazioni salienti esterni, per raggiungere uno scopo o per processare un'informazione.

Nel contesto dell'architettura cerebrale di *network* distinti ma interattivi, l'identificazione e la caratterizzazione del *salience network* dà un contribuito importante alla comprensione dei sistemi coinvolti nell'identificazione di eventi rilevanti, sia dal punto di vista biologico che cognitivo, per guidare un comportamento flessibile e adattivo (Menon & Uddin, 2010; Seeley *et al.*, 2007). Il *salience network* è ancorato su larga scala all'insula anteriore e al cingolo anteriore. Include anche strutture sottocorticali come l'amigadala, lo striato ventrale e la sostanza nera ventrale. Questo *network* contribuisce al processamento di numerose funzioni psichiche superiori, tra cui consapevolezza, comunicazione e relazioni sociali, attraverso l'integrazione d'informazioni eteromodali sensoriali, emozionali e cognitive (Menon & Uddin, 2010).

L'integrazione tra informazioni interne e autoreferenziali, processate dal *default mode network*, e quelle esterne, processate dal *salience network* che seleziona eventi o informazioni salienti cognitivamente e/o emozionalmente, conduce alla realizzazione di un sé senziente e operativo (Seeley *et al.*,

2007). La progressiva maturazione e specializzazione delle connessioni tra talamo e s*alience network*/*default mode network* è alla base della capacità di selezionare stimoli e processi necessari per il raggiungimento di uno scopo, sopprimendone altri non salienti. È stato dimostrato che la robustezza delle connessioni fra il talamo e il *salience network* a un anno di vita, predice lo sviluppo cognitivo e l'efficienza della memoria di lavoro a due anni di età e che la connettività funzionale talamo-corticale correla con gli *outcome* comportamentali successivi durante l'infanzia (Alcauter *et al.*, 2014). Addirittura è stata dimostrata la presenza di un primitivo *salient network* nel neonato caratterizzato da un'attività sincrona dell'insula anteriore con le regioni prefrontali, connessioni che si estendono progressivamente ad altre strutture a creare una rete (Alcauter *et al.*, 2015). Il *salience network* è l'unico, insieme ai *network* sensomotori primari (già operativi alla nascita) e al *default mode network* (attivo dai 6 mesi di vita), a essere attivo molto precocemente nel corso dello sviluppo.

Questo è per altro consistente con il fatto che il bambino apprende progressivamente dal mondo circostante attraverso una selezione appropriata di uno stimolo/ evento, che è guidata appunto dal *salience network*, perché in grado di dare il giusto peso, anche emozionale e affettivo, agli stimoli ambientali e di valutare informazioni critiche rispetto ad altre meno salienti, sopprimendo l'attività del *default mode network*.

Quanto detto permette di concludere che il *salience network* e il *default mode network* sono due sistemi, sottesi a funzioni di ordine superiore, attivi molto precocemente durante lo sviluppo, che di conseguenza possono influenzare profondamente i processi di sviluppo di altri (*Box 2*).

L'**organizzazione funzionale** del cervello infantile è composta da reti ampiamente distribuite formate da:
- moduli superspecializzati con forte connettività locale;
- connessioni fra moduli anche molto distanti che ne garantiscono l'integrazione.

Il loro sviluppo è asincrono:
- i *network* primari senso-motori sono già attivi alla nascita;
- altri, come il *default mode network* e il *salience network*, sono attivi entro il primo anno di vita:
  - garantiscono il formarsi di un'identità e la capacità di selezionare eventi biologicamente ed emotivamente salienti;
  - sottendono funzioni indispensabili per l'apprendimento del mondo e la conoscenza degli altri.

Box 2

Cervello nella sua globalità concepito come *small world network*

L'attività cerebrale avviene tramite il reclutamento di sistemi specializzati ma integrati: di conseguenza il cervello stesso deve essere concepito come un sistema integrato che fonda le sue proprietà sul sistema matematico di *graph calculation*, già citato in precedenza (Tutte, 2001). Il concetto di *small world topology*, in modo molto sintetico e intuitivo, descrive un sistema che possiede sia efficienza locale, con connessioni dense all'interno dello stesso piccolo mondo neuronale, che efficienza globale attraverso connessioni lunghe che coinvolgono tutto il cervello. Inoltre, i *small-world networks* sono economici, tendenti a ridurre al minimo i costi di funzionamento pur sostenendo un'elevata complessità dinamica. I modelli *small world* forniscono un approccio potente e versatile per comprendere la struttura e la funzione dei sistemi del cervello umano.

Negli studi evolutivi su soggetti a sviluppo tipico, presentati in questo articolo, si dimostra che una configurazione in *small world* è attiva molto precocemente, e che il cervello del neonato è già attrezzato con un'organizzazione funzionale che facilita il trasferimento e l'elaborazione dell'informazione. Tuttavia, è anche evidente che il cervello neonatale manca di connessioni a lungo raggio che assicurino un'integrazione fra le diverse reti; queste connessioni compaiono all'anno di età e si rafforzano intorno ai 2 anni per proseguire fino all'adolescenza (Gao *et al.*, 2011; Uddin, 2010).

Fattori influenzanti lo sviluppo strutturale e funzionale del cervello infantile

Lo sviluppo cerebrale precoce dipende oltre che dalla genetica della specie e dalla genetica personale, anche da variabili epigenetiche e ambientali, dallo stato socio-economico e dagli stati emotivi della madre.

La morfometria e l'architettura funzionale del cervello infantile deriva, in larga parte ma non completamente, dalla precisa regolazione spazio/temporale dell'espressione genica (Silbereis *et al.*, 2016). In particolare lo sviluppo corticale pre-natale è caratterizzato da una forte pressione genetica che condiziona le differenze regionali, e quindi la topografia delle aree, ma anche le connessioni reciproche fra le aree stesse e le connessioni cortico/sottocorticali (Pletikos *et al.*, 2014). Varianti genomiche che influenzano queste fasi causano differenze importanti nella struttura e quindi nelle funzioni del cervello fra gli individui, generando differenze inter-individuali (Gilmore *et al.*, 2018). Mutazioni genetiche sono, invece, associate a vari tipi di malformazioni cerebrali e di mal funzionamenti; infatti, codificando per proteine che sono coinvolte in *pathways* e strutture cerebrali diverse, alterano i componenti basilari delle reti alterandone la funzionalità. L'ambiente rappresenta uno

scultore potente dei circuiti cerebrali, perché significativa fonte di possibili diversità e atipie. Il delicatissimo processo di sviluppo affettivo e sociale del bambino, che condizionerà anche lo sviluppo cognitivo e intellettivo, dipende da un ambiente amorevole e stimolante. Ne consegue che lo stress precoce derivato da ambienti disarmonici altera la connettività del *default mode network*, con un successivo impatto negativo sui meccanismi che regolano gli aspetti emozionali. In generale modalità di cure inappropriate e comportamenti aberranti dei genitori impattano negativamente sullo sviluppo della connettività cerebrale (Gao *et al.*, 2016).

Le caratteristiche dell'assetto genetico individuale condizionano anche l'interazione fra genotipo e ambiente: pochi studi lo hanno dimostrato, ma è intuitivo che un robusto genotipo possa rispondere in modo più resiliente alle pressioni ambientali negative, mentre genotipo e ambiente come fattori separati e non concorrenti, possono non provocare effetti così negativi sullo sviluppo (Qiu *et al.*, 2015).

L'influenza del sesso sullo sviluppo di aree e circuiti, quindi sul loro funzionamento, è stata ampiamente dimostrata. La differenziazione cerebrale durante i periodi precoci di vita, anche prenatali, riflette un interfacciamento dinamico fra numerosi meccanismi, di tipo biologico ed esperienziale, anche se mancano dettagliati studi longitudinali che indaghino l'impatto di variabili genetiche e ambientali. Di fatto, una migliore comprensione dei meccanismi che durante lo sviluppo generano i dismorfismi cerebrali causa di patologie, potrebbe spiegare la marcata diversa vulnerabilità a diversi tipi di disordini psichiatrici (si pensi come esempio alla maggiore incidenza dell'autismo nei maschi rispetto alle femmine), permettendo di differenziare gli interventi anche relativamente al sesso (Ruigrok *et al.*, 2014).

Fattori socio-economici e stress

Lo stato socio-economico può influenzare la struttura del cervello in via di sviluppo e quindi le sue possibilità funzionali. In bambini in età scolare e adolescenti lo scarso reddito e il basso livello di educazione delle famiglie di appartenenza sono stati associati a un ridotto volume della sostanza grigia dell'ippocampo e dell'amigdala (Luby *et al.*, 2013). Anche lo stress, la depressione e l'ansietà in gravidanza impattano negativamente sullo sviluppo del cervello. Per fare un esempio, la depressione materna durante la gravidanza è associata a un ridotto spessore della corteccia e alterazione della sostanza bianca in bambini di 2-5 anni (Lebel *et al.*, 2016; Gilmore *et al.*, 2018).

In generale l'esposizione a diversi tipi di droga altera il normale sviluppo strutturale e di conseguenza funzionale, agendo non in modo globale su tutto il cervello, ma in modo selettivo su circuiti discreti ben definiti. Ad esempio, l'esposizione pre-natale alla cocaina è associata con un'aberrante

connettività funzionale fra l'amigdala e la corteccia mediale pre-frontale (Salzwedel *et al.*, 2015). Anche l'esposizione pre-natale alla marijuana sembra correlata a un'alterazione della connettività; cito per tutti lo studio di Grewen *et al.* (2015) dove è stata riscontrata un'anomala connettività fra lo striato e l'insula, che potrebbe contribuire all'alterato processamento delle competenze socio-emozionali.

Anche la prematurità altera l'organizzazione strutturale e funzionale del cervello. Le ultime settimane di gravidanza sono particolarmente critiche perché le strutture cerebrali vanno incontro a un'accelerazione nello sviluppo, rendendo questo periodo di brusca transizione fra ambienti molto diversi particolarmente vulnerabile. La prematurità va dunque considerata una minaccia significativa in grado di produrre un'alterazione delle connettività funzionale. I risultati degli studi sull'argomento sono per la maggior parte convergenti e concludono che la prematurità causa una connettività anomala, con il probabile concorso di altre variabili ambientali come gli effetti del lungo ricovero nelle unità di terapia intensiva (Smyser *et al.*, 2010).

Infine anche i disordini dello spettro autistico, grave patologia del neurosviluppo, sono considerati disturbi secondari a una situazione di *under connectivity*, cioè una severa disconnessione evolutiva, che si esprime con un'aumentata connettività locale e con grave ipo-sviluppo della connettività funzionale a lungo raggio fra diverse regioni cerebrali (Uddin *et al.*, 2010).

Concludendo, gli studi di connettività funzionale hanno permesso di dimostrare, anche nelle fasi precoci di sviluppo, che il cervello infantile è organizzato come un unico *network* composto da sotto circuiti di popolazioni neuronali organizzate in moduli e *hub*, variamente connessi fra di loro, caratterizzati da una densa connettività locale, che ne assicura la specializzazione, e da una connettività a lungo raggio tra regioni e *network* distanti, che ne assicura l'integrazione. La comprensione dei meccanismi di sviluppo e le atipie e/o le disfunzioni dell'organizzazione funzionale, oltre a essere irrinunciabili per la conoscenza del funzionamento cerebrale in età evolutiva, potrebbero in futuro costituire dei precoci biomarcatori, predittivi di patologie cognitive e neuropsichiatriche.

Tuttavia, come questa crescita straordinaria si traduca nello sviluppo differenziato ma integrato, sensomotorio, cognitivo, affettivo e comportamentale, rimane uno dei grandi misteri della neurobiologia e molto probabilmente non potrà essere mai compreso nelle sue infinite componenti e principi.

Bibliografia

Adelstein J.S., Shehzad Z., Mennes M. (2011), "Personality is reflected in the brain's intrinsic functional architecture", *PLoS One* 6, 1-12.

Alcauter S., Lin W., Smith J.K., Short S.J., Goldman B.D., Reznick J.S., Gilmore J.H., Gao W. (2014), "Development of thalamocortical connectivity during infancy and its cognitive correlations", *J Neurosci* 34 9067-9075.

Alcauter S., Lin W., Smith J.K., Gilmore J.H., Gao W. (2015), "Consistent anterior-posterior segregation of the insula during the first 2 years of life", *Cereb Cortex* 25,1176-1187.

Amsterdam B. (1972), "Mirror self-image reactions before age two", *Dev Psychobiol* 5, 297-305.

Bassett D.S., Bullmore T.E., Meyer-Lindenberg A. (2009), "Cognitive fitness of cost-efficient brain functional networks", *PNAS* 106, 11747-11752.

Bassett D.S., Gazzaniga M.S. (2011), "Understanding complexity in the human brain", *Trends Cogn Sci* 15, 200-209.

**Lavoro eccellente che indirizza la questione mente-cervello fornendo un possibile *framework* teorico, usufruendo di interfacce fra metodologie d'indagine e discipline diverse.

Beardslee W.R., Chien P.L., Bell C.C. (2011), "Prevention of mental disorders, substance abuse, and problem behaviors: a developmental perspective", *Psychiatr Serv* 62, 247-254.

Bertolero M.A., Yeo B.T., D'Esposito M. (2015), "The modular and integrative functional architecture of the human brain", *Proc Natl Acad Sci U S A* 112, 6798-6807.

Biswal B., Yetkin F.Z., Haughton V.M., Hyde J.S. (1995), "Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar MRI", *Magn Reson Med* 34, 537-541.

Bressler S.L., Menon V. (2010), "Large-scale brain networks in cognition: emerging methods and principles", *Trends Cogn Sci* 14, 277-290.

Cole M.W., Yarkoni T., Repovš G., Anticevic A., Braver T.S. (2012), "Global connectivity of prefrontal cortex predicts cognitive control and intelligence", *J Neurosci* 32, 8988-8999.

Fornito A., Zalesky A., Bassett D.S., Meunier D., Ellison-Wright I., Yücel M., Wood S.J., Shaw K., O'Connor J., Nertney D., Mowry B.J., Pantelis C., Bullmore E.T. (2011), "Genetic influences on cost-efficient organization of human cortical functional networks", *J Neurosci* 31, 3261-3270.

Fransson P., Skiöld B., Horsch S., Nordell A., Blennow M., Lagercrantz H., Aden U. (2007), "Resting-state networks in the infant brain", *Proc Natl Acad Sci U S A* 104, 15531-15536.

Gao W., Alcauter S., Elton A., Hernandez-Castillo C.R., Smith J.K., Ramirez J., Lin W. (2015a), "Functional network development during the first year: relative sequence and socioeconomic correlations", *Cereb Cortex* 25, 2919-2928.

Gao W., Alcauter S., Smith J.K., Gilmore J.H., Lin W. (2015b), "Development of human brain cortical network architecture during infancy", *Brain Struct Funct* 220, 1173-1186.

Gao W., Gilmore J.H., Giovanello K.S., Smith J.K., Shen D., Zhu H., Lin W. (2011), "Temporal and spatial evolution of brain network topology during the first two years of life", *PLoS One* 6, 1-13.

Gao W., Lin W., Grewen K., Gilmore J.H. (2016), "Functional connectivity of the infant human brain: plastic and modifiable", *Neuroscientist* 23, 169-184.

*Originale studio longitudinale relativo al precoce sviluppo dei circuiti funzionali con l'utilizzo di fcMRI.

Gilmore J.H., Knickmeyer R.C., Gao W. (2018), "Imaging structural and functional brain development in early childhood", *Nat Rev Neurosci* 19, 123-137.

**Eccellente revisione degli studi relativi allo sviluppo strutturale e funzionale del cervello nella prima infanzia.

Greicius M.D., Supekar K., Menon V., Dougherty R.F. (2009), "Resting-state functional connectivity reflects structural connectivity in the default mode network", *Cereb Cortex* 19, 72-78.

Grewen K., Salzwedel A.P., Gao W. (2015), "Functional connectivity disruption in neonates with prenatal marijuana exposure", *Front Hum Neurosci* 35, 5860-5869.

Hagmann P., Cammoun L., Gigandet X., Meuli R., Honey C.J., Wedeen V.J., Sporns O. (2008), "Mapping the structural core of human cerebral cortex", *PLoS Biol* 6, 1479-1493.

Hebb D.O. (1949), *The organization of behavior: a neuropsychological theory*, 1st ed., New York, NY: Ohn Wiley & Sons Inc.

Jones E. (2000), *The thalamus*, Cambridge, UK: Cambridge University Press.
Lebel C., Walton M., Letourneau N., Giesbrecht G.F., Kaplan B.J., Dewey D. (2016), "Prepartum and postpartum maternal depressive symptoms are related to children's brain structure in preschool", *Biol Psychiatry* 80, 859-868.
Li Y., Liu Y., Li J., Qin W., Li K., Yu C., Jiang T. (2009), "Brain anatomical network and intelligence", *PLoS Comput Biol* 5, 1-17.
Lin W., Zhu Q., Gao W., Chen Y., Toh C.H., Styner M., Gerig G., Smith J.K., Biswal B., Gilmore J.H. (2008), "Functional connectivity MR imaging reveals cortical functional connectivity in the developing brain", *AJNR Am J Neuroradiol* 29, 1883-1889.
Liu W.C., Flax J.F., Guise K.G., Sukul V., Benasich A.A. (2008), "Functional connectivity of the sensorimotor area in naturally sleeping infants", *Brain Res* 1223, 42-49.
Luby J., Belden A., Botteron K., Marrus N., Harms M.P., Babb C., Nishino T., Barch D. (2013), "The effects of poverty on childhood brain development: the mediating effect of caregiving and stressful life events", *JAMA Pediatr* 167, 1135-1142.
Menon V., Uddin L.Q. (2010), "Saliency, switching, attention and control: a network model of insula function", *Brain Struct Funct* 214, 655-667.
Mesulam M.M. (1990), "Large-scale neurocognitive networks and distributed processing for attention, language, and memory", *Ann Neurol* 28, 597-613.
Pletikos M., Sousa A.M., Sedmak G., Meyer K.A., Zhu Y., Cheng F., Li M., Kawasawa Y.I., Sestan N. (2014), "Temporal specification and bilaterality of human neocortical topographic gene expression", *Neuron* 81, 321-332.
Qiu A., Tuan T.A., Ong M.L., Li Y., Chen H., Rifkin-Graboi A., Broekman B.F.P., Kwek K., Saw S.M., Chong Y.S., Gluckman P.D., Fortier M.V., Holbrook J.D., Meaney M.J. (2015), "COMT haplotypes modulate associations antenatal maternal anxiety and neonatal cortical morphology", *Am J Psychiatry* 172, 163-172.
Riva D. (2011), "Higher cognitive function processing in developmental age: specialized areas, connections and distributed networks", in: D. Riva, C. Njiokiktjien, S. Bulgheroni (eds.), *Brain lesion localization and developmental functions*, London-Paris: John Libbey Eurotext Ltd, 1-8.
Riva D. (2015), "The effect of brain lesions/disease on cognition: location/type and treatment", in: D. Riva, S. Bulgheroni (eds.), *Cognitive and behavioural neurology in developmental age*, London-Paris: John Libbey Eurotext Ltd, 1-6.
Raichle M.E., MacLeod A.M., Snyder A.Z., Powers W.J., Gusnard W.J., Shulman G.L. (2001), "A default mode of brain function", *Proc Natl Acad Sci U S A* 98, 676-682.
Raichle M.E. (2010), "Two views of brain function", *Trends Cogn Sci* 14, 180-190.
Ruigrok A.N., Salimi-Khorshidi G., Lai M.C., Baron-Cohen S., Lombardo M.V., Tait R.J., Suckling J. (2014), "A meta-analysis of sex differences in human brain structure", *Neurosci Biobehav Rev* 39, 34-50.
Salzwedel A.P., Grewen K.M., Vachet C., Gerig G., Lin W., Gao W. (2015), "Prenatal drug exposure affects neonatal brain functional connectivity", *J Neurosci* 35, 5860-5869.
Seeley W.W., Menon V., Schatzberg A.F., Keller J., Glover G.H., Kenna H., Reiss A.L., Greicius M.D. (2007), "Dissociable intrinsic connectivity networks for salience processing and executive control", *J Neurosci* 27, 2349-2356.
Silbereis J.C., Pochareddy S., Zhu Y., Li M., Sestan N. (2016), "The cellular and molecular landscapes of the developing human central nervous system", *Neuron* 89, 248-268.
Smyser C.D., Inder T.E., Shimony J.S., Hill J.E., Degnan A.J., Snyder A.Z., Neil J.J. (2010), "Longitudinal analysis of neuralnetwork development in preterm infants", *Cereb Cortex* 20, 2852-2862.
Thomason M.E., Dassanayake M.T., Shen S., Katkuri Y., Alexis M., Anderson A.L., Yeo L., Mody S., Hernandez-Andrade E., Hassan S.S., Studholme C., Jeong J.W., Romero R.

(2013), “Cross-hemispheric functional connectivity in the human fetal brain”, *Sci Transl Med* 5, 173ra24.
Tutte W.T. (2001), *Graph theory*, 1st ed., Cambridge, UK: Cambridge University Press.
Uddin L.Q., Supekar K., Menon V. (2010), “Typical and atypical development of functional human brain networks: insights from resting-state FMRI”, *Front Syst Neurosci* 4, 21.
van den Heuvel M.P., Sporns O. (2013), “Network hubs in the human brain”, *Trends Cogn Sci* 17, 683-696.
van den Heuvel M.P., Sporns O. (2011), “Rich-club organization of the human connectome”, *J Neurosci* 31, 15775-15786.
van den Heuvel M.P., Stam C.J., Kahn R.S., Hulshoff Pol H.E. (2009), “Efficiency of functional brain networks and intellectual performance”, *J Neurosci* 29, 7619-7624.
Wiebe S.A., Sheffield T., Nelson J.M., Clark C.A.C., Chevalier N., Espy K.A. (2011), “The structure of executive function in 3-year-old children”, *J Exp Child Psychol* 108, 436-452.

IL RUOLO DEI MECCANISMI EPIGENETICI NELLO SVILUPPO FUNZIONALE

Isabel Colangelo, Chiara Reale e Barbara Garavaglia

Molte delle funzioni cognitive e socio-affettive di un individuo adulto risentono profondamente delle esperienze intercorse durante i primi anni di vita, già a partire dalla nascita. Numerosi studi hanno evidenziato come lo sviluppo fisiologico e funzionale del cervello dipenda dalla complessa interazione tra processi di maturazione geneticamente predeterminati e interazione con l'ambiente fisico e sociale circostante. Obiettivo del presente capitolo è illustrare il contributo delle esperienze sociali precoci nella maturazione del Sistema Nervoso (SN) e nello sviluppo delle abilità cognitive e socio-affettive. Particolare attenzione verrà dedicata all'apporto dei sistemi sensorimotori, e più specificamente del Sistema dei Neuroni Specchio, nella strutturazione di tali abilità e nella regolazione dei processi d'interazione madre-bambino nei primi stadi dello sviluppo postnatale. Sarà poi considerato l'impatto di deficit neurologici ed esperienze avverse precoci sullo sviluppo del SN. Infine, verranno brevemente discusse le principali implicazioni delle attuali conoscenze neuroscientifiche per l'implementazione di efficaci interventi neuroriabilitativi precoci.

Il ruolo dei meccanismi epigenetici nello sviluppo funzionale

Il DNA di ogni individuo possiede tutte le istruzioni per guidare il suo sviluppo, ma la sequenza genomica non è sufficiente. Affinché un organismo cresca e si sviluppi è necessario coordinare l'espressione dei geni che sarà diversa da tessuto a tessuto. Per questo, sebbene tutte le cellule contengano la stessa sequenza genetica, non tutte esprimono gli stessi geni nello stesso momento. Infatti, in ogni istante dello sviluppo è importante che alcuni geni vengano espressi e altri spenti. Coordinare l'espressione dei geni è un po' come dirigere un'orchestra, in cui il maestro segnala il preciso momento in cui subentra uno strumento piuttosto che un altro. Il differenziamento cellulare è quindi dato dalla diversa combinazione di geni spenti/accesi ed è proprio questo processo che fa sì che una cellula diventi neurone piuttosto che piastrina (Rossi, 2015).

L'epigenetica è la branca della genetica che studia i cambiamenti dell'espressione genica, causati non da variazioni nella sequenza del DNA ma da alterazioni, ad esempio, della cromatina.

Conrad Waddington, uno dei fondatori dell'epigenetica, ha coniato il termine "Epigenetic landscape" per descrivere i meccanismi molecolari che convertono le informazioni genetiche in determinati tratti osservabili o in un particolare fenotipo (Portela & Esteller, 2010). Non tutti i cambiamenti epigenetici sfociano però in una alterazione del fenotipo, ma l'accumulo di continui cambiamenti nel tempo potrebbero potenzialmente alterare lo stato di salute (Bacon & Brinton, 2021). L'*epigenetic landscape* non è immutabile e risente degli stimoli ambientali, fattori che influenzano le modifiche epigenetiche come la dieta, l'inquinamento e lo stress. Tutti questi, se da un lato aumentano le nostre *chance* di sopravvivenza, dall'altro lato possono avere effetti a lungo termine. L'epigenoma si modifica per tutta la vita di un individuo, sin da quando è in utero, per fattori ambientali quali: alimentazione, assunzione di farmaci, esposizione a sostanze chimiche, cura parentale e stress di varia natura. Un esempio molto chiaro degli effetti epigenetici sono gli studi sui gemelli monozigoti che hanno il genoma identico. Nei gemelli monozigoti si riscontrano differenze epigenetiche significative con il crescere dell'età e con la diversificazione delle abitudini e degli ambienti di vita (Fraga *et al.*, 2005).

I principali meccanismi epigenetici agiscono con modificazioni a livello delle citosine, degli istoni e attraverso cambiamenti di posizione del nucleosoma e regolano processi cellulari come l'espressione di geni e microRNA, le interazioni proteina-DNA, il differenziamento cellulare, l'embriogenesi, l'inattivazione del cromosoma X e l'*imprinting*.

Presso l'Università di Montreal è stato condotto un interessante studio di epigenetica, atto a dimostrarne la sua esistenza, incentrato sulle relazioni materne e ambientali nelle prime fasi dello sviluppo dei giovani ratti. In questo studio è stato osservato che cuccioli allevati da madri "poco premurose", una volta diventati adulti presentavano una risposta alterata allo stress rispetto ai ratti allevati con maggiore cura. Entrambe le proli presentavano lo stesso genoma, ma i ratti allevati da madri poco premurose presentavano una ipermetilazione a livello della citosina e degli istoni dei promotori del gene per i glucocorticoidi dell'ippocampo, mentre quelli allevati da madri premurose mostravano una diminuita metilazione. Per dimostrare che si trattasse di epigenetica e non di una predisposizione genetica, in uno studio successivo, i cuccioli nati da madri premurose sono stati allevati da madri poco premurose. Il risultato è stato quello di una metilazione del gene dei glucocorticoidi e un comportamento identico a quello osservato in cuccioli nati da madri poco premurose (Bottaccioli, 2014).

Metilazione

La metilazione del DNA è catalizzata dalla famiglia di enzimi DNA-Metiltransferasi (DNMTs) che trasferisce un gruppo metile (-CH3) dal S-Adenosil-Metionina (SAM) al carbonio 5 del nucleotide citosina, formando così la 5-metilcitosina (5-mC) (*Figura 1*).