

## CERVEAU

---

# L'imagerie du cerveau au cours de sa croissance

**Tomáš Paus, M.D., Ph.D.**

University of Toronto, Canada

Juin 2011

### Introduction

Quand notre cerveau arrête-t-il de grandir? Pour répondre simplement : jamais.

Bien-sûr, la croissance la plus spectaculaire se passe dans l'utérus. Au cours de la courte période de neuf mois, la cellule « mère » initiale produit plus de 100 milliards de cellules nerveuses et un cerveau dont le poids est d'environ 400 grammes à la naissance de l'enfant. Au fur et à mesure que l'enfant apprend à marcher et à parler, son cerveau continue de croître pour atteindre 1200 grammes vers l'âge de quatre ans, ce qui ne représente qu'environ 200 grammes de moins que le cerveau d'un adulte. Mais il ne s'arrête pas là.

Sa croissance continue au cours des 10 à 15 années suivantes, jusqu'à ce que l'enfant devienne un jeune adulte : cette croissance affecte désormais différents compartiments du cerveau de façon légèrement différente. Par exemple, l'épaisseur des différentes régions du *cortex cérébral* change à des rythmes différents entre les âges de 15 et 18 ans, les zones importantes pour le raisonnement, la planification et la communication sociale se développant en dernier. La matière blanche contenant les voies qui relient les différentes zones du cerveau continue aussi de mûrir au cours de cette période. Chez les garçons, le volume de matière blanche augmente fortement pendant l'adolescence, peut-être sous l'influence des taux croissants de testostérone, une

hormone sexuelle. Chez les filles, les changements dans la matière blanche semblent plus discrets et pourraient refléter un processus appelé myélinisation, au cours duquel les axones se couvrent de couches supplémentaires d'une substance grasse appelée myéline qui leur permet de conduire les influx nerveux plus rapidement.

Que se passe-t-il ensuite? Le cerveau d'un adulte s'arrête-t-il de croître? Pas vraiment.

Il semble que l'expérience continue de façonner nos cerveaux même au début de la vingtaine. Par exemple, lorsqu'on essaie d'apprendre à jongler avec trois balles et qu'on pratique tous les jours pendant deux mois, les parties de notre cortex cérébral qui suivent les balles en mouvement grossissent. Nous ne savons pas quelles cellules se développent, mais il est probable que toute l'activité additionnelle qui a lieu dans cette zone spécialisée dans la poursuite des stimuli visuels provoque une cascade d'événements menant à des modifications structurelles dans cette zone. Toutefois, cela n'est pas permanent – lorsqu'on arrête de jongler, ces modifications disparaissent en deux mois.

Finalement, qu'en est-il du cerveau « vieillissant »? Croît-il ou rétrécit-il?

Cela semble dépendre de la zone cérébrale observée et de la personne à qui appartient le cerveau observé. Par exemple, les musiciens professionnels âgés qui jouent dans un orchestre acquièrent possiblement de la matière grise, ou du moins n'en perdent certainement pas, dans la *zone corticale* sollicitée à maintes reprises pendant le travail de lecture de partitions. Cette observation laisse à penser que la structure du cerveau reste plastique et réceptive à l'expérience même à un âge avancé.

Comment savons-nous tout cela? C'est dans une large mesure en utilisant l'imagerie par résonance magnétique (IRM) que nous avons acquis les connaissances mentionnées plus haut; cette technique nous permet de visualiser le cerveau vivant de participants en bonne santé, de la petite enfance à l'âge adulte en passant par l'enfance et l'adolescence. L'IRM est une technique puissante et non-invasive qui nous permet de prendre des images tridimensionnelles détaillées du cerveau en moins de 15 minutes. Nous analysons ensuite ces images en utilisant divers algorithmes de calcul qui quantifient automatiquement et précisément plusieurs caractéristiques différentes, telles que l'épaisseur du cortex cérébral, le volume des matières grise et blanche ou les propriétés des principales voies de la matière blanche. La disponibilité généralisée des scanners de résonance magnétique (RM) et la facilité relative d'acquérir des images structurelles du cerveau font de l'IRM un outil idéal pour les études à grande échelle du développement du

cerveau et des nombreux facteurs génétiques et environnementaux qui peuvent l'influencer. Ce domaine bénéficie de la recherche en laboratoire offerte par la discipline émergente des « neurosciences des populations ». Les mesures du cerveau humain réalisées au niveau d'une population nous permettent d'étudier la complexité de l'existence humaine et les circonstances, qu'elles soient psychologiques (p. ex., le stress vécu au début de la vie) ou biologiques (p. ex., la nutrition), sous lesquelles nous grandissons.<sup>1</sup> Je vais maintenant décrire plus en détails les principes de base de l'IRM, l'utilisation des outils informatiques pour quantifier la croissance du cerveau et quelques défis d'ordre conceptuel reliés à l'interprétation des résultats obtenus avec ces techniques.

### *IRM : Principes de base*

Afin de visualiser la structure du cerveau, les séquences d'acquisition les plus utilisées sont les images pondérées en T1 et en T2, les *images du tenseur de diffusion* et les images de transfert de magnétisation. Les images pondérées en T1 et en T2 servent typiquement à quantifier le volume global et régional des matières grise et blanche et à estimer l'épaisseur ou d'autres propriétés morphologiques du cortex, telles que son plissement. En utilisant l'imagerie en tenseur de diffusion et l'imagerie de transfert de magnétisation, il est possible d'évaluer différentes propriétés de la matière blanche, à la fois globalement et localement. Les diverses caractéristiques de la structure du cerveau que l'on peut extraire de ces quatre types d'images sont décrites plus bas. En plus de ces séquences d'acquisition, il y en a d'autres moins communes mais souvent encore plus informatives : la relaxométrie T1 et T2 (c.-à-d., la mesure des temps de relaxation réels)<sup>2</sup> et la *spectroscopie par résonance magnétique (SRM)*.<sup>2</sup>

Pour visualiser le fonctionnement du cerveau, le paramètre de résonance magnétique le plus fréquemment mesuré est le signal dépendant du taux d'oxygénation du sang (signal BOLD pour « blood oxygenation-level dependent signal »). Le signal BOLD reflète la proportion de sang oxygéné et désoxygéné dans une zone donnée du cerveau à un moment donné. La forte corrélation qui existe entre le flux sanguin dans une zone du cerveau et le niveau d'activité synaptique dans cette zone explique pourquoi le signal BOLD est une bonne mesure, quoiqu'indirecte, du « fonctionnement » du cerveau.<sup>3</sup> Dans la majorité des études par *IRM fonctionnelle (IRMf)*, on mesure les changements du signal BOLD en réponse à divers stimuli sensoriels, moteurs ou cognitifs. Par conséquent, il n'est possible d'examiner que les zones du cerveau susceptibles de répondre à de tels stimuli en utilisant un paradigme donné.

### *IRM structurelle : Mesurer la croissance du cerveau*

Comme je l'ai souligné ci-dessus, les différentes séquences d'acquisition capturent diverses propriétés des matières grise et blanche et fournissent en retour une grande quantité d'informations qu'il est possible d'extraire des images en utilisant un éventail sans cesse croissant d'algorithmes de calcul. Je vous présente maintenant un aperçu des techniques les plus fréquemment utilisées dans les études développementales.

L'analyse informatique des images RM structurelles haute définition du cerveau (typiquement des images pondérées en T1 et en T2) est utilisée pour extraire de façon entièrement automatique deux types de mesures : (1) Les caractéristiques à l'échelle de voxel ou de vertex (p. ex., les cartes de « densité » des matières grise et blanche, l'épaisseur et le plissement du cortex) dérivées pour chaque location X,Y et Z (tridimensionnelle); et (2) les mesures volumétriques (volumes de matière grise ou blanche dans des zones particulières du cerveau, ou la surface de structures cérébrales spécifiques, etc.).

Les cartes de densité sont générées par (1) le recalage d'images pondérées en T1 avec un cerveau modèle (p. ex. la moyenne des 305 cerveaux de l'atlas de l'INM);<sup>4</sup> (2) le classement des tissus cérébraux en matière grise (MG), matière blanche (MB) et liquide céphalorachidien (LCR); et (3) le lissage des images binaires en 3D (c.-à-d. MG, MB et LCR) pour générer des cartes 3D de la densité des MG/MB. On utilise ensuite ces cartes dans les analyses en voxels des différences de densité de la MG ou de la MB liées à l'âge ou au groupe.<sup>5</sup>

Il est par exemple possible de mesurer l'épaisseur du cortex en utilisant FreeSurfer; il s'agit d'un ensemble d'outils permettant une reconstruction automatique de la surface du cortex cérébral.<sup>6</sup> On mesure l'épaisseur locale du cortex en se basant sur la différence entre deux positions situées sur un même plan vertical sur la surface *piale* et sur les surfaces des MG et MB. Il est possible d'obtenir des estimations du plissement cortical local en mesurant, pour chaque point x de la surface du cortex, l'aire contenue dans une petite sphère dont le centre serait ce point x.<sup>7</sup>

Il est possible d'évaluer le volume des tissus cérébraux (matière grise ou blanche) en recalant les images à un cerveau modèle sur lequel un expert a défini et tracé les lobes. On peut ensuite compter le nombre de voxels de matière grise et de matière blanche appartenant à une zone anatomique donnée, par exemple le *lobe frontal*.<sup>8,9</sup> Des algorithmes plus sophistiqués sont souvent élaborés pour segmenter de petites structures aux limites mal définies, telles que l'*hippocampe* et l'*amygdale*.<sup>10</sup>

On utilise, en plus des cartes de densité et des mesures volumétriques des structures de matière blanche comme le *corps calleux*, deux autres techniques pour évaluer les propriétés structurelles de la matière blanche : l'imagerie en tenseur de diffusion (ITD) et l'imagerie de transfert de magnétisation (TM). L'imagerie en tenseur de diffusion permet d'estimer les différences locales dans la magnitude et la directionnalité (anisotropie fractionnelle) de la diffusion de l'eau dans l'espace extracellulaire autour des axones. On assume que l'anisotropie fractionnelle change en fonction des propriétés structurelles de la matière blanche, comme la *myélinisation* et l'organisation des fibres d'un faisceau donné de matière blanche.<sup>11,12</sup>

Le ratio de transfert de magnétisation (RTM) est une autre mesure employée pour évaluer les propriétés de la matière blanche; elle donne des informations sur le contenu et la structure macromoléculaire du tissu.<sup>13</sup> Étant donné que les macromolécules de myéline sont la source principale du signal de TM dans la matière blanche,<sup>14,15</sup> il est possible d'utiliser le RTM comme un indice de la myélinisation. Notons, cependant, que la myéline n'est probablement pas le seul facteur qui influe sur le RTM.<sup>11</sup>

Les techniques présentées ci-dessus fournissent une mine d'informations sur les propriétés structurelles du cerveau humain. Les auteurs des travaux décrits dans les revues de Durston<sup>16</sup> et de Giedd<sup>17</sup> ont utilisé certaines de ces méthodes pour décrire le développement du cerveau de l'enfance à l'adolescence.

### *Interprétation des images du cerveau*

Un certain nombre de cadres conceptuels ont été invoqués pour interpréter certains des résultats revus plus haut en ce qui concerne la neurobiologie sous-jacente. Malheureusement, il est très difficile de vérifier la validité de certaines de ces propositions à cause de la nature indirecte des mesures disponibles.

### *Substance grise corticale et élagage synaptique*

Il est vrai qu'on constate une diminution apparente, pendant l'adolescence, de l'épaisseur du cortex et du volume de MG estimés par RM. On l'a souvent interprétée comme une indication d'un « élagage synaptique », un processus par lequel les synapses « redondantes », surproduites dans les premières années de la vie, sont éliminées.<sup>18</sup> Les premiers arguments en faveur d'un élagage synaptique accéléré au cours du développement postnatal proviennent des études post-mortem réalisées par Huttenlocher, qui a décrit une diminution du nombre d'épine *dendritiques* dans le cortex cérébral humain au cours de l'enfance et de l'adolescence.<sup>19,20</sup> Mais ces études étaient

limitées par le faible nombre de spécimens disponibles aux différentes étapes du développement humain. Les études menées par Rakic et ses collègues sur des primates non humains ont fourni des données plus concluantes sur l'élimination synaptique au cours de l'adolescence.<sup>21,22</sup> Ces auteurs ont observé au microscope électronique une réduction spectaculaire du nombre de synapses dans le cortex visuel de singes pendant la puberté, qu'elle soit exprimée en nombre de synapses par neurone ou par millimètre cube de neuropile (fibres nerveuses non myélinisées) (une perte d'environ 45 %). Mais il est peu probable que cette réduction de la densité synaptique se traduise par une réduction du volume du cortex. Bourgeois et Rakic<sup>21</sup> ont observé que « les changements de densité des synapses affectent très peu le volume ou la surface du cortex puisque le volume total des boutons synaptiques ... ne représente qu'une très petite fraction du volume cortical » et ils ont conclu que « ... une baisse du nombre de synapses au cours de la puberté devrait avoir un effet plutôt faible sur le volume global du cortex ». <sup>21</sup>

Si le nombre de synapses en tant que tel est peu susceptible de modifier le volume/l'épaisseur du cortex, alors quels autres éléments cellulaires pourraient l'affecter? Tel que discuté en détails dans une autre publication,<sup>23</sup> les variations de la substance grise (corticale) liées à l'âge qui sont observées in vivo par IRM pourraient être liées à des variations dans le neuropile (60 % du cortex des souris), composé de prolongements axonaux et dendritiques. Il est aussi concevable que la «perte» apparente de matière grise reflète une augmentation du degré de myélinisation des axones intra-corticaux liée à l'âge. Plus le nombre de fibres myélinisées est élevé dans le cortex, moins ce cortex paraîtra « gris » sur les images pondérées en T1 régulières. Un tel effet de « volume partiel » pourrait se traduire par une perte apparente de substance grise corticale.

### *Matière blanche et myélinisation*

L'augmentation du degré de myélinisation au cours des deux premières décennies de la vie des êtres humains est bien documentée par des analyses histologiques.<sup>24</sup> Il n'est donc pas surprenant que tout changement de volume ou de « densité » de la matière blanche révélé par les analyses informatiques des images pondérées en T1 soit attribué à des modifications de la myélinisation. À nouveau, les hypothèses basées sur des connaissances acquises antérieurement influent sur l'interprétation des nouvelles données. Il arrive très souvent que les auteurs d'articles rapportant des changements de la myélinisation liés à l'âge n'aient mesuré que les volumes de matière blanche. Or, nous avons montré un exemple clair de la dissociation qui existe entre les changements de volume de matière blanche liés à l'âge observés à l'adolescence et les changements du ratio de transfert de magnétisation (RTM), un indice indirect de la quantité de

myéline dans la matière blanche.<sup>25</sup> Bien que le volume de matière blanche augmentait avec l'âge au cours de l'adolescence chez les garçons, les valeurs du RTM diminuaient, indiquant ainsi une réduction de la quantité de myéline par unité de volume.<sup>25</sup> Si ce ne sont pas des augmentations de la myéline, qu'est-ce qui pourrait entraîner l'augmentation du volume de la matière blanche observée au cours de l'adolescence des hommes? Nous avons tenté de répondre que cela pourrait être dû à des modifications du calibre des axones. Plus leur calibre est grand, moins il y a d'axones qui peuvent se trouver dans la même unité de volume vue sur l'image, ce qui produit une réduction relative de l'indice de myélinisation.<sup>26</sup> Bien que d'autres travaux soient nécessaires pour confirmer cette première observation, elle nous rappelle que la plupart des séquences de RM à partir desquelles on tire des inférences ne sont pas assez spécifiques pour interpréter les données comme si elles reflétaient un seul processus neurobiologique (p. ex., la myélinisation).

### *Images du cerveau et causalité*

La neuro-imagerie structurelle et fonctionnelle est un outil puissant pour l'étude de la maturation du cerveau et du développement cognitif au cours de l'adolescence. Mais, en plus de se rappeler des nombreux défis particuliers associés à l'interprétation des données structurelles et fonctionnelles discutées dans la section précédente, on doit aussi être prudent par rapport à la signification générale des « images du cerveau ». En particulier, nous ne devrions pas confondre une manifestation avec une cause.

Le fait d'observer une différence entre les enfants et les adolescents dans la taille (ou l'activation) d'une structure particulière suggère simplement l'existence possible d'un mécanisme neuronal médiateur de l'effet de l'âge sur un comportement donné; ce mécanisme n'est pas la cause de ce comportement. Par exemple, lors d'une tâche de récompense, l'activation plus forte du *striatum* ventral observée chez les adolescents, comparativement aux adultes, ne devrait pas être interprétée comme étant la cause du comportement davantage axé vers la récompense des adolescents; elle indique seulement de possibles différences liées à l'âge dans la probabilité d'engager cette structure pendant cette tâche particulière. En ce sens, il faudrait traiter les évaluations basées sur la neuro-imagerie de la même façon et au même niveau que n'importe quel autre phénotype quantitatif décrivant les caractéristiques physiologiques, endocrines, émotionnelles ou cognitives d'une personne. Pour rechercher les causes d'un comportement donné et la probabilité plus forte ou plus faible qu'il se manifeste à l'adolescence, nous devons tourner notre attention vers l'environnement et les gènes de la personne.

## *Rôle des gènes et de l'environnement dans le façonnage du cerveau*

Il est clair que les gènes et l'expérience influencent tous deux plusieurs caractéristiques structurelles du cerveau humain. Dans un numéro spécial consacré à l'« imagerie génomique », publié par Human Brain Mapping,<sup>27</sup> un certain nombre d'articles ont rapporté la forte héritabilité de volumes régionaux de substance grise estimée dans des études auprès de jumeaux adultes, enfants et adolescents. Plusieurs rapports précédents ont révélé des différences sur un seul gène entre des personnes (adultes) possédant différentes variations alléliques liées à la morphologie du cerveau.<sup>28,29</sup>

On considère souvent les influences génétiques sur la morphologie du cerveau comme des effets directs des gènes sur la structure cérébrale, survenant peut-être déjà in utero. Mais il est également possible, en fait il est fort probable, que ces effets soient médiatisés par les différents niveaux d'engagement fonctionnel de circuits neuronaux particuliers chez les personnes ayant des gènes et des expériences variés. Plusieurs études ont confirmé que l'engagement (fonctionnel) répété d'un circuit neuronal particulier mène à des modifications de ses propriétés structurelles, que l'on peut détecter in vivo en utilisant la RM (p. ex., chez les musiciens;<sup>30,31</sup> les chauffeurs de taxis de Londres;<sup>32</sup> les sujets bilingues;<sup>33</sup> les jongleurs inexpérimentés au départ<sup>34</sup>). Bien qu'il soit impossible de déterminer la direction d'une telle relation fonction-structure dans la majorité des études actuelles (à l'exception de l'étude sur les jongleurs), la littérature expérimentale animale existante confirme la possibilité que l'expérience ait un impact sur la structure du cerveau.<sup>35</sup>

Globalement, de plus en plus de résultats remettent en cause une conception simple, déterministe, voulant que les gènes influent directement sur le cerveau et, par conséquent, sur le comportement de la personne. Comme l'ont indiqué un certain nombre d'études sur les effets de l'expérience sur la structure du cerveau, les mesures anatomiques dérivées par IRM pourraient très bien refléter un effet cumulatif de l'expérience différentielle (comportementale) plutôt que l'inverse. Cela nous mène directement à la question du déterminisme biologique. Il est assez fréquent que nous considérions les modifications de la structure du cerveau au cours du développement comme les conditions (biologiques) préalables à une capacité cognitive particulière. Par exemple, la logique commune assume que le contrôle exécutif/cognitif du comportement apparaît entièrement après que le cortex préfrontal ait atteint la maturité structurelle de celui d'un adulte. Mais étant donné le rôle de l'expérience dans le façonnage du cerveau, il est également possible que de fortes demandes exercées sur le contrôle cognitif,

rencontrées par exemple par les jeunes adolescents qui assument des rôles d'adultes à cause de circonstances familiales, puissent faciliter la maturation structurelle du cortex préfrontal. S'il est confirmé, ce scénario nous éloignera du point de vue que l'on a d'un développement passif du cerveau pour nous rapprocher d'un point de vue qui mettrait l'accent sur le rôle actif de la personne et de son environnement dans la modulation des processus développementaux « biologiques » (p. ex., hormonaux).

## Références

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 cerebroside 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.