CÉREBRO

Imagiologia do cérebro em crescimento

Tomáš Paus, MD, PhD

Universityof Toronto, Canadá

Março 2011

Introdução

Quando seu cérebro para de crescer? Uma resposta simples: nunca.

É claro que o crescimento mais espetacular acontece no útero. Ao longo de um curto período de nove meses, a célula “mãe” inicial produz mais de 100 bilhões de células nervosas e um cérebro que pesa cerca de 400 gramas quando a criança nasce. À medida que a criança aprende a andar e a falar, seu cérebro continua a crescer para alcançar 1.200 gramas aos quatro anos de idade, isto é, apenas 200 gramas a menos que o cérebro de um adulto. Mais ele não para aí.

Seu crescimento continua ao longo dos 10 a 15 anos seguintes, até a criança tornar-se um adulto jovem: agora, o crescimento atinge diferentes compartimentos do cérebro de forma ligeiramente diferente. Por exemplo, a espessura das diversas regiões do córtex cerebral se modifica em ritmos diferentes entre os 15 e 18 anos, as áreas importantes para o raciocínio, o planejamento e a comunicação social amadurecendo por último. A substância branca, que contém as vias que interligam as diferentes áreas do cérebro, também continua amadurecendo ao longo desse período. Nos meninos, o volume de substância branca aumenta rapidamente durante a adolescência, talvez sob a influência dos níveis crescentes de testosterona, o hormônio sexual.

Nas meninas, as mudanças na substância branca parecem mais sutis e podem ser o reflexo de um processo chamado mielinização, no qual os axônios ganham camadas adicionais de uma substância gordurosa chamada mielina que lhes permite conduzir mais rapidamente os impulsos nervosos.

O que acontece depois? O cérebro de um adulto para de crescer? Na verdade, não.

Parece que a experiência continua moldando nossos cérebros até depois dos vinte anos. Por exemplo, se tentarmos aprender a fazer malabarismo com três bolas e praticarmos todos os dias durante dois meses, as partes de nosso córtex cerebral que acompanham o movimento das bolas acabam crescendo. Embora não saibamos quais células estão crescendo, é provável que toda a atividade adicional que acontece nessa área, especializada para acompanhar os movimentos dos estímulos visuais, provoca uma cascata de eventos levando a modificações estruturais nessa mesma área. Contudo, o efeito não é permanente – quando paramos de fazer malabarismos, essas modificações desaparecem em dois meses.

Finalmente, o que acontece quando o cérebro “envelhece”? Ele cresce ou encolhe?

Parece que depende da área cerebral observada e de quem é o cérebro que estamos olhando. Por exemplo, é possível que os músicos profissionais mais velhos que tocam em uma orquestra ganham e, com certeza, não perdem, substância cinzenta na área cortical constantemente implicada durante o seu trabalho de leitura de partituras. Essa observação sugere que a estrutura do cérebro permanece plástica e sensível à experiência, mesmo mais tarde na vida.

Como sabemos de tudo isso? Em grande parte, todos os conhecimentos acima mencionados foram adquiridos graças à imagiologia por ressonância magnética (IRM) que permite visualizar o cérebro vivo de pessoas em boas condições de saúde, da primeira infância à idade adulta, passando pela infância e a adolescência. A IRM é uma técnica poderosa e não invasiva que permite obter imagens tridimensionais detalhadas do cérebro em menos de 15 minutos. Essas imagens são depois analisadas utilizando diversos algoritmos computacionais que quantificam automaticamente e com precisão muitas características diferentes, tais como a espessura do córtex cerebral, o volume das substâncias cinzenta e branca ou as propriedades das principais vias da substância branca. A disponibilidade generalizada de escâneres de ressonância magnética (RM) e a relativa facilidade em obter imagens estruturais do cérebro fazem da IRM uma ferramenta ideal para estudos em grande escala do desenvolvimento do cérebro e dos diversos fatores que podem influenciá-lo, em função dos genes e do ambiente individuais. A disciplina

©2011-2025 ABILIO | CÉREBRO

emergente da “neurociência das populações” alimenta as pesquisas em laboratório nessa área. As medições do cérebro humano ao nível de uma população nos permite estudar a complexidade da existência e das circunstâncias humanas, sejam elas psicológicas (por exemplo, o estresse vivenciado no início da vida) ou biológicas (por exemplo, a alimentação) nas quais crescemos.[1] Agora, irei descrever mais detalhadamente os princípios básicos da IRM, o uso de ferramentas computacionais para quantificar o crescimento do cérebro e algumas questões conceituais relacionadas à interpretação dos resultados obtidos com essas técnicas.

IRM: Princípios básicos

Para visualizar a estrutura do cérebro, as sequências de aquisição mais utilizadas são as imagens ponderadas em T1 e T2, as imagens de tensor de difusão (DTI) e as imagens por transferência de magnetização (MTI). As imagens ponderadas em T1 e T2 são tipicamente utilizadas para quantificar o volume global e local das substâncias cinzenta e branca, e para avaliar a espessura ou outras propriedades morfológicas do córtex como suas circunvoluções. Utilizando DTI e MTI, é possível avaliar diferentes propriedades da substância branca, global e localmente. As diversas características da estrutura do cérebro que se pode extrair desses quatro tipos de imagens são descritas abaixo. Além dessas sequências de aquisição, existem outras, menos comuns, porém muito mais informativas: a relaxometria T1 e T2 (isto é, a medição dos tempos reais de relaxação) [2] e a espectroscopia por ressonância magnética (ERM).[2]

Para visualizar o funcionamento do cérebro, o parâmetro mais utilizado na medição por ressonância magnética é o sinal dependente do nível de oxigenação sanguínea (blood oxygenation-level dependent signal – BOLD). O sinal BOLD reflete a proporção de sangue oxigenado e desoxigenado em uma determinada área do cérebro em um dado momento. A forte correlação que existe entre o fluxo sanguíneo e o nível de atividade sináptico em uma área do cérebro explica por que o sinal BOLD representa uma boa medida, embora indireta, do “funcionamento” do cérebro.[3] Na maioria dos estudos por IRM funcional (IRMf), mede-se as alterações do sinal BOLD em resposta a diversos estímulos sensoriais, motores ou cognitivos. Em consequência, é possível examinar as áreas do cérebro suscetíveis de responder a esses estímulos utilizando um paradigma dado.

IRM estrutural: Medindo o crescimento do cérebro

Como mencionado acima, as diferentes sequências de aquisição captam diversas propriedades das substâncias cinzenta e branca que, por sua vez, fornecem uma riqueza de informações, as

©2011-2025 ABILIO | CÉREBRO

quais podem ser extraídas das imagens através de uma variedade cada vez maior de algoritmos computacionais. A seguir, apresento uma visão geral das técnicas mais utilizadas em estudos desenvolvimentais:

A análise computacional das imagens RM estruturais de alta definição do cérebro (tipicamente imagens ponderadas em T1 e T2) é utilizada para extrair dois tipos de medições de forma totalmente automática: (1) as características na escala do voxel ou do vertex (por exemplo, os mapas de “densidade” das substâncias cinzenta e branca, a espessura e as circunvoluções do córtex) derivadas para cada orientação tridimensional X, Y e Z; e (2) as medições volumétricas (volumes de substância cinzenta ou branca em áreas específicas do cérebro, ou a superfície de estruturas cerebrais específicas, etc.).

Os mapas de densidade são gerados por: (1) o registro das imagens ponderadas em T1 com um cérebro modelo (por exemplo, a média dos 305 cérebros do atlas do Instituto Neurológico de Montréal - INM);[4] (2) a classificação dos tecidos cerebrais em substância cinzenta (SC), substância branca (SB) e líquido cefalorraquidiano (LCR); e (3) o suavizamento das imagens binárias em 3D (isto é, SC, SB e LCR) para gerar mapas em 3D da densidade das SC/SB. Esses mapas são então utilizados em análises voxels a voxel das diferenças de densidade da SC ou da SB relativas à idade ou ao grupo.[5]

Por exemplo, é possível medir a espessura do córtex utilizando o programa *FreeSurfer*; trata-se de um conjunto de ferramentas automatizadas que reconstroem a superfície do córtex cerebral.[6] A espessura local do córtex é medida com base na diferença entre duas posições localizadas no mesmo plano vertical na superfície pial e nas superfícies da SC e da SB. É possível obter estimativas locais das circunvoluções corticais medindo, para cada ponto x da superfície do córtex, a área contida em uma pequena esfera centrada no ponto x.[7]

É também possível avaliar o volume dos tecidos cerebrais (substância cinzenta ou branca) ajustando as imagens a um cérebro modelo no qual um especialista definiu e traçou os lóbulos. Pode-se então contar o número voxels de substância cinzenta e de substância branca pertencendo a uma determinada área anatômica, por exemplo, o lóbulo frontal.[8,9] Muitas vezes, algoritmos mais sofisticados são elaborados para segmentar pequenas estruturas com limites mal definidos, tais como o hipocampo e a amígdala.[10]

Além dos mapas de densidade e das medições volumétricas das estruturas de substância branca como o corpo caloso, duas outras técnicas são empregadas para avaliar as propriedades

estruturais da substância branca: a imagiologia de tensor de difusão (ITD) e a imagiologia com transferência de magnetização (TM). Utilizando a imagiologia de tensor de difusão, consegue-se estimar as diferenças locais na magnitude e na direcionalidade (anisotropia fracionada) da difusão de água no espaço extracelular em torno dos axônios. Suspeita-se que a anisotropia fracionada muda em função das propriedades estruturais da substância branca, como a mielinização e a organização das fibras de um determinado trato de substância branca.[11,12]

A razão de transferência de magnetização (RTM) constitui outra medição utilizada para avaliar as propriedades da substância branca; ela fornece informações sobre o conteúdo e a estrutura macromolecular do tecido.[13] Uma vez que as macromoléculas de mielina são a fonte principal do sinal de TM na substância branca,[14,15] é possível utilizar a RTM como índice de mielinização. Entretanto, convém lembrar que a mielina não é provavelmente o único fator que influi na RTM.[11]

As técnicas apresentadas acima fornecem um mundo de informações a respeito das propriedades estruturais do cérebro humano. Os autores dos trabalhos descritos nas revisões da literatura de Durston[16] e de Giedd[17] utilizaram algumas dessas abordagens para mapear o desenvolvimento do cérebro da infância à adolescência.

Interpretação das imagens do cérebro

Certo número de quadros conceituais foram propostos para interpretar alguns dos resultados acima mencionados em relação à neurobiologia subjacente. Infelizmente, fica muito difícil verificar a validade de algumas dessas proposições devido à natureza indireta das medições disponíveis.

Substância cinzenta cortical e poda sináptica

É verdade que as estimativas do volume de SC feitas por RM e da espessura do córtex parecem diminuir ao longo da adolescência. Esse fato foi muitas vezes interpretado como indicação de uma “poda sináptica”, um processo pelo qual as sinapses “redundantes” produzidas em excesso nos primeiros anos de vida, são eliminadas.[18] As primeiras evidências de uma poda sináptica acelerada ao longo do desenvolvimento pós-natal vieram dos estudos post-mortem realizados por Huttenlocher, que descreveu uma diminuição do número de espículas dendríticas no córtex cerebral humano ao longo da infância e da adolescência.[19,20] Porém, esses estudos eram limitados devido ao baixo número de espécimes disponíveis nas diversas etapas do desenvolvimento humano. Os estudos realizados por Rakic e seus colegas em primatas não humanos forneceram evidências mais conclusivas da eliminação sináptica durante a adolescência.[21,22] Utilizando

©2011-2025 ABILIO | CÉREBRO

microscopia eletrônica, esses autores observaram uma redução espetacular (cerca de 45%) do número de sinapses no córtex visual de macacos durante a puberdade, seja ele expresso em número de sinapses por neurônio ou por milímetro cúbico de neuropila (fibras nervosas não mielinizadas). Mas é pouco provável que essa redução da densidade sináptica se traduza por uma redução do volume cortical. Bourgeois e Rakic[21] observaram que "mudanças na densidade das sinapses afetam muito pouco o volume ou a superfície do córtex uma vez que o volume total dos botões sinápticos … é somente uma pequena fração do volume cortical" e eles concluíram que "… uma queda no número de sinapses ao longo da puberdade deve ter um efeito relativamente fraco sobre o volume global do córtex".[21]

Se o número de sinapses em si não for suscetível de alterar o volume / a espessura cortical, então, quais seriam os outros elementos celulares que poderiam afetá-los? Como discutido em detalhes em outra publicação,[23] as variações da substância cinzenta (cortical) relativas à idade, observadas in *vivo* por IRM, poderiam estar ligadas às variações na neuropila (60 % do córtex dos ratos), que consistem em processos axonais e dendríticos. É também concebível que a "perda" aparente de substância cinzenta reflita um aumento do grau de mielinização dos axônios intracorticais ligado à idade. Quanto maior o número de fibras mielinizadas no córtex, menos "cinza" esse córtex aparecerá em imagens ponderadas em T1 regulares. Esse efeito de "volume parcial" pode resultar em uma perda aparente de substância cinzenta cortical.

Substância branca e mielinização

Considerando o aumento do grau de mielinização ao longo das duas primeiras décadas da vida humana, muito bem documentada por análises histológicas,[24] talvez não seja tão surpreendente que toda alteração de volume ou de "densidade" da substância branca revelado por análises computacionais das imagens ponderadas em T1 seja atribuído a modificações da mielinização. Mais uma vez, as hipóteses baseadas em conhecimentos prévios estão influenciando a interpretação de dados novos. Muitas vezes, os autores de artigos relatando alterações na mielinização ligadas à idade simplesmente mediram volumes de substância branca. Porém, mostramos um exemplo claro da dissociação que existe entre as mudanças de volume da substância branca ligadas à idade observadas na adolescência e as alterações na razão de transferência de magnetização (RTM), um índice indireto da quantidade de mielina na substância branca.[25] Embora o volume de substância branca aumente com a idade nos meninos ao longo da adolescência, os valores do RTM diminuem, indicando assim uma redução da quantidade de mielina por unidade de volume.[25] Se não forem os aumentos da mielina, o que poderia levar a um

aumento do volume da substância branca, observado nos meninos ao longo da adolescência? Uma tentativa de resposta pode ser que isso se deve a modificações do calibre dos axônios. Quanto maior seu calibre, menos axônios cabem na mesma unidade de volume na imagem, o que resulta em uma redução relativa do índice de mielinização.[26] Ainda que sejam necessários mais estudos para confirmar essa observação inicial, isso serve para nos lembrar de que a maioria das sequências de RM a partir das quais se tira inferências não são específicas o bastante para interpretar os resultados de RM como se refletissem um único processo neurobiológico (por exemplo, a mielinização).

Imagens do cérebro e causalidade

A utilização da neuroimagiologia estrutural e funcional representa uma ferramenta poderosa para o estudo da maturação do cérebro e do desenvolvimento cognitivo ao longo da adolescência. Além de guardar em mente os muitos desafios específicos associados à interpretação dos resultados estruturais e funcionais discutidos no item anterior, é preciso tomar cuidado quanto ao significado geral das “imagens do cérebro”. Em particular, não se deve confundir uma manifestação com uma causa.

O fato de observar uma diferença entre crianças e adolescentes no tamanho (ou na ativação) de uma estrutura específica simplesmente aponta para um possível mecanismo neuronal mediador do efeito da idade sobre um determinado comportamento; esse mecanismo não constitui a causa desse comportamento. Por exemplo, a maior ativação do striatum ventral observada em adolescentes durante uma tarefa envolvendo recompensa, quando comparada com adultos, não deve ser interpretada como a causa do comportamento dos adolescentes, mais focado na recompensa; ela indica simplesmente possíveis diferenças ligadas à idade na probabilidade de engajar essa estrutura durante essa tarefa específica. Nesse sentido, as avaliações baseadas em neuroimagiologia devem ser tratadas da mesma forma e no mesmo nível que qualquer outro fenótipo quantitativo descrevendo características fisiológicas, endócrinas, emocionais ou cognitivas de um indivíduo. Para pesquisar as causas de um determinado comportamento e sua maior ou menor probabilidade ao longo da adolescência, temos de focar nossa atenção sobre o ambiente e os genes desse indivíduo.

Papel dos genes e do ambiente na formação do cérebro

Está claro que os genes e a experiência exercem uma influência sobre muitas características estruturais do cérebro humano. Em uma edição especial dedicada à “imagiologia genômica”,

©2011-2025 ABILIO | CÉREBRO

publicada por *Human Brain Mapping*,[27] diversos artigos mencionam uma forte hereditariedade de volumes locais da substância cinzenta avaliados em estudos realizados com gêmeos adultos, crianças e adolescentes. Vários relatórios anteriores já tinham relatado diferenças em um único gene entre pessoas (adultos) com diferentes variações alélicas na morfologia do cérebro.[28,29]

Muitas vezes, as descobertas de influências genéticas sobre a morfologia do cérebro são vistas como a consequência de um efeito direto dos genes sobre a estrutura cerebral, talvez já ocorrendo no útero. Porém, é também possível e de fato, muito provável, que esses efeitos sejam mediados pelos diferentes níveis de envolvimento funcional de determinados circuitos neuronais em pessoas com genes e experiências diferentes. Vários estudos confirmaram que o envolvimento (funcional) repetitivo de um determinado circuito neuronal leva a modificações de suas propriedades estruturais, fato que pode ser detectado *in vivo* com RM (por exemplo, em músicos,[30,31] motoristas de táxis de Londres;[32] sujeitos bilíngues;[33] malabaristas sem experiência inicial[34]). Embora não seja possível determinar a direcionalidade dessas relações função-estrutura na maioria dos estudos atuais (exceto no caso do estudo sobre malabaristas), a literatura experimental animal existente confirma a possibilidade de que a experiência tenha um impacto sobre a estrutura do cérebro.[35]

No final, há um conjunto de evidências cada vez maior que questiona uma concepção simples, determinista, dizendo que os genes exercem uma influência direta sobre o cérebro e, por conseguinte, sobre o comportamento do indivíduo. Como indicado por vários estudos sobre os efeitos da experiência sobre a estrutura do cérebro, medições anatômicas feitas por IRM poderiam muito bem refletir um efeito cumulativo da experiência diferencial (comportamental) e não o contrário. Isso nos leva diretamente à questão do determinismo biológico. Muitas vezes, enxergamos as modificações desenvolvimentais na estrutura do cérebro como pré-condições (biológicas) para uma capacidade cognitiva específica. Por exemplo, a lógica comum presume que o controle executivo/cognitivo do comportamento aparece totalmente somente depois que o córtex pré-frontal tenha alcançado a maturidade estrutural de um adulto. Porém, considerando o papel da experiência na formação do cérebro, é também possível que fortes exigências sobre o controle cognitivo como, por exemplo, no caso de jovens adolescentes forçados a assumir papéis de adultos devido às circunstâncias familiares, possam facilitar a maturação estrutural do córtex pré-frontal. Caso seja confirmado, esse cenário nos afastará de uma visão passiva do desenvolvimento do cérebro para um ponto de vista que enfatiza o papel ativo da pessoa e de seu ambiente na modulação dos processos desenvolvimentais “biológicos” (por exemplo, hormonais).

©2011-2025 ABILIO | CÉREBRO

Referências

1. Paus T. A primer for brain imaging: a tool for evidence-based studies of nutrition? *Nutrition Reviews* 68 Suppl 1:S29-37, 2010.
2. Hope PL, Moorcraft J. Magnetic resonance spectroscopy. *Clin Perinatol.* 1991 Sep;18(3):535-48.
3. Logothetis NK, Pauls J, Augath M, Trinath T, Oeltermann A. Neurophysiological investigation of the basis of the fMRI signal. *Nature* 412:150-157, 2001.
4. Evans AC and D. L. Collins and S. R. Mills and E. D. Brown and R. L. Kelly and T. M. Peters, "3D statistical neuroanatomical models from 305 MRI volumes," Proc. IEEE-Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference, 1813-1817, 1993.
5. Ashburner J, Friston KJ. Voxel-based morphometry – the methods. *Neuroimage*. 2000 Jun;11(6 Pt 1):805-21. Review.
6. Fischl B, Dale AM. Measuring the thickness of the human cerebral cortex from magnetic resonance images. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2000 Sep 26;97(20):11050-5.
7. Toro R, Perron M, Pike B, Richer L, Veillette S, Pausova Z, Paus T. Brain size and folding of the human cerebral cortex. *Cereb Cortex.* 2008 Oct;18(10):2352-7.
8. Collins DL, Neelin P, Peters TM, Evans AC. Automatic 3D intersubject registration of MR volumetric data in standardized Talairach space. *J Comput Assist Tomogr.* 18:192-205, 1994.
9. Collins DL, C. J. Holmes, T. M. Peters, and A. C. Evans. Automatic 3D model-based neuroanatomical segmentation. *Human Brain Mapping*, 3: 190-208, 1995.
10. Chupin M et al. Fully Automatic Segmentation of the Hippocampus and the Amygdala from MRI Using Hybrid Prior Knowledge. *MICCAI* 4791: 875-882, 2007.
11. Laule C, Vavasour IM, Kolind SH, Li DK, Traboulsee TL, Moore GR, MacKay AL. (2007) Magnetic resonance imaging of myelin. *Neurotherapeutics*. 4:460-84.
12. Mädler B, Drabycz SA, Kolind SH, Whittall KP, Mackay AL. Is diffusion anisotropy an accurate monitor of myelination? Correlation of multicomponent T(2) relaxation and diffusion tensor anisotropy in human brain. *Magn Reson Imaging.* 2008 Jun 3. [Epub ahead of print].
13. McGowan JC (1999) The physical basis of magnetization transfer imaging. *Neurology* 53(5 Suppl 3): S3-S7.
14. Kucharczyk W, Macdonald PM, Stanisz GJ, Henkelman RM. (1994) Relaxivity and magnetization transfer of white matter lipids at MR imaging: importance of cerebrosides and pH. *Radiology*. 192:521-9.
15. Schmierer K, Scaravilli F, Altmann DR, Barker GJ, Miller DH (2004) Magnetization Transfer Ratio and Myelin in Postmortem Multiple Sclerosis. *Brain. Ann Neurol* 56: 407-415.
16. Durston S. Interactions between brain maturation and experience in driving behavioural development. In: Tremblay RE, Barr RG, Peters RDeV, Boivin M, eds. *Encyclopedia on Early Childhood Development* [online]. Montreal, Quebec: Centre of Excellence for Early Childhood Development; 2010:1-6. Available at: http://www.child-encyclopedia.com/documents/DurstonANGxp.pdf. Accessed on March 18, 2011.
17. Giedd N. Adolescent brain maturation. In: Tremblay RE, Barr RG, Peters RDeV, Boivin M, eds. *Encyclopedia on Early Childhood Development* [online]. Montreal, Quebec: Centre of Excellence for Early Childhood Development; 2010:1-5. Available at: http://www.child-encyclopedia.com/documents/GieddANGxp.pdf. Accessed March 18, 2011.
18. Purves D, White LE, Riddle DR. Is neural development Darwinian? *Trends Neurosci.* 19:460-4, 1996.
19. Huttenlocher PR. Synapse elimination and plasticity in developing human cerebral cortex. *Am J Ment Defic.* 88:488-96, 1984.

20. Huttenlocher PR, de Courten C. The development of synapses in striate cortex of man. *Hum Neurobiol.* 6:1-9, 1987.

21. Bourgeois JP, Rakic P. Changes in synaptic density in the primary visual cortex of the macaque monkey from fetal to adult stage. *Journal of Neuroscience* 13:2801-2820, 1993.

22. Rakic P, Bourgeois JP, Eckenhoff MF, Zecevic N, Goldman-Rakic PS. Concurrent overproduction of synapses in diverse regions of the primate cerebral cortex. *Science*. 232:232-5, 1986.

23. Paus T, Keshavan M, Giedd JN. Why do many psychiatric disorders emerge during adolescence? *Nature Reviews Neuroscience* 9:947-57, 2008.

24. Yakovlev PI, Lecours AR, The myelogenetic cycles of regional maturation of the brain. In: *Regional Development of the Brain in Early Life*, A. Minkowski, (Ed.), Blackwell Scientific, Oxford, pp. 3-70, 1967.

25. Perrin JS, Leonard G, Perron M, Pike GB, Pitiot A, Richer L, Veillette S, Pausova Z., Paus T. Growth of White Matter in the Adolescent Brain: Role of Testosterone and Androgen Receptor. *J Neurosci.* 2008 Sep 17;28(38):9519-24.

26. Paus T and Toro R. Could sex differences in white matter be explained by g ratio? *Frontiers in Neuroanatomy* 3:14, 2009.

27. Glahn DC, Paus T, Thompson PM. Imaging genomics: mapping the influence of genetics on brain structure and function. *Human Brain Mapping* 28:461-3, 2007.

28. Pezawas L, Verchinski BA, Mattay VS, Callicott JH, Kolachana BS, Straub RE, Egan MF, Meyer-Lindenberg A, Weinberger DR. The brain-derived neurotrophic factor val66met polymorphism and variation in human cortical morphology. *J Neurosci.* 2004 Nov 10;24(45):10099-102.

29. Pezawas L, Meyer-Lindenberg A, Drabant EM, Verchinski BA, Munoz KE, Kolachana BS, Egan MF, Mattay VS, Hariri AR, Weinberger DR. 5-HTTLPR polymorphism impacts human cingulate-amygdala interactions: a genetic susceptibility mechanism for depression. *Nat Neurosci.* 2005 Jun;8(6):828-34.

30. Gaser C, Schlaug G. Brain structures differ between musicians and non-musicians. *J Neurosci.* 2003 Oct 8;23(27):9240-5.

31. Sluming V, Barrick T, Howard M, Cezayirli E, Mayes A, Roberts N. Voxel-based morphometry reveals increased gray matter density in Broca's area in male symphony orchestra musicians. *Neuroimage.* 2002 Nov;17(3):1613-22.

32. Maguire EA, Gadian DG, Johnsrude IS, Good CD, Ashburner J, Frackowiak RS, Frith CD. Navigation-related structural change in the hippocampi of taxi drivers. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2000 Apr 11;97(8):4398-403.

33. Mechelli A, Crinion JT, Noppeney U, O'Doherty J, Ashburner J, Frackowiak RS, Price CJ. Neurolinguistics: structural plasticity in the bilingual brain. *Nature*. 2004 Oct 14;431(7010):757.

34. Draganski B, Gaser C, Busch V, Schuierer G, Bogdahn U, May A. Neuroplasticity: changes in grey matter induced by training. *Nature*. 427:311-2, 2004.

35. Sirevaag AM, Greenough WT. A multivariate statistical summary of synaptic plasticity measures in rats exposed to complex, social and individual environments. *Brain Res.* 1988 Feb 16;441(1-2):386-92.

©2011-2025 ABILIO | CÉREBRO