

Διάπλαση του εγκεφάλου και νευροαναπτυξιακές διαταραχές

Νίκαινα Ειρήνη¹, Παπαβασιλείου Αντιγόνη²

¹Α' Παιδιατρική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Παιδων Πεντέλης

²Παιδονευρολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Παιδων Πεντέλης

Αλληλογραφία: Νίκαινα Ειρήνη

Θέμιδος 5, Π. Φάληρο 17563

Τηλ: 2109837259, Fax: 2109837999

E-mail: enikaina@gmail.com

Περίληψη

Η ανάπτυξη του εγκεφάλου είναι μια πολύπλοκη και αυστηρά καθορισμένη διαδικασία, η οποία περιλαμβάνει διάφορα στάδια, που είτε βρίσκονται σε συνέχεια είτε βαίνουν παράλληλα. Η διαδικασία αυτή ξεκινά κατά την εμβρυϊκή ζωή και συνεχίζεται για αρκετά χρόνια μετά τη γέννηση. Η επίδραση κάποιου βλαπτικού παράγοντα κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης του εγκεφάλου, κινητοποιεί μια αλληλουχία μεταβολών σε μοριακό, ιστικό και κυτταρικό επίπεδο, με συνέπεια την εμφάνιση διαταραχών στη δομή και τη λειτουργία του εγκεφαλικού παρεγχύματος. Το σύνολο των διαταραχών αυτών περιγράφονται ως νευροαναπτυξιακές διαταραχές. Το τελικό προϊόν της προσβεβλημένης αυτής εξελικτικής διαδικασίας, εξαρτάται κυρίως από το στάδιο της ανάπτυξης κατά το οποίο έδρασε ο βλαπτικός παράγοντας και, σε μικρότερο βαθμό, από τη φύση του τελευταίου. Διαταραχές κατά τα πρωταρχικά στάδια της ανάπτυξης του εγκεφάλου (οργανογένεση, νευρωνογένεση, κυτταρική μετανάστευση) συνδυάζονται κατά κανόνα με βαριές, συχνά ασύμβατες με τη ζωή, δομικές βλάβες. Από την άλλη πλευρά, διαταραχές στην όψιμη εμβρυϊκή ή και τη μεταγεννητική περίοδο (κυτταρική διαφοροποίηση, νευρωνική ανάπτυξη και ωρίμανση, προγραμματισμένος κυτταρικός θάνατος - απόπτωση, μυελινοποίηση, σύνθεση νευροδιαβιβαστών) αφορούν κυρίως τη λειτουργία του εγκεφαλικού ιστού. Σκοπός του άρθρου αυτού είναι μία συνοπτική περιγραφή των φυσιολογικών αναπτυξιακών εγκεφαλικών διεργασιών που λαμβάνουν χώρα στην εμβρυϊκή και τη μετέπειτα ζωή, καθώς και των νευροαναπτυξιακών διαταραχών που προκύπτουν όταν αυτές οι διεργασίες παραβλάπτονται.

Λέξεις κλειδιά: ανάπτυξη του εγκεφάλου, νευροαναπτυξιακές διαταραχές

Εισαγωγή

Η ανάπτυξη του εγκεφάλου αποτελεί μια συνεχή και πολύπλοκη διαδικασία, που ξεκινά λίγο μετά τη σύλληψη του εμβρύου και συνεχίζεται ακόμα και πολλά χρόνια μετά τη γέννηση. Η διαδικασία αυτή μπορεί να παραβλαφθεί από διάφορους παράγοντες, είτε ενδογενείς (γενετικούς) είτε εξωγενείς (λοιμώξεις, φαρμακολογικούς παράγοντες, τραύμα, ακτινοβολία κ.λ.π). Το είδος της εμφανιζόμενης διαταραχής εξαρτάται τόσο από τον αιτιολογικό παράγοντα όσο και από τη χρονική στιγμή της επίδρασης του. Το σύνολο των διαταραχών αυτών, με το μεγάλο εύρος κλινικών εκφάνσεων, ονομάζονται νευροαναπτυξιακές διαταραχές. Ειδικότερα, ως νευροαναπτυξιακές διαταραχές ορίζονται στατικές καταστάσεις που προκύπτουν από βλάβη στον αναπτυσσόμενο εγκέφαλο ή στα αισθητήρια όργανα και που προκαλούν αναπηρίες στην κινητικότητα, την επικοινωνία, τη μάθηση και τη συμπεριφορά.

Πρώτη φάση ανάπτυξης του ΚΝΣ (0 - 20 εβδομάδες ενδομήτριας ζωής)

Ο εγκέφαλος είναι ουσιαστικά μία δομή εξωδερματικής προέλευσης, η ανάπτυξη της οποίας ξεκινά πολύ νωρίς μετά τη γονιμοποίηση (ήδη από τη 2η εβδομάδα), ακολουθώντας μία αυστηρά καθορισμένη αλληλουχία διαδικασιών.

Οργανογένεση: Πρωταρχική διεργασία για την ανάπτυξη του εγκεφάλου είναι η επαγωγή του εξωδέρματος από το γειτονικό μεσόδερμα, με αποτέλεσμα τη δημιουργία της νευρικής πλάκας. Στο μέσο της νευρικής πλάκας αναπτύσσεται η νευρική αύλακα και περιφερικά αυτής οι νευρικές πτυχές (την 18η ημέρα), τα άκρα των οποίων ενώνονται και σχηματίζουν το νευρικό σωλήνα (στο τέλος της 3ης εβδομάδας). Υπάρχουν δύο διαδικασίες δημιουργίας του νευρικού σωλήνα: η πρωτογενής (οπότε δημιουργείται ο εγκέφαλος και ο σπονδυλικός σωλήνας, μέχρι το ιερό επίπεδο) και η δευτερογενής (σχηματίζεται το ουραίο τμήμα του σπονδυλικού σωλήνα)^{1,2}. Η σύγκλιση των νευρικών πτυχών και η δημιουργία του νευρικού σωλήνα γίνεται σε πολλαπλές θέσεις^{3,4}. Στη συνέχεια και μέχρι το τέλος της 4ης εβδομάδας, κλείνουν οι νευρικοί πόροι στο άνω-πρόσθιο και το κάτω-οπίσθιο άκρο του νευρικού σωλήνα, ξεκινώντας από το τελευταίο. Η διεύρυνση του κεφαλικού τμήματος του νωτιαίου σωλήνα έχει ως αποτέλεσμα τη δημιουργία τριών κυστιδίων, το πρόσθιο (προσεγέφαλος), το μέσο



Εικόνα 1: Βρέφος που παρουσιάζει λίπωμα, υπερτρέφωση και παρέκκλιση της μεσογλουτιαίας σχισμής. Ο έλεγχος ανέδειξε καθήλωση του τελικού νηματίου, που διορθώθηκε στη βρεφική ηλικία.

(μεσεγέφαλος) και το οπίσθιο (ρομβοεγέφαλος), περίπου στις 28 ημέρες. Από το πρόσθιο κυστίδιο θα αναπτυχθούν στη συνέχεια τα ημισφαίρια και οι οφθαλμοί και από το οπίσθιο, η παρεγκεφαλίδα και ο νωτιαίος μυελός. Τέλος, από τις κοιλότητες των κυστιδίων θα αναπτυχθεί το σύστημα των κοιλιών.

Κατά την πρώτη φάση της ανάπτυξης του νευρικού συστήματος επομένως χρειάζεται το δομικό υλικό (το εξώδερμα) και η γενετική πληροφορία, η οποία εμπεριέχεται στα ρυθμιστικά γονίδια. Τα γονίδια αυτά προγραμματίζουν την ανάπτυξη του νευρικού συστήματος και εκφράζονται με ορισμένη κατανομή και σε ορισμένο χρόνο⁵⁻⁸. Μετάλλαξη σε κάποιο από τα γονίδια του νευροεπιθηλιακού σχεδιασμού έχει ως αποτέλεσμα διαταραχή της μετάδοσης της πληροφορίας που εξασφαλίζει την ανάπτυξη του κεντρικού νευρικού συστήματος, τη συμμετρία, τη διαμερισματοποίηση και την ακριβή χωροχρονική διαφοροποίηση των νευρωνικών κυτταρικών γραμμών.

Οι διαταραχές της επαγωγής και της κατασκευής του νευρικού σωλήνα είναι σοβαρές διαταραχές με βαριές νευρολογικές εκδηλώσεις. Συχνά συνδυάζονται με δευτεροπαθή διαταραχή των σκελετικών σχηματισμών που περιβάλλουν το ΚΝΣ και διακρίνονται σε οπίσθιες ή ραχιαίες (δυσραφισμός) και σε πρόσθιες ή κοιλιακές (προσωπο-τηλεγεγεφαλο-



Εικόνα 2: Περίπτωση μυελοδυσπλασίας με συνδυασμό δερμοειδούς κύστης και καθήλωσης του τελικού νηματίου, η αντιμετώπιση της οποίας παραμελήθηκε. Ως αποτέλεσμα η κύστη επιμολύνθηκε, πράγμα που οδήγησε στη δημιουργία συριγγίου, η δε καθήλωση του τελικού νηματίου προκάλεσε προοδευτική παραμόρφωση των άκρων ποδών (κοιλοποδιά κλπ), δυσκολία στη βάδιση και διαταραχές της ούρησης.

πάθειες). Ανάλογα με είδος των προσβεβλημένων ιστών, οι διαταραχές αυτές διακρίνονται σε⁹:

1. Οι αληθείς διαταραχές σχηματισμού του νευρικού σωλήνα.

Είναι η πιο σοβαρή μορφή και οφείλεται σε αποτυχία σύγκλεισης του νευρικού σωλήνα. Στη διαταραχή αυτή, ο νευρικός ιστός είναι εκτεθειμένος χωρίς να περιβάλλεται από δέσμα (κρानιορραχιοσχιστία, ανεγκεφαλία). Η εξέλιξη είναι μοιραία.

2. Διαταραχή ανάπτυξης του αξονικού μεσοδέσματος.

Στη διαταραχή αυτή υπάρχει σκελετικό έλλειμμα, με αποτέλεσμα τη διέλευση νευρικών και μηνιγγικών δομών διαμέσου του ελλείμματος αυτού και το σχηματισμό κήλης στον υποδόριο ιστό (κυστική δισχιδής ράχη). Η εγκεφαλοκήλη, η μυελομηνιγγοκήλη και η μηνιγγοκήλη ανήκουν σε αυτή την κατηγορία. Συχνή είναι η συνύπαρξη μυελομηνιγγοκήλης με δυσπλασία Arnold -Chiari τύπου II.

3. Κλειστό έλλειμμα της σπονδυλικής στήλης.

Στην περίπτωση αυτή, υπάρχει οστικό έλλειμμα αλλά το περιεχόμενο του νευρικού σωλήνα δεν προπίπτει διαμέσου αυτού του ελλείμματος. Η δυσπλασία αποδίδεται σε διαταραχή ανάπτυξης της αρχέγονης ουραίας αποφύσεως και συνήθως είναι τυχαίο εύρημα (λανθάνουσα δισχιδής ράχη). Στις κλειστές αυτές μορφές δυσραφισμού περιλαμβάνονται και άλλες δυσπλαστικές καταστάσεις (Εικόνες 1 και 2).

Οι διαταραχές κατά το στάδιο των τριών και των πέντε κυστιδίων - διαταραχή της επαγωγής των κοιλιών, οφείλονται σε βλάβη κατά την 5η-6η εβδο-

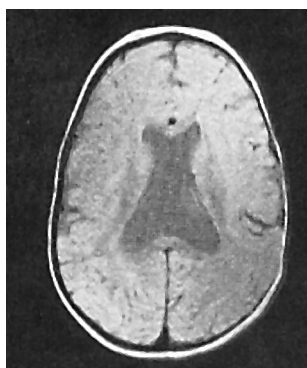
μάδα της κύησης. Στην κατηγορία αυτή ανήκουν:

I. Η ολοπροσεγκεφαλία. Πρόκειται για τη συχνότερη διαταραχή του προσθίου εγκεφάλου, που συχνά συνοδεύεται από υποπλασία του μέσου προσώπου. Παρατηρείται ποικίλου βαθμού σύντηξη των εγκεφαλικών δομών, κυρίως στο πρόσθιο τμήμα του εγκεφάλου, χωρίς διαχωρισμό των ημισφαιρίων. Διάφοροι γενετικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες ενοχοποιούνται για την εμφάνιση της δυσπλασίας αυτής¹⁰. Από αυτούς, μετάλλαξη στο γονίδιο SHH (sonic hedgehog) είναι η συχνότερη μονογονιδιακή διαταραχή.

II. Septo-optic δυσπλασία (Σύνδρομο De Morsier): Πρόκειται για απλασία διαφανούς διαφράγματος, με συνοδό υποπλασία των οπτικών νεύρων και της υπόφυσης (Εικόνα 3).

III. Αγενεσία του μεσολοβίου: Η βλάβη στην περίπτωση αυτή προκαλείται μεταξύ 11ης - 20ης εβδομάδας της κύησης. Μπορεί να είναι μεμονωμένη ανωμαλία ή να σχετίζεται με άλλες δυσπλασίες, στο πλαίσιο ή όχι κάποιου συνδρόμου.^{11,12} (Εικόνα 4β).

Νευρωνογένεση: Ο πολλαπλασιασμός των αδιαφοροποίητων αρχέγονων κυττάρων του νευρικού σωλήνα (μυελοβλάστες, σπογγιοβλάστες, προδρομικές μορφές του χοριοειδούς πλέγματος και της επίφυσης) πραγματοποιείται στις ζώνες πολλαπλασιασμού, τις βλαστικές ζώνες, οι οποίες περιβάλλουν τις εγκεφαλικές κοιλότητες¹³. Έτσι, δημιουργούνται τα τοιχώματα του κοιλιακού συστήματος. Η διαίρεση των νευροβλαστών, που οδηγεί στη δημι-



Εικόνα 3: MRI από ασθενή με σύνδρομο De Morsier. Είναι εμφανής η απλασία του διαφανούς διαφράγματος, των οπτικών νεύρων και της υπόφυσης.

ουργία φωλεών κυττάρων βασικής στιβάδας μέσα στον πρωτόγονο εγκέφαλο, γίνεται σε φάσεις διακριτές και συγχρονισμένες, με τις λιγότερο εξελιγμένες, ουραίες δομές να αναπτύσσονται νωρίτερα. Διαταραχές του πολλαπλασιασμού των νευρώνων έχουν ως αποτέλεσμα μικρό μέγεθος του εγκεφάλου και κατ' επέκταση κρανίου (μικροκεφαλία).

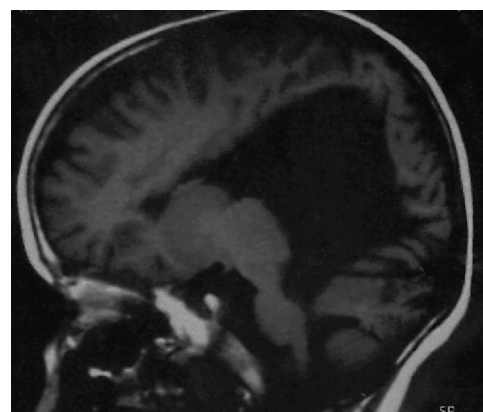
Η ανωμαλία στο μέγεθος του εγκεφάλου θεωρείται ότι μπορεί να οφείλεται σε διαταραχές του πολλαπλασιασμού (πρωτοπαθής μικροκεφαλία) ή σε ανώμαλη ωρίμανση ή απώλεια νευρώνων κατά την ανάπτυξη (επίκτητη ή δευτεροπαθής μικροκεφαλία). Σύμφωνα με μια πρόσφατη κατηγοριοποίηση, οι μικροκεφαλίες διακρίνονται σε τρεις κατηγορίες¹⁴:

- Μικροκεφαλίες με φυσιολογικό ή λεπτό φλοιό, που περιλαμβάνουν την αυτοσωματική υπολειπόμενη μικροκεφαλία, τη μικροκεφαλία με υποτυπώδη σχηματισμό ελίκων και την αληθή μικροκεφαλία (microcephaly vera) με συνοδό νοητική υστέρηση¹⁵.
- Μικρολειεγκεφαλίες (ακραία μικροκεφαλία με παχύ φλοιό) και
- Μικροκεφαλίες με πολυμικρογουρία ή άλλες φλοιϊκές δυσπλασίες, στις οποίες δεν υπάρχει ένδειξη κάποιας βλαπτικής επίδρασης κατά την ενδομήτριο ανάπτυξη του εμβρύου¹⁶.

Οι δευτεροπαθείς μικροκεφαλίες είναι, συνήθως, αποτέλεσμα κάποιας χρωμοσωμικής ανωμαλίας (σύνδρομο Down ή τρισωμία 21), γενετικής διαταραχής, όπως το σύνδρομο Cockayne, ακτινοβολίας, υποξίας, κατάχρησης αλκοόλης ή λοίμωξης^{17,18}.

Ως μεγαλεγκεφαλος, ορίζεται ο εγκέφαλος με βάρος πάνω από 2,5 σταθερές αποκλίσεις από το φυσιολογικό βάρος, για την ηλικία και το φύλο.

Η πρωτοπαθής μεγαλεγκεφαλία μπορεί να είναι



Εικόνα 4: α) Φυσιολογική ανάπτυξη του μεσολοβίου. β) Αγενεσία μεσολοβίου.

μεμονωμένο εύρημα ή μπορεί να είναι οικογενής. Μεγαλεγκεφαλία παρατηρείται σε κάποιους ασθενείς με αυτισμό¹⁹, ενώ επιπλέον μπορεί να είναι το μοναδικό εύρημα σε γενετικές διαταραχές, όπως η νόσος Canavan και η νόσος Alexander⁹.

Κυτταρική μετανάστευση: Αφού σταματήσει η μωτωτική διαίρεση, τα αρχέγονα νευρικά κύτταρα μετακινούνται από τη μητρική ζώνη κατασκευής τους προς την οριστική τους θέση στο φλοιό, με σκοπό την ανάπτυξη των εγκεφαλικών δομών. Η διαδικασία αυτή ξεκινά περίπου στην 7η εβδομάδα της κύησης και συνήθως ολοκληρώνεται μέχρι την 20η εβδομάδα της κύησης, αν και μπορεί να συνεχίζεται και αργότερα. Τελευταίες μελέτες έχουν δείξει ότι, λίγο πριν την έναρξη της μετανάστευσης (5η-6η εβδομάδα), εμφανίζεται μία προσωρινή δομή (subplate), η οποία εντοπίζεται μεταξύ της εμβρυϊκής λευκής ουσίας και του αναπτυσσόμενου φλοιού

(ενδιάμεση ζώνη) και η οποία εξαφανίζεται την 38η εβδομάδα της κύησης. Οι νευρώνες της δομής αυτής είναι οι πρώτοι νευρώνες που δημιουργούνται στο φλοιό και θεωρείται ότι παίζουν ρόλο στην κατεύθυνση των αξόνων από και προς το φλοιό²⁰⁻²². Η αύξηση της επιφάνειας του εγκεφαλικού φλοιού, με σκοπό τη συγκέντρωση όλων των μεταναστευόντων νευρώνων, έχει ως αποτέλεσμα τη δημιουργία ελίκων και αυλάκων, η οποία ολοκληρώνεται μέχρι τον 6ο μήνα. Η δημιουργία των ελίκων ακολουθεί ένα σταθερό χρονοδιάγραμμα, έτσι ώστε η ακριβής ηλικία κύησης μπορεί να υπολογιστεί μετά από προσεκτική επισκόπηση της εμφάνισης των ελίκων²³.

Η παραπάνω διαδικασία μπορεί να παραβλαφθεί από διάφορους γενετικούς και επίκτητους παράγοντες, όπως ιογενείς λοιμώξεις ή αγγειακές βλάβες^{24,25}. Το αποτέλεσμα είναι η διαταραχή της μετανάστευσης αυτής καθεαυτής ή η καταστροφή κάποιων ζώνης που είχε ήδη μεταναστεύσει. Στην κατηγορία αυτή ανήκουν¹⁶.

i. Λιευγκεφαλία: Χαρακτηρίζεται από έναν λείο εγκέφαλο, χωρίς ή με ελάχιστες έλικες. Διακρίνεται σε δύο τύπους, οι οποίοι θεωρούνται πλέον διαφορετικές οντότητες. Η λιευγκεφαλία τύπου I ή κλασική ή ατελής λιευγκεφαλία, είναι το αποτέλεσμα διαταραχής τόσο της ακτινωτής όσο και της κατ'εφαπτομένη μετανάστευσης. Μέχρι στιγμής, 5 γονίδια έχουν ενοχοποιηθεί για τη διαταραχή αυτή²⁶. Χαρακτηρίζεται από ανώμαλα παχύ φλοιό, χωρίς αναγνωρίσιμες έλικες (αγυρία) ή με ασυνήθιστα ευρείες έλικες (παχυγυρία). Ιστοπαθολογικά, πρόκειται για ανώμαλο φλοιό, τεσσάρων στρωμάτων, με συνοδό παρουσία ανώμαλων στιβάδων των αξόνων που μυελινούνται και αποδιοργανωμένη διαστρωμάτωση των νευρώνων²⁷. Μπορεί να είναι μεμονωμένη ή σε συνδυασμό με δυσμορφίες προσώπου και, συχνά, του σώματος (Σύνδρομο Miller-Dieker)²⁸ (εικόνα 5). Η λιευγκεφαλία τύπου II χαρακτηρίζεται από απώλεια των ελίκων και ανομοιογενείς βαθύνσεις της φλοιϊκής επιφάνειας. Πρόκειται για δυσπλασία της βασικής μεμβράνης, που οφείλεται σε διαταραχή της ακεραιότητας της εξωκυττάριας ουσίας και διαταραχές στη γλυκοζυλίωση²⁹. Στην κατάσταση αυτή περιλαμβάνονται τρεις γενετικά διαφορετικές, αλλά φαινοτυπικά παρόμοιες διαταραχές: η συγγενής μυϊκή δυστροφία τύπου Fukuyama, η νόσος μυών-ματιών-εγκεφάλου και η νόσος Walker-Warburg³⁰⁻³².

ii. Πολυμικρογυρία: Χαρακτηρίζεται από ανώμαλη οργάνωση των 6 στρωμάτων του εγκεφαλικού φλοιού, ο οποίος αποτελείται από πολυάριθμες μι-

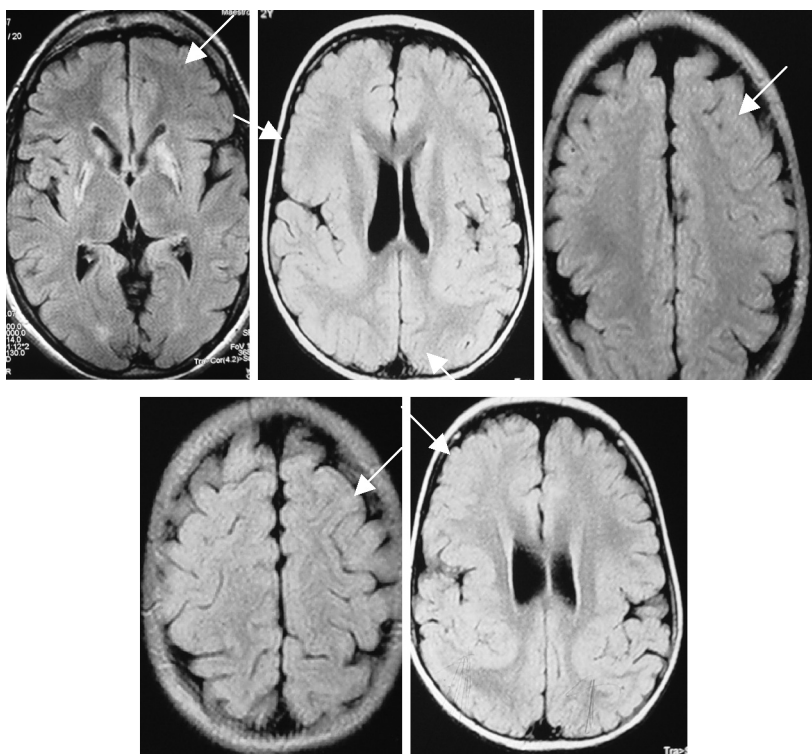


Εικόνα 5: Βρέφος με σύνδρομο Miller-Dieker. Παρατηρείται το χαρακτηριστικό προσώπιο με το προέχον μετωπιαίο οστό και τη μικρογναθία.

κρές έλικες με ανώμαλες πτυχώσεις. Υπάρχουν δύο τύποι της διαταραχής που συχνά συνυπάρχουν: στον πρώτο, ο φλοιός αποτελείται από 4 στιβάδες (αποτέλεσμα βλάβης αιμάτωσης), ενώ στον δεύτερο, ο φλοιός είναι αποδιοργανωμένος, χωρίς αναγνωρίσιμες στιβάδες (συχνότερα, γενετική βλάβη ή εξωγενείς παράγοντες)³³. Στην πολυμικρογυρία, τα κύτταρα Cajal-Ritzius, που αναπτύσσονται νωρίς κατά την εξέλιξη του εγκεφάλου και παράγουν την ρεελίνη (ουσία βασική για τη νευρωνική μετανάστευση και τη δημιουργία της βασικής μεμβράνης του φλοιού), είναι πιο πολυάριθμα και επιβιώνουν για μεγαλύτερο από το σύνηθες χρονικό διάστημα³⁴ (εικόνα 6).

iii. Η σχιζογκεφαλία είναι έλλειμμα του εγκεφαλικού φλοιού, που εκτείνεται από την επιφάνεια του επενδύματος της πλάγιας κοιλίας ως τον εγκεφαλικό φλοιό με αποτέλεσμα τη δημιουργία μιας σχισμής, που φέρει σε επικοινωνία τη μηνιγγική με την κοιλιακή επιφάνεια. Είναι κατά κανόνα αποτέλεσμα ενδομήτριας αγγειακής βλάβης και η χαρακτηριστική εντόπιση της στην περιοχή γύρω από την αύλακα του Sylvius αντιστοιχεί στην μετωποκροταφική πορεία της μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας.

iv. Η φλοιώδης δυσγενεσία (δυσπλασία) είναι διαταραχή του τελευταίου σταδίου της αξονικής νευρωνικής μετανάστευσης, όταν η έκκριση ρεελίνης από τα κύτταρα Cajal-Ritzius παίζει σημαντικό ρόλο, με αποτέλεσμα ανωμαλία της αρχιτεκτονικής των κυττάρων του εγκεφαλικού φλοιού³⁵. Η διαταραχή διακρίνεται σε δύο μορφές: την ήπια φλοιϊκή δυσπλασία (mild cortical dysplasia) και την εστιακή φλοιϊκή δυσπλασία (focal cortical dysplasia)³⁶. Η



Εικόνα 6: Πολυμικρογουρία. Με τα βέλη διακρίνονται φλοιϊκές περιοχές με πολυάριθμες μικρές έλικες και ανώμαλη πτύχωση.

τελευταία διακρίνεται επίσης σε δύο κατηγορίες, τύπου I και τύπου II. Η εστιακή φλοιϊκή δυσπλασία τύπου I χαρακτηρίζεται ιστολογικά από την παρουσία έκτοπων νευρώνων μέσα στη λευκή ουσία, τη συσσώρευση ανώριμων σε μοριακό επίπεδο νευρώνων, την παρουσία σωρών ολιγοδενδροκυττάρων περιαγγειακά και τη γλοίωση. Η εστιακή φλοιϊκή δυσπλασία τύπου II διακρίνεται ανάλογα με τη μορφολογία των νευρώνων σε διαταραχή της αρχιτεκτονικής με αποκλειστική παρουσία δυσμορφικών νευρώνων και με συνδυασμένη παρουσία δυσμορφικών νευρώνων και νευρώνων σαν μπαλόνια (ballooned) (εικόνα 7).

Δεύτερη φάση ανάπτυξης του ΚΝΣ

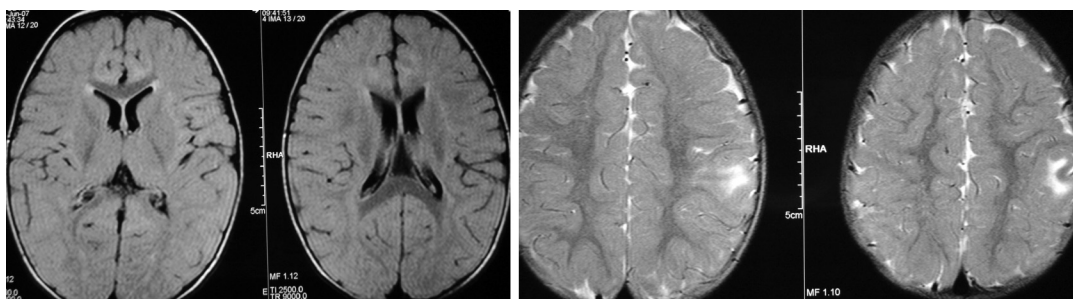
(20 - 40 εβδομάδες εμβρυϊκής ζωής και συνεχίζεται και μετά την γέννηση)

Κατά τη δεύτερη φάση ανάπτυξης του νευρικού συστήματος, πραγματοποιείται ο πολλαπλασιασμός της γλοίας, η ανάπτυξη των νευρικών απολήξεων και των δενδριτικών αξόνων και ο σχηματισμός συνάψεων (νευρωνική αναδιοργάνωση και ωρίμανση). Μέχρι τη 40η εβδομάδα έχει συμπληρωθεί η

ανάπτυξη του νωτιαίου μυελού, του στελέχους και των περισσότερων σχηματισμών του οπισθίου εγκεφάλου. Η ανάπτυξη της νεοπαρεγκεφαλίδας ξεκινά από τη γέννηση και συνεχίζεται κατά τη διάρκεια του πρώτου χρόνου της ζωής.

Κυτταρική διαφοροποίηση: Όταν οι νευρώνες φθάσουν στον προορισμό τους, αναπτύσσονται και διαφοροποιούνται. Η διαφοροποίηση εκφράζεται ως δενδριτική διακλάδωση, διαδικασία που ελέγχεται από το DNA. Ο χρόνος ανάπτυξης των δενδριτών και η πολυπλοκότητά τους μεταβάλλονται σημαντικά, στις διάφορες περιοχές του εγκεφάλου. Η ανάπτυξη του δενδριτικού δικτύου εξαρτάται από την προηγηθείσα μετανάστευση των κυττάρων και συνεχίζει όπως και η συναπτογένεση μέχρι το 4ο έτος της ζωής.

Νευρωνική ανάπτυξη: Πρόκειται για τη διαδικασία ανάπτυξης των αξόνων και είναι μια ιδιαίτερα σημαντική και ακριβής διαδικασία. Όταν οι αυξητικοί κώνοι, που βρίσκονται στην αρχή του νευρίτη ενεργοποιούνται, εμφανίζουν ευκίνητες δομές, τα νηματοειδή και πεταλοειδή ψευδοπόδια. Αυτές οι λεπτές, ποδοειδείς δομές βρίσκουν «μονοπάτια»



Εικόνα 7: Εστιακή φλοιϊκή δυσπλασία με νευρώνες σαν μπαλόνια (ballooned cells).

για την αύξηση και διακλάδωση του νευρώνα, με αποτέλεσμα τη δημιουργία προσαγωγών συνδέσεων, τη σταθεροποίηση των συνάψεων και τον εντοπισμό των λειτουργιών. Η διαδικασία αυτή είναι μαζική και πραγματοποιείται νωρίς στη ζωή, μπορεί όμως να επαναληφθεί και σε άλλες χρονικές στιγμές, όπως μετά από εγκεφαλική βλάβη, ασκώντας έτσι νευροπροστατευτικό ρόλο.

Νευρωνική ωρίμανση: Η επόμενη φάση της εγκεφαλικής ανάπτυξης προϋποθέτει την επικοινωνία των νευρικών κυττάρων μεταξύ τους και με το περιβάλλον. Αυτό επιτυγχάνεται με τη δημιουργία των συνάψεων. Σημαντική για τη δημιουργία συνάψεων, είναι η παρουσία του αυξητικού παράγοντα BDGF (brain derived growth factor), που παράγεται από τον εγκέφαλο και ο οποίος αυξάνει την πολυπλοκότητα των δενδριτών, επηρεάζει τη διακλάδωση των νευραξόνων και το τελικό τους μήκος και δρα ως ρυθμιστής της έκφρασης των νευροδιαβιβαστών³⁷⁻³⁹. Βλάβη στη συναπτική ωρίμανση μπορεί να προκληθεί από υποξικά-ισχαιμικά επεισόδια, κατά την πρώιμη εμβρυϊκή ζωή, που προσβάλλουν κυρίως τους νευρώνες της δομής subplate⁴⁰⁻⁴².

Αυτά συμβαίνουν μέσα στα 2 πρώτα χρόνια της ζωής. Όμως, η εξέλιξη και η μετατροπή αξονικών και δενδριτικών συναπτικών επαφών συνεχίζεται, πιο περιορισμένα, σε όλη τη διάρκεια της ωρίμανσης. Καθώς, μεγαλώνουμε οι παλιές συνάψεις καταργούνται μέσω μιας διαδικασίας που λέγεται «κλάδεμα συνάψεων» (synaptic pruning)⁴³, ενώ παράλληλα ελαττώνεται η ικανότητα ανάπτυξης νέων συναπτικών επαφών. Ένα κρίσιμο σημείο του γήρατος μπορεί να είναι η απώλεια της ικανότητας αυτής⁴⁴.

Διαταραχή στη δημιουργία φυσιολογικών εγκεφαλικών δικτύων είναι πιθανό να προκαλέσει διαταραχές συμπεριφοράς και νοητική υστέρηση. Οι διαταραχές αυτές είναι ουσιαστικά λειτουργικές

διαταραχές του εγκεφάλου με ελάχιστα μακροσκοπικά ή μικροσκοπικά παθολογικά ευρήματα. Στην κατηγορία αυτή περιλαμβάνονται διάφορα σύνδρομα νοητικής υστέρησης, όπως:

- **Σύνδρομο Down:** Χαρακτηρίζεται από χαμηλό βάρος εγκεφάλου και μικροκεφαλία, καθυστέρηση της μυελίνωσης, χαμηλή πυκνότητα συνάψεων ή παρουσία ανώριμων λεπτών δενδριτικών απολήξεων και ανώμαλη δενδριτική διακλάδωση, με αυξημένη πυκνότητα συνάψεων^{45,46}.

- **Σύνδρομο εύθραυστου X:** Είναι η συχνότερη μορφή μονογονιδιακής, κληρονομικής νοητικής υστέρησης, που οφείλεται σε απουσία της πρωτεΐνης FMRP (Fragile X mental retardation protein). Παρατηρούνται παρόμοιες με το σύνδρομο Down διαταραχές των δενδριτών⁴⁷⁻⁴⁹. Επίσης, έχει παρατηρηθεί υποπλασία του οπίσθιου τμήματος του σκώληκα της παρεγκεφαλίδας και αύξηση των διαστάσεων της τέταρτης κοιλίας⁵⁰. Στο σύνδρομο του τρόμου/αταξίας που σχετίζεται με εύθραυστο X, έχουν παρατηρηθεί εκφύλιση της λευκής ουσίας και παρουσία ηωσινοφιλικών πυρηνικών εγκλειστών⁵¹.

- **Σύνδρομο Rett:** Πρόκειται για νόσο που προσβάλλει νεαρά θήλεα άτομα, 80% των οποίων παρουσιάζουν μετάλλαξη στο γονίδιο MECP2. Χαρακτηρίζεται από ανωμαλίες των δενδριτών και ελαττωμένο αριθμό απολήξεων του μετωπιαίου λοβού.⁵² (Εικόνα 8).

- **Αυτισμός:** Πρόκειται για μια νευροαναπτυξιακή διαταραχή η οποία τα τελευταία χρόνια αποδίδεται σε διαταραχή της οργάνωσης του εγκεφάλου^{53,54}. Ένα συχνό, αλλά όχι σταθερό εύρημα στον αυτισμό είναι η μακροκεφαλία¹⁹. Η αύξηση του μεγέθους του εγκεφάλου συμβαίνει μετά τη γέννηση και αφορά κυρίως τη λευκή ουσία και ιδιαίτερα στο μεταιχμιακό σύστημα, την παρεγκεφαλίδα και την κάτω ελαία του στελέχους⁵⁵⁻⁵⁸.

Η εξέλιξη της συμπεριφοράς εξαρτάται όχι μόνο από την ανάπτυξη του εγκεφάλου, αλλά και από



Εικόνα 8: Σύνδρομο Rett, που χαρακτηρίζεται από στερεοτυπίες των άκρων χειρών και υπεرتونία των κάτω άκρων με ιπποποδία.

εξωτερικά ερεθίσματα, τα οποία μεταβάλλουν τη νευρωνική δραστηριότητα και τη δομή του εγκεφάλου, επιδρώντας στη κατανομή και τη λειτουργία των συνάψεων. Με τον όρο πλαστικότητα εννοούμε την ικανότητα του εγκεφάλου να αναδιοργανώνει τα εγκεφαλικά μονοπάτια, με την επίδραση νέων εμπειριών^{43,59-63}, πράγμα που αποτελεί τη βάση της μάθησης. Ρόλο στην πλαστικότητα και τη σταθερότητα των συνάψεων παίζουν τα μόρια κυτταρικής προσκόλλησης (CAM) και τα διακυτταρικά μόρια προσκόλλησης (ICAM), γλυκοπρωτεΐνες με μορφορυθμιστικό ρόλο στην ανάπτυξη του νευρικού συστήματος^{64,65}.

Με τον τρόπο αυτό, οι συνάψεις συνεχώς αναθεωρούνται τόσο ως προς τον αριθμό, όσο και ως προς τα «σχετικά τους βάρη», ανάλογα με το φόρτο επεξεργασίας πληροφοριών που ο εγκέφαλος δέχεται και τη βιολογική σημασία της απόκρισής του σε αυτές⁶⁶. Πείραμα που πραγματοποιήθηκε σε σπουργίτια έδειξε ότι καθώς τα πειραματόζωα ανέπτυξαν την ικανότητα να θυμούνται που ήταν κρυμμένοι οι σπόροι, ο ιππόκαμπος αυξήθηκε σε μέγεθος⁶⁷.

Απόπτωση (προγραμματισμένος κυτταρικός θάνα-

τος): Πρόκειται για μια διαδικασία, γενετικά καθορισμένη και προγραμματισμένη, που οδηγεί σε μείωση του συνολικού αριθμού νευρώνων. Ο προγραμματισμένος κυτταρικός θάνατος (απόπτωση) πραγματοποιείται σε δύο κύματα: στις ζώνες πολλαπλασιασμού και σε μετα-μιτωτικά κύτταρα⁶⁸. Οι νευρώνες πεθαίνουν γιατί επιτέλεσαν τον ρόλο τους ή για να επιτευχθεί σωστό μέγεθος περιοχών του εγκεφάλου. Έτσι, π.χ. το αριστερό κροταφικό πεδίο καθίσταται πιο ανεπτυγμένο από το δεξιό, σε φυσιολογικά άτομα. Σε δυσλεκτικά άτομα, αυτή η φυσιολογική ασυμμετρία λείπει και οι δύο κροταφικοί λοβοί είναι ίσοι σε μέγεθος⁶⁹.

Η απόπτωση μπορεί να επηρεαστεί από διάφορους παράγοντες, όπως οι θυρεοειδικές ορμόνες, το γλουταμινικό και το ασπαρτικό οξύ, η γαλακτική οξύωση, η υπεραμμωναιμία, οι ηλεκτρολυτικές διαταραχές και οι διαταραχές Ca^{++} και η κινητικότητα του εμβρύου⁷⁰. Ιδιαίτερη σημασία για τη νευρωνική επιβίωση έχουν επιπλέον ο αυξητικός παράγοντας των νευρών (NGF) και οι νευροτροφίνες⁷¹. Έχει βρεθεί ότι υπάρχουν δύο «σήματα», που επηρεάζουν τη νευρωνική επιβίωση: ένα αργό σήμα επιβίωσης, που προκαλείται από μία νευροτροφίνη και ένα γρήγορο σήμα θανάτου, που προκαλείται από την είσοδο Ca^{2+} στο κύτταρο, αποτέλεσμα ηλεκτρικής δραστηριότητας στις προσυναπτικές απολήξεις⁷². Οι νευροτροφίνες «απελευθερώνουν» τους μηχανισμούς απόπτωσης, ενώ ο NGF φαίνεται ότι τους αναστέλλει σε νευρώνες που δεν έχουν νευροτροφίνες⁷³.

Διαταραχή της απόπτωσης παρατηρούνται στο σύνδρομο Sotos, στο οποίο ο αριθμός των νευρώνων και των γλοιακών κυττάρων είναι πολύ μεγάλος, με αποτέλεσμα την παρεμπόδιση της λειτουργίας των συνάψεων. Πρόσφατα δεδομένα για τη Νευρινωμάτωση τύπου 1 υποδεικνύουν τη καθυστέρηση της προγραμματισμένης αναπτυξιακής απόπτωσης ως αιτία τόσο της μακροκεφαλίας, όσο και της καθυστέρησης γνωστικών λειτουργιών⁷⁴.

Μυελίνωση: Με την ανάπτυξη μυελίνης η αγωγιμότητα των νευρών αυξάνεται από 2 σε 50μ/δευτ. Η μυελινογένεση αρχίζει από το τέλος του 1ου τριμήνου, αλλά η μυελίνωση ξεκινά από τον 5ο μήνα και συνεχίζεται μέχρι τον 3ο -4ο χρόνο της ζωής ή ακόμα και στην ενήλικη ζωή. Η διαδικασία είναι ταχεία κατά τα δύο πρώτα χρόνια της ζωής και στη συνέχεια επιβραδύνεται⁷⁵. Ακολουθεί προγραμματισμένη πορεία, με τις ουραίες περιοχές να υφίστανται μυελίνωση πρώτες και τις κεφαλικές τελευταίες^{76,77}. Διάφορες ουσίες, όπως οι γλυκοπρωτεΐνες

που σχετίζονται με τη μυελίνη (MAGs) και η γλυκοπρωτεΐνη της μυελίνης των ολιγοδενδροκυττάρων (MOG) ελέγχουν τη μυελίνωση και τις αλληλεπιδράσεις μεταξύ των κυττάρων^{64, 78}. Επιπλέον, σημαντική είναι η επίδραση των επιπέδων σιδήρου στον ορό που επιδρούν τόσο στο σχηματισμό όσο και στη συντήρηση της μυελίνης⁷⁹.

Η καθυστέρηση της μυελίνωσης, είναι μη ειδικό εύρημα, που μπορεί να συνοδεύει κάποια χρωμοσωμιακή, μεταβολική (λευκοδυστροφίες) ή άλλη βλάβη (ενδοκρινοπάθειες, εγκεφαλικές δυσπλασίες, νευροεκφυλιστικές παθήσεις). Μπορεί να είναι αναστρέψιμη.

Συμπερασματικά, η ανάπτυξη του εγκεφάλου είναι μία πολύπλοκη διεργασία. Διαταραχή σε κάποια από τα στάδια της ανάπτυξης έχει ως αποτέλεσμα, ποικίλες νευροαναπτυξιακές ανωμαλίες, η σύνδεση των οποίων με τους αιτιολογικούς τους παράγοντες και κατά συνέπεια η πρόληψή τους δεν είναι πάντα εφικτή.

Brain development and neurodevelopmental disorders

Nikaina Irene¹, Papavassiliou Antigoni²

¹ A' Pediatric Department, Pendeli Children's Hospital

² Pediatric Neurology Department, Pendeli Children's Hospital

Correspondence: Nikaina Irene,
5 Themidos str., 17563 P. Faliro
Tel.: +30 2109837259, Fax: +30 2109837999
E-mail: enikaina@gmail.com

Summary

Brain development is a complex and strictly defined process consisting of many stages, which are either consecutive or progress in a parallel way. This procedure starts in fetal life and continues for several years after birth. Any harmful influence may interfere with the process of brain development by inducing a sequence of alterations in the molecular, cellular and tissue level, which in turn may result in the appearance of disorders in brain structure or function. These disorders are described as neurodevelopmental disorders. The outcome of the affected

brain development mainly depends on the stage of the development that the insult occurred and, to a lesser extent, on the etiologic factor itself. Insults during the initial stages of the formation of the brain (organogenesis, neurogenesis, neuronal migration) produce serious structural disorders, which are frequently incompatible with life. On the other hand, interference with the normal development during the final stages of fetal life or after birth (neuronal differentiation, neuronal maturation, programmed cell death - apoptosis, myelination, synthesis of neurotransmitters), usually affect the function of the brain. The purpose of this article is a description of the normal developmental processes mainly during the fetal stage and less during postnatal life, along with the neurodevelopmental disorders resulting from any disturbance of these processes.

Key words: brain development, neurodevelopmental disorders

Βιβλιογραφία

1. Saitsu H, Yamada S, Uwabe C, Ishibashi M, Shiota K. Development of the posterior neural tube in human embryos. *Anat Embryol (Berl)*. 2004 Dec;209(2):107-17. Epub 2004 Oct 14
2. O'Rahilly R, Muller F. The two sites of fusion of the neural folds and the two neuropores in the human embryo. *Teratology*. 2002 Apr;65(4):162-70.
3. Golden JA, Chernoff GF. Multiple sites of anterior neural tube closure in humans: evidence from anterior neural tube defects (anencephaly). *Pediatrics*. 1995 Apr;95(4):506-10.
4. Nakatsu T, Uwabe C, Shiota K. Neural tube closure in humans initiates at multiple sites: evidence from human embryos and implications for the pathogenesis of neural tube defects. *Anat Embryol (Berl)*. 2000 Jun;201(6):455-66.
5. Lemaire P, Kodjabachian L. The vertebrate organizer: structure and molecules. *Trends Genet*. 1996 Dec;12(12):525-31.
6. Rubenstein JL, Shimamura K, Martinez S, Puelles L. Regionalization of the prosencephalic neural plate. *Annu Rev Neurosci*. 1998;21:445-77.
7. Tam PP, Behringer RR. Mouse gastrulation: the formation of a mammalian body plan. *Mech Dev*. 1997 Nov;68(1-2):3-25. Review..
8. Cecchi C, Mallamaci A, Boncinelli E. Otx and Emx homeobox genes in brain development. *Int J Dev Biol*. 2000;44(6):663-8.
9. Suzuki K. Neuropathology of developmental abnormali-

- ties.
Brain Dev. 2006 Sep 21; [Epub ahead of print].
10. Muenke M, Beachy PA. Holoprosencephaly. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, editors. The metabolic and molecular bases of inherited disease. New York: McGraw-Hill; 2002. p.6203-30.
 11. Nissenkorn A, Michelson M, Ben-Zeev B, Lerman-Sagie T. Inborn errors of metabolism: a cause of abnormal brain development. Neurology. 2001 May 22;56(10):1265-72.
 12. Polizzi A, Pavone P, Iannetti P, Manfre L, Ruggieri M. Septo-optic dysplasia complex: a heterogeneous malformation syndrome. Pediatr Neurol. 2006 Jan;34(1):66-71.
 13. Caviness VS Jr, Takahashi T, Nowakowski RS. Numbers, time and neocortical neurogenesis: a general developmental and evolutionary model. Trends Neurosci. 1995 Sep;18(9):379-83.
 14. Barkovich AJ, Kuzniecky RI, Jackson GD, Guerrini R, Dobyns WB. A developmental and genetic classification for malformations of cortical development. Neurology. 2005 Dec 27;65(12):1873-87. Epub 2005 Sep 28.
 15. Mochida GH, Walsh CA. Molecular genetics of human microcephaly. Curr Opin Neurol. 2001 Apr;14(2):151-6.
 16. Francis F, Meyer G, Fallet-Bianco C, Moreno S, Kappeler C, Socorro AC, Tuy FP, Beldjord C, Chelly J. Human disorders of cortical development: from past to present. Eur J Neurosci. 2006 Feb;23(4):877-93.
 17. Lindenbaum Y, Dickson D, Rosenbaum P, Kraemer K, Robbins I, Rapin I. Xeroderma pigmentosum/cockayne syndrome complex: first neuropathological study and review of eight other cases. Eur J Paediatr Neurol. 2001;5(6):225-42.
 18. Ferrer I, Armstrong J. Microcephaly. In: Golden J, Harding BN, editors. Pathology and genetics. Developmental neuropathology. Basel: ISN Neuropath Press; 2004. p.26-31
 19. Bailey A, Luthert P, Bolton P, LeCouteur A, Rutter M, Hardy B. Autism and megalencephaly. Lancet 1993;341:1225-6
 20. Kanold PO. Transient microcircuits formed by subplate neurons and their role in functional development of thalamocortical connections. Neuroreport. 2004 Oct 5;15(14):2149-53. Review.
 21. de Graaf-Peters VB, Hadders-Algra M. Ontogeny of the human central nervous system: what is happening when? Early Hum Dev. 2006 Apr;82(4):257-66. Epub 2005 Dec 19.
 22. Kostovic I, Judas M. Prolonged coexistence of transient and permanent circuitry elements in the developing cerebral cortex of fetuses and preterm infants. Dev Med Child Neurol. 2006 May;48(5):388-93.
 23. Dorovini-Zis K, Dolman CL. Gestational development of brain. Arch Pathol Lab Med 1977;101:192-5
 24. Mochida GH, Walsh CA. Genetic basis of developmental malformations of the cerebral cortex. Arch Neurol 2004;61:637-40
 25. Barkovich AJ, Kuzniecky RI, Jackson GD, Guerrini R, Dobyns WB. A developmental and genetic classification for malformations of cortical development. Neurology 2005;65:1873-87
 26. Kato M, Dobyns WB. Lissencephaly and the molecular basis of neuronal migration. Human Molecular Genetics 2003;12:R89-96
 27. Golden J. Lissencephaly, type I. In: Golden J, Harding BN, editors. Pathology and genetics. Developmental neuropathology. Basel: ISN Neuropath Press; 2004. p.34-41
 28. De Rijk-van Andel JF, Arts WF, de Weerd AW. EEG and evoked potentials in a series of 21 patients with lissencephaly type I. Neuropediatrics 1992;23: 4-9
 29. Grewal PK, Hewitt JE. Glycosylation defects: a new mechanism for muscular dystrophy? Hum Mol Genet 2003;12:R259-64
 30. Takada K, Nakamura H, Takashima S. Cortical dysplasia in Fukuyama congenital muscular dystrophy (FCMD: a Golgi and angioarchitectonic analysis. Acta Neuropathol 1988;76:170-8
 31. Haltia m, Leivo I, Somer H, Pihko h, Paetau A, Kivela T, et al. Muscle-eye-brain disease: a neuropathological study. Ann Neurol 1997;41:173-80
 32. Williams RS, Swisher CN, Jennings M, Ambler M, Caviness Vs. Cerebro-ocular dysgenesis (Walker-Warburg syndrome): neuropathologic and etiologic analysis. Neurology 1984;34:1531-41
 33. Guerrini R, Barkovich J, Sztriha L, Dobyns WB. Bilateral frontal polymicrogyria. A newly recognized brain malformation syndrome. Neurology 2000;54:909-913
 34. Eriksson SH, Thom M, Heffernan J, Lin WR, Harding BN, Squier MV, Sisodiya SM. Persistent reelin-expressing Cajal-Retzius cells in polymicrogyria. Brain. 2001 Jul;124(Pt 7):1350-61.
 35. Gleeson JG, Walsh CA. Neuronal migration disorders: from genetic diseases to developmental mechanisms. Trends Neurosci. 2000 Aug;23(8):352-9.
 36. Palmieri A, Najm I, Avanzini G, Babb T, Guerrini R, Foldvary-Schaefer N, Jackson G, Luders HO, Prayson R, Spreafico R, Vinters HV. Terminology and classification of the cortical dysplasias. Neurology. 2004 Mar 23;62(6 Suppl 3):S2-8.
 37. Piontek J, Chen CC, Kempf M, Brandt R. Neurotrophins differentially regulate the survival and morphological complexity of human CNS model neurons. J Neurochem. 1999 Jul;73(1):139-46.
 38. Vicario-Abejon C, Collin C, McKay RD, Segal M. Neu-

- rotrophins induce formation of functional excitatory and inhibitory synapses between cultured hippocampal neurons. *J Neurosci*. 1998 Sep 15;18(18):7256-71
39. Gottschalk W, Pozzo-Miller LD, Figueroa A, Lu B. Presynaptic modulation of synaptic transmission and plasticity by brain-derived neurotrophic factor in the developing hippocampus. *J Neurosci*. 1998 Sep 1;18(17):6830-9.
 40. McQuillen PS, Sheldon RA, Shatz CJ, Ferriero DM. Selective vulnerability of subplate neurons after early neonatal hypoxia-ischemia. *J Neurosci*. 2003 Apr 15;23(8):3308-15.
 41. Volpe JJ. Subplate neurons--missing link in brain injury of the premature infant? *Pediatrics*. 1996 Jan;97(1):112-3.
 42. McQuillen PS, Ferriero DM. Perinatal subplate neuron injury: implications for cortical development and plasticity. *Brain Pathol*. 2005 Jul;15(3):250-60
 43. Gopnic, A., Meltzoff, A., Kuhl, P. (1999). *The Scientist in the Crib: What Early Learning Tells Us About the Mind*, New York, NY: HarperCollins Publishers.
 44. Masliah E, Crews L, Hansen L. Synaptic remodeling during aging and in Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*. 2006;9(3 Suppl):91-9.
 45. Wisniewski KE. Down syndrome children often have brain with maturation delay, retardation of growth, and cortical dysgenesis. *Am J Med Genet Suppl*. 1990;7:274-81
 46. Becker LE, Armstrong DL, Chan F. Dendritic atrophy in children with Down's syndrome. *Ann Neurol*. 1986 Oct;20(4):520-6.
 47. Irwin SA, Galvez R, Greenough WT. Dendritic spine structural anomalies in fragile-X mental retardation syndrome. *Cereb Cortex*. 2000 Oct;10(10):1038-44.
 48. Irwin SA, Patel B, Idupulapati M, Harris JB, Crisostomo RA, Larsen BP, Kooy F, Willems PJ, Cras P, Kozlowski PB, Swain RA, Weiler IJ, Greenough WT. Abnormal dendritic spine characteristics in the temporal and visual cortices of patients with fragile-X syndrome: a quantitative examination. *Am J Med Genet*. 2001 Jan 15;98(2):161-7.
 49. Bagni C, Greenough WT. From mRNP trafficking to spine dysmorphogenesis: the roots of fragile X syndrome. *Nat Rev Neurosci*. 2005 May;6(5):376-87.
 50. Reiss AL, Freund L, Tseng JE, Joshi PK. Neuroanatomy in fragile X females: the posterior fossa. *Am J Hum Genet*. 1991 Aug;49(2):279-88.
 51. Greco CM, Berman RF, Martin RM, Tassone F, Schwartz PH, Chang A, Trapp BD, Iwahashi C, Brunberg J, Grigsby J, Hessler D, Becker EJ, Papazian J, Leehey MA, Hagerman RJ, Hagerman PJ. Neuropathology of fragile X-associated tremor/ataxia syndrome (FX-TAS). *Brain*. 2006 Jan;129(Pt 1):243-55. Epub 2005 Dec 5.
 52. Armstrong DL. Rett syndrome. In: Golden J, Harding BN, editors. *Pathology and genetics. Developmental neuropathology*. Basel: ISN Neuropath Press; 2004. p.353-7
 53. Moldin SO, Rubenstein JL, Hyman SE. Can autism speak to neuroscience? *J Neurosci*. 2006 Jun 28;26(26):6893-6
 54. DiCicco-Bloom E, Lord C, Zwaigenbaum L, Courchesne E, Dager SR, Schmitz C, Schultz RT, Crawley J, Young LJ. The developmental neurobiology of autism spectrum disorder. *J Neurosci*. 2006 Jun 28;26(26):6897-906
 55. Herbert MR, Ziegler DA, Makris N, Filipek PA, Kemper TL, Normandin JJ, Sanders HA, Kennedy DN, Caviness VS Jr. Localization of white matter volume increase in autism and developmental language disorder. *Ann Neurol*. 2004 Apr;55(4):530-40.
 56. Palmen SJ, van Engeland H, Hof PR, Schmitz C. Neuropathological findings in autism. *Brain*. 2004 Dec;127(Pt 12):2572-83.
 57. Bauman ML, Kemper TL. Neuroanatomic observations of the brain in autism: a review and future directions. *Int J Dev Neurosci*. 2005 Apr-May;23(2-3):183-7.
 58. Pickett J, London E. The neuropathology of autism: a review. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2005 Nov;64(11):925-35.
 59. Drubach, D. (2000). *The Brain Explained*, Upper Saddle River, NJ: Prentice-Hall, Inc.
 60. Kandel, E.R., Schwartz, J.H., and Jessell, T.M. (2001). *Principles of Neural Science*. (4th ed.), New York: McGraw-Hill.
 61. Kolb, B. (Winter 2000). Experience and the developing brain. *Education Canada*, 39(4), 24-26.
 62. Neville, H.J. and Bavelier, D. (2000). Specificity and plasticity in neurocognitive development in humans. In Gazzaniga, M.S. (Ed). *The New Cognitive Neurosciences*. (2nd ed.), Cambridge, MA: The MIT Press, pp. 83-99.
 63. Sousa, D.A. (2001). *How the Brain Learns* (2nd ed.), Thousand Oaks, CA: Corwin Press, Inc.
 64. Edelman GM. Cell-adhesion molecules: a molecular basis for animal form. *Sci Am*. 1984 Apr;250(4):118-29.
 65. Cotman CW, Hailer NP, Pfister KK, Soltesz I, Schachner M. Cell adhesion molecules in neural plasticity and pathology: similar mechanisms, distinct organizations? *Prog Neurobiol*. 1998 Aug;55(6):659-69.
 66. Carlson M, Earls F. Psychological and neuroendocrinological sequelae of early social deprivation in institutionalized children in Romania. *Ann N Y Acad Sci*. 1997 Jan 15;807:419-28.
 67. Sherry DF, Jacobs LF, Gaulin SJ. Spatial memory and

- adaptive specialization of the hippocampus. *Trends Neurosci.* 1992 Aug;15(8):298-303.
68. Rice D, Barone S. Critical periods of vulnerability for the developing nervous system: evidence for humans and animal models. *Environ Health Pers* 2000;108(3):511-533
69. Galaburda AM, Sherman GF, Rosen GD, Aboitiz F, Geshwind N Developmental dyslexia: four consecutive patients with cortical anomalies. *Ann Neurol* 1985;18:222-233
70. Siegel GJ. In: Basic neurochemistry. Molecular, cellular and medical aspects. Agranoff BW, Albers RW and Malinoff PB, eds, 4th edition. Raven Press Ltd, New York, 1989, p479-540
71. Thoenen H, Edgar D. Neurotrophic factors. *Science.* 1985 Jul 19;229(4710):238-42
72. Clarke PG, Posada A, Primi MP, Castagne V. Neuronal death in the central nervous system during development. *Biomed Pharmacother.* 1998;52(9):356-62.
73. Weller M, Schulz JB, Wullner U, Loschmann PA, Klockgether T, Dichgans J. Developmental and genetic regulation of programmed neuronal death. *J Neural Transm Suppl.* 1997;50:115-23.
74. Moore BD 3rd, Slopis JM, Jackson EF, De Winter AE, Leeds NE. Brain volume in children with neurofibromatosis type 1: relation to neuropsychological status. *Neurology.* 2000 Feb 22;54(4):914-20.
75. Yakovlev PI, Lecours AR. The myelogenetic cycles of regional maturation of the brain. In: Minkowski A, ed. Regional development of the brain in early life. Oxford, Blakwell, 1967:3-70
76. Brody BA, Kinney HC, Kloman AS, Gilles FH. Sequence of central nervous system myelination in human infancy. I. An autopsy study of myelination. *J Neuropathol Exp Neurol.* 1987 May;46(3):283-301.
77. Kinney HC, Brody BA, Kloman AS, Gilles FH. Sequence of central nervous system myelination in human infancy. II. Patterns of myelination in autopsied infants. *J Neuropathol Exp Neurol.* 1988 May;47(3):217-34.
78. Slavin AJ, Johns TG, Orian JM, Bernard CC. Regulation of myelin oligodendrocyte glycoprotein in different species throughout development. *Dev Neurosci.* 1997;19(1):69-78.
79. Roncagliolo M, Garrido M, Walter T, Peirano P, Lozoff B. Evidence of altered central nervous system development in infants with iron deficiency anemia at 6 mo: delayed maturation of auditory brainstem responses. *Am J Clin Nutr.* 1998 Sep;68(3):683-90.