UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

Dipartimento di Psicologia Generale

Corso di Laurea in Scienze Psicologiche Cognitive e Psicobiologiche

Elaborato finale

Basi di plasticità cerebrale strutturale ed omeostatica nel neurosviluppo tipico e nei Disturbi dello Spettro Autistico

Fundamentals of structural and homeostatic plasticity in neurotypical brain development and Autism Spectrum Disorders

Relatrice
Prof.ssa Chiara Spironelli

Laureanda: Maria Vittoria Testa
Matricola: 1238798

Anno Accademico 2021/2022

Indice

Introduzione 5
CAPITOLO 1: BASI DI PLASTICITÀ CEREBRALE DEL NEUROSVILUPPO 7
1. La plasticità cerebrale 7
2. La plasticità strutturale delle prime fasi del neurosviluppo 8
2.1. Lo sviluppo dei neuroni 8
2.1.1. Neurogenesi 8
2.1.2. Migrazione neuronale 9
2.1.3. Maturazione e differenziazione neuronale 10
2.2. Le basi della formazione dei circuiti neurali 11
2.2.1. Sinaptogenesi 11
2.2.2. Gli eventi regressivi 12
2.2.2.1.1. Apoptosi 12
2.2.2.1.2. Pruning 12
2.2.3. Sopravvivenza neuronale e sinaptica 13
2.3. Il ruolo delle cellule gliali nella plasticità 13
2.3.1. Neuroprotezione 14
2.3.2. La mielinizzazione 14
3. Plasticità omeostatica 15
3.1. L'equilibrio tra eccitazione ed inibizione 15
3.2. Il contributo degli interneuroni GABAergici 17
3.3. Le minicolonne 19
4. La plasticità dello sviluppo del connettoma 19
CAPITOLO 2: IL DISTURBO DELLO SPETTRO DELL'AUTISMO 21
1. Criteri diagnostici 21
2. Caratteristiche cliniche 22
2.1. I deficit socio-comunicativi 22
2.2. Interessi, attività o comportamenti attività insoliti, ristretti e ripetitivi 23
3. Autismo a basso funzionamento e Autismo ad alto funzionamento 25
4. Caratteristiche cognitive dell'ASD 25
5. Caratteristiche associate 26
5.1. La prevalenza di sintomi psicotici positivi nell'ASD 27

CAPITOLO 3: ALTERAZIONI DI PLASTICITÀ CEREBRALE STRUTTURALE ED OMEOSTATICA NEL CERVELLO AUTISTICO 29
1. La crescita cerebrale del primo periodo post-natale 29
2. Iperconnettività locale e ipoconnettività a lungo raggio 31
3. Lo squilibrio tra eccitazione ed inibizione corticale 33
3.1. Alterazioni delle minicolonne corticali 33
3.2. Anomalie della morfologia delle spine dendritiche 34
3.3. Carenza di interneuroni 35
3.4. Conseguenze neurali e sintomatologiche 36
3.4.1. Lo sbilancio E/I e la psicosi 37
4. Il ruolo della glia nella patologia autistica 38
5. Le alterazioni del pruning e plasticità Hebbiana 38
6. Il ruolo del cervelletto 39
7. L'ASD: una sinaptopatia? 40
8. I circuiti neurali e i comportamenti ristretti e ripetitivi 41
Conclusioni 43
Bibliografia 45

Introduzione

In prospettiva alla scrittura di questo elaborato ho deciso di leggere *Il cervello autistico*, un libro scritto da Temple Grandin con Richard Panek, in cui l'autrice, una donna con autismo, affronta l'origine e le caratteristiche di questo disturbo offrendo la storia del suo viaggio nella diagnosi e i racconti della sua quotidianità con il disturbo, con l'obiettivo di arricchire il mio approccio a questo disturbo che ho imparato a conoscere durante la mia esperienza di tirocinio. Nella lettura ho anche avuto modo di trovare espressione dell'aspirazione che ha caratterizzato la mia trattazione: vedere l'autismo dal punto di vista del cervello di un paziente con autismo. L'autrice stessa, ad esempio, racconta con emozione la visione della sua prima scansione cerebrale: *"[...] E qui ricevetti la ricompensa: vidi il mio cervello*" (Grandin & Panek, 2014). Il cervello è, infatti, il vero protagonista dell'autismo, un disturbo che si realizza nel suo primo sviluppo, un disturbo del neurosviluppo. Per analizzare il cervello autistico, ho deciso di focalizzare l'analisi sulla caratteristica del cervello fondante la sua formazione: la plasticità cerebrale. In particolare, sono trattate le sue basi strutturali che permettono gli eventi di cambiamento dei processi di formazione dei circuiti cerebrali, e la funzione omeostatica della plasticità, in azione per tutto il ciclo di vita per garantire al cervello il suo miglior funzionamento. Il primo capitolo è dedicato alle caratteristiche plastiche del neurosviluppo tipico, e, dopo una descrizione del quadro clinico del disturbo nel secondo capitolo, con il terzo ed ultimo capitolo il *focus* si orienterà sul cervello autistico. È mantenuto il riferimento ai sintomi *core* della patologia, con particolare attenzione ai comportamenti ristretti e ripetitivi e con una riflessione aggiunta sulla prevalenza di sintomi psicotici nella patologia, che alle origini era sovrapposta alla psicosi.

Guardare al cervello può alimentare la conoscenza di questo disturbo, offrire una prospettiva nuova con cui osservarlo e, forse, abbassare gli stereotipi. L'ottica della plasticità cerebrale offre uno sguardo di speranza sulle potenzialità di intervento di un disturbo per cui -ancora- non esiste una cura, ma per il quale il potenziale plastico cerebrale può essere chiave per muoversi nelle traiettorie funzionali del neurosviluppo.

CAPITOLO 1

BASI DI PLASTICITÀ CEREBRALE DEL NEUROSVILUPPO

1. La plasticità cerebrale

Il cervello umano possiede la sofisticata capacità di modificare le sue strutture, funzioni e connessioni per adattarsi all'ambiente ed agli stimoli, estrinseci ed intrinseci, a cui è esposto (Baroncelli et al., 2011; Mateos-Aparicio & Rodríguez-Moreno, 2019). Questa caratteristica è definita neuroplasticità, o plasticità cerebrale, e si esprime dalle fasi pre-natali del neurosviluppo e per tutta la vita, come prodotto dell'intreccio tra fattori genetici, omeostatici ed ambientali (Andersen, 2003; Ismail et al., 2017). La plasticità cerebrale può esprimersi a livello strutturale, con modificazioni morfologiche dei neuroni, delle componenti sinaptiche e delle sinapsi, spesso sostenute dalla "plasticità Hebbiana" (von Bernhardi et al., 2017). Base funzionale della plasticità, quest'ultima è fondata sui processi di potenziamento a lungo termine (PLT) e depressione a lungo termine (DLT), in cui rispettivamente la coattivazione ripetuta di due neuroni in una sinapsi convalida la funzionalità di questa sincronia generando un rafforzamento della connessione, al contrario una sinapsi stimolata sempre con minor frequenza si indebolisce fino a perdersi.

Le prime forme di plasticità coincidono con i processi biologici pre- e post-natali, strutturali, che permettono che un insieme di cellule staminali divenga un'intrecciata rete di connessioni cellulari: lo sviluppo e l'eliminazione di cellule nervose e delle sinapsi (Duffau, 2006; Kolb & Gibb, 2014; Ismail et al., 2017).

Dopo la nascita il cervello inizia a vivere le prime esperienze in un ambiente a cui si deve adattare per designarsi funzionale alla realtà ed all'organismo in cui vive. Infatti, negli anni della prima e seconda infanzia il cervello vive dei periodi, i periodi critici (PC), in cui presenta massimo carattere plastico ed alta sensibilità agli *input* ambientali[1] (Toyoizumi et al., 2013; Sale, 2018; Cisneros-Franco et al., 2020). Caratteristiche di questi periodi sono due particolari espressioni di neuroplasticità: *experience-expectant* e *experience-dependent* (Kolb & Gibb, 2014; Kolb et al., 2017). La prima denota la necessità cerebrale di vivere le comuni esperienze sensoriali per il corretto sviluppo dei circuiti funzionali alla creazione delle basi dell'elaborazione sensoriale (Cisneros-Franco et al., 2020). La plasticità *experience-dependent*, dipendente dall'esperienza, comprende tutti quei cambiamenti strutturali e funzionali mossi da vari tipi di esperienza, come l'aggiunta di nuove sinapsi nelle occasioni di apprendimento e di formazione di nuove memorie (Duffau, 2006; Kolb & Gibb, 2014; Ismail et al., 2017). Nonostante il cervello non perda mai la capacità di modellarsi, l'espressione e l'esito della plasticità variano con l'età (Kolb & Gibb, 2014). Durante i PC il cervello incorpora gli

[1] Si intende che l'ambiente ha il massimo potere di muovere attività corticale e modificazioni delle sue strutture (Toyoizumi et al., 2013; Sale, 2018).

input ambientali nelle sue strutture creandone rappresentazioni con un'ottica lungimirante ed adattiva; il cervello maturo può sfruttare la plasticità solo per compensare cambiamenti a strutture già tendenzialmente salde. È la plasticità dei PC ad offrire maggiormente l'opportunità di riportare il neurosviluppo sulla traiettoria funzionale dopo un'eventuale deviazione (Andersen, 2003; Takesian & Hensch, 2013; Ismail et al., 2017). Il concetto è chiarito da due situazioni con esiti opposti per il cervello nel PC: un ambiente arricchito, quella condizione di alta stimolazione sensori-motoria e cognitiva (Baroncelli et al., 2011), che favorisce la formazione di circuiti funzionali ed adattivi, o la deprivazione sensoriale, che, basata sull'assenza di stimolazione, sfavorisce questa possibilità (Kolb et al., 2017). Si può così intuire che l'alta plasticità e ricettività all'ambiente, oltre a permettere la massima espressione delle potenzialità cerebrali, rendono il sistema nervoso (SN) particolarmente vulnerabile. Infatti, difetti dei meccanismi di neurosviluppo o esposizioni ambientali sfavorevoli possono contribuire alla creazione di circuiti alterati, che si stabilizzano se non viene sfruttata l'alta malleabilità per intervenire sulle mancanze (LeBlanc & Fagiolini, 2011; Ismail et al., 2017).

2. La plasticità strutturale delle prime fasi del neurosviluppo

A 2 settimane dalla gestazione l'embrione è una struttura composta da due strati cellulari, l'ipoblasto e l'epiblasto. È da quest'ultimo che emergono le cellule staminali neurali che andranno a costituire il neuroectoderma, la porzione di uno dei tre strati cellulari rappresentanti la forma primordiale dell'embrione, da cui si originerà il tubo neurale, il futuro sistema nervoso centrale (SNC). In particolare, il cervello deriva dal proencefalo, uno dei tre rigonfiamenti del tubo, le vescicole primarie, da cui si origina l'intero SN. Alla nona settimana gestazionale ha inizio il periodo fetale, il periodo in cui si realizza il primo potenziale plastico cerebrale con la formazione delle cellule nervose, la comparsa dei giri e dei solchi tipici della configurazione del cervello maturo[2] e l'associato aumento sostanziale delle sue dimensioni (Stiles & Jernigan, 2010; Bear et al., 2016; Mangia et al., 2018).

2.1. Lo sviluppo dei neuroni

2.1.1. Neurogenesi

I primi neuroni si sviluppano da due divisioni cellulari dei precursori neurali del tubo neurale, nelle tre regioni proliferative del proencefalo fetale: la zona ventricolare (ZV), la zona subventricolare (SV) e l'eminenza ganglionica (Vasung et al., 2019). In particolare, dalla ZV e dalla SV si originano i neuroni piramidali, i neuroni eccitatori più diffusi, ed alcuni interneuroni, neuroni inibitori; dall'eminenza ganglionica la maggior parte degli interneuroni (Budday et al., 2015; Reiner et al.,

[2] Vasung e colleghi (2019) definiscono il pattern di circonvoluzioni come *"[...] l'impronta di ciascun cervello"*.

2016)[3]. Inizialmente si verifica una moltiplicazione dei precursori, mediante una divisione cellulare simmetrica; con una successiva divisione, asimmetrica, si originano sia ulteriori cellule progenitrici, che proseguono la loro proliferazione nella SV, sia i primi veri neuroni piramidali (Stiles & Jernigan, 2010; Mangia et al., 2018; Casanova & Casanova, 2019).

2.1.2. Migrazione neuronale

I neuroni neoformati iniziano le traiettorie di migrazione, distinte tra eccitatori ed inibitori (Sultan & Shi, 2018), di cui è fornita una raffigurazione nella Figura 1.

I neuroni piramidali eseguono una traslocazione somale, una migrazione a breve raggio con cui dispongono i loro corpi cellulari verso la superficie esterna del proencefalo (superficie piale), contribuendo all'aumento di spessore della neocorteccia in formazione. La loro migrazione prosegue in direzione radiale, sostenuta e guidata dalla *glia radiale*, una struttura di precursori gliali che si estende dalla zona proliferativa alla superficie piale, che funge da impalcatura per il movimento dei neuroni (Luhmann et al., 2015; Ziats et al., 2015; Casanova & Casanova, 2019). Con la locomozione, che si realizza verticalmente dalle aree più profonde alle più esterne, si organizzano 6 strati corticali di cui i più interni comprendono i neuroni più precoci ed i più esterni gli ultimi, con l'eccezionale presenza dei neuroni Cajal-Retzius (CR). Posizionati nella zona marginale (ZM), questi regolano il proseguimento del dislocamento neuronale tramite il rilascio della molecola-segnale relina (Stiles & Jernigan, 2010; Gilbert & Man, 2017).

I neuroni che hanno condiviso il gruppo radiale per il loro movimento migratorio vanno a costituire le minicolonne, arrangiamenti verticali di neuroni che, disposte tra il II e il IV strato corticale una adiacente all'altra, realizzano l'organizzazione colonnare della corteccia (Luhmann et al., 2015; McKavanagh et al., 2015; Gilbert & Man, 2017; Nowakowski, 2018; Casanova & Casanova, 2019). Gli interneuroni migrano a lunga distanza con una traiettoria tangenziale tra strati più profondi della SV e del sottoplacca (SP) o nella ZM in superficie, sotto la guida di azioni attrattive e repulsive di segnali chimici dell'ambiente cellulare, tra cui efrine, semaforine, fattore neurotrofico di derivazione cerebrale (BDNF: *brain-derived neurotrophic factor*) e fattore neurotrofico di derivazione gliale (GDNF: *glial-derived neurotrophic factor*) (Stiles & Jernigan, 2010; Luhmann et al., 2015; Gilbert & Man, 2017; Lim et al., 2018). Tuttavia, gli interneuroni dimostrano che migrazione tangenziale e radiale non sono processi mutualmente esclusivi: eseguendo entrambi i tipi di traiettorie (Reiner et al., 2016), instaurano prime connessioni con i neuroni piramidali, che costituiscono le prime

[3] I neuroni eccitatori stimolano l'attivazione del neurone a cui trasmettono il segnale tramite il rilascio di neurotrasmettitore (NT) eccitatorio (tipicamente il glutammato, Glu); i neuroni inibitori, la deprimono rilasciando acido gamma-amino-butirrico (GABA).

fondamenta della connettività eccitatoria-inibitoria, che quindi sostengono la loro dislocazione nella corteccia in formazione (Lim et al., 2018; Casanova & Casanova, 2019).

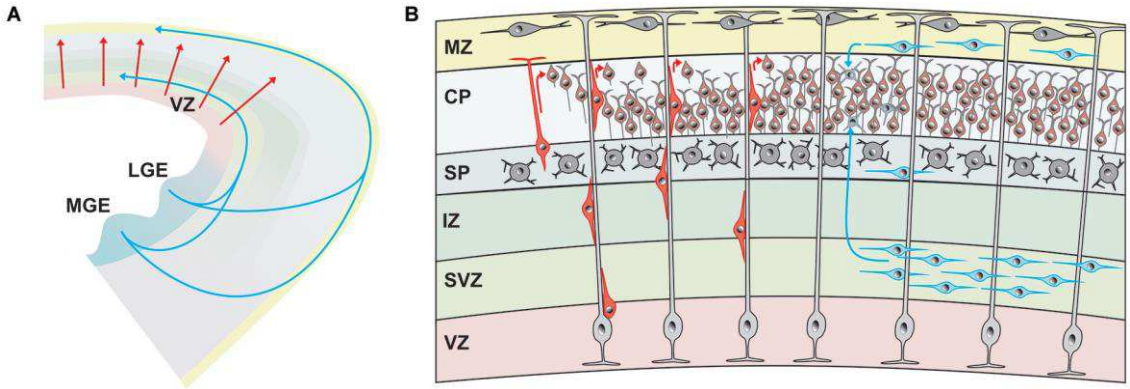

Figura 1. La migrazione neuronale.
(A) Rappresentazione grafica delle traiettorie migratorie di neuroni piramidali (frecce rosse) ed interneuroni (frecce azzurre). Gli eccitatori partono dalla ZV ("VZ" nella figura) e attraversano gli strati corticali secondo una direzione verso l'esterno, che permette la localizzazione dei primi neuroni negli strati più interni. Dall'eminenza ganglionica (MGE: *medial ganglionic eminence* e LGE: *lateral ganglionic eminence*) origina la maggior parte degli interneuroni, che poi devia agli strati più profondi o più superficiali. (B) Rappresentazione dei 6 strati corticali formati, con le posizioni dei neuroni neoformati. Si nota l'architettura di cellule gliali (in grigio chiaro) disposte in verticali attraverso tutti gli strati, che fungono da impalcatura per la migrazione in verticale dei piramidali (in rosso) fino a raggrupparsi nella placca corticale (CP: *cortical plate*) nelle minicolonne (Vasung et al., 2019). In azzurro, gli interneuroni che si dislocano nella SV ("SVZ" in figura), SP e ZM ("MZ" in figura) estendendo i propri processi per raggiungere lunghe distanze. Fonte: Luhmann et al. (2015).

2.1.3. Maturazione e differenziazione neuronale

La successiva fase di sviluppo neuronale prevede la loro maturazione strutturale e funzionale, basata sulla formazione delle strutture specializzate alla trasmissione sinaptica, i neuriti, due tipi di estensioni del corpo cellulare che prendono il nome di assoni e dendriti. L'assone, tipicamente presente in forma singola nei neuroni, ospita il flusso dell'informazione da inviare; i dendriti, sottili e numerosi filamenti di una struttura ramificata (l'arborizzazione dendritica), costituiscono i punti di ricezione dei segnali inviati da altri neuroni (Stiles & Jernigan, 2010). Nel corpo cellulare del neurone immaturo si forma una struttura piatta, definita cono di crescita, ramificata nei filopodi, a partire dalla quale si sviluppa l'assone in direzione di un bersaglio cellulare. La direzione di crescita è guidata da interazioni chemio-repulsive e chemio-attrattive tra i recettori dei filopodi, della classe delle integrine, e molecole dell'ambiente extracellulare: molecole di adesione cellulare (MAC) Ca^{2+}-indipendenti e Ca^{2+}-dipendenti, caderine, efrine ed i loro recettori, e netrine e semaforine, secrete dai tessuti delle cellule bersaglio (Bear et al., 2016; Mangia et al., 2018).

Dai filopodi si originano anche i processi dendritici in un'alternanza di fasi di allungamento e retrazione regolate dall'attività sinaptica (Cline, 2001; Bernardinelli et al., 2014). Nei neuroni glutammatergici[4], inoltre, con lo stesso meccanismo alcuni dendriti dopo la nascita modellano le loro

[4] In particolare, le cellule piramidali della neocorteccia, le cellule di Purkinje del cervelletto, e le cellule spinose dello striato (Chidambaram et al., 2019).

lunghezze con estroflessioni dense di molecole proteiche e dei recettori, le spine dendritiche, stimolate dell'attività sinaptica. Le spine dendritiche sono ritenute *"[...] i maggiori siti di trasmissione eccitatoria"* (Bernardinelli et al., 2014) e sedi principali di plasticità sinaptica (Chidambaram et al., 2019): sono specializzate nella ricezione, modulazione e trasmissione del segnale nervoso al corpo cellulare ed il loro modellamento, attività-dipendente, è decisivo per lo sviluppo dei circuiti (Ramocki & Zoghbi, 2008; Kolb et al., 2017; Forrest et al., 2018; Chidambaram et al., 2019; Wilson et al., 2020).

2.2. Le basi della formazione dei circuiti neurali

2.2.1. Sinaptogenesi

Con il raggiungimento di un bersaglio cellulare si conclude l'estensione del processo assonale e si instaura una mutua interazione che dà avvio ad una serie di modificazioni strutturali necessarie alla formazione delle componenti pre- e post-sinaptiche e quindi delle prime sinapsi (McAllister, 2007; Stiles & Jernigan, 2010; Mangia et al., 2018; Wilson et al., 2020). Le sinapsi sono gli elementi morfologico-funzionali di base dell'organizzazione del SN (Bear et al., 2016): sono le unità fondanti del connettoma, l'insieme dei circuiti neurali su cui si realizza il ruolo cerebrale di elaborazione utile a mediare processi percettivi, di pensiero, memoria, apprendimento, consapevolezza (Oldham & Fornito, 2019).

L'avvicinamento al *target* è permesso dall'ancoraggio di MAC ai filamenti di actina del citoscheletro neuronale, ed in particolare dal legame tra le *neuroligine*, sul neurone bersaglio, e le *neurexine* sul terminale assonico. Inoltre, l'azione repulsiva di una classe di MAC, le DSCAM (*Down Syndrome cell adhesion molecules*), impedisce l'avvicinamento tra il processo assonale e i dendriti dello stesso neurone (Petzoldt & Sigrist, 2014).

Nel terminale dell'assone si organizza un'architettura di vescicole. Alcune, dotate di proteine, si fondono con la membrana dell'assone dando origine alla componente pre-sinaptica, costituita dalle zone attive, le regioni di rilascio del NT corredate anche dei canali ionici di Ca^{2+} necessari alla trasmissione del segnale (Petzoldt & Sigrist, 2014). Altre vescicole, le vescicole *sinaptiche*, si avvicinano alla membrana plasmatica del terminale assonico riempite del NT da rilasciare. Il terminale del neurone bersaglio, tipicamente un dendrite, si correda invece di recettori per il NT attraverso l'azione di un complesso di proteine *scaffold*, che costituisce la *densità postsinaptica (PSD, postsynaptic density)*, insieme ai recettori ed ulteriori canali ionici post-sinaptici (McAllister, 2007).

La formazione dei circuiti si basa su meccanismi di stabilizzazione delle prime connessioni che si realizzano tra gli elementi pre-sinaptici e post-sinaptici (Riccomagno & Kolodkin, 2015), per cui agisce nuovamente l'interazione neuroligine-neurexine (Forrest et al., 2018). Inoltre, la formazione delle spine dendritiche sembra essere un segnale di maturazione e stabilizzazione delle strutture

sinaptiche, in quanto corredate di actina (McAllister, 2007; Chidambaram et al., 2019). Il consolidamento della struttura sinaptica è un esempio di plasticità attività-dipendente del cervello in sviluppo e maturo. Il rilascio di Glu nelle sinapsi eccitatorie, infatti è in grado di stimolare la produzione di nuovi recettori post-sinaptici; le complesse architetture proteiche post-sinaptiche, invece, possono contribuire con un meccanismo di *feedback* alla stabilizzazione della componente presinaptica. Gli *input* sinaptici ed il PLT stimolano rigonfiamenti delle spine; la carenza di *input* sinaptici promuove invece il loro restringimento. Inoltre, l'attivazione dei recettori NMDA per il Glu stimola la motilità di actina promuovendo la formazione di dendriti, quella degli AMPA inibiscono movimenti dell'actina, favorendo la stabilizzazione delle spine (Chidambaram et al., 2019). La configurazione dendritica continua a modellarsi durante la definizione dei circuiti, sotto l'influenza dell'attività sinaptica (Cline, 2001; Chidambaram et al., 2019)[5]; influendo sui successivi *pattern* di attività, l'organizzazione dendritica si delinea come cruciale nella costruzione delle potenzialità plastiche delle sinapsi, al pari dei bottoni sinaptici e del segmento iniziale assonico, zone di rilascio dei terminali assonici (Ismail et al., 2017; Forrest et al., 2018).

2.2.2. Gli eventi regressivi

La costruzione della prima configurazione di connettività cerebrale si basa sulla rifinitura di una prima esuberante generazione di sinapsi e neuroni: fondamenta dello sviluppo di circuiti neurali sono, infatti, anche eventi regressivi, determinanti la perdita fisiologica di neuroni e sinapsi (Riccomagno & Kolodkin, 2015; Vértes & Bullmore, 2015; Ziats et al., 2015).

2.2.2.1.1. Apoptosi

La morte programmata dei neuroni, indicata con il termine apoptosi, si realizza nella rottura della cromatina nucleare e conseguente frammentazione della cellula e coinvolge almeno il 50% della popolazione neuronale generale. A differenza della necrosi, non è un processo patologico, ma parte della traiettoria di neurosviluppo come *"[...] motore che scolpisce il SN"* (Stiles & Jernigan, 2010; Mangia et al., 2018; Eagleman, 2021).

2.2.2.1.2. Pruning

Processo conseguente o concomitante all'apoptosi è il *pruning*, l'eliminazione o l'indebolimento fino alla perdita di sinapsi. Può esprimersi anche nella frammentazione o restrizione dei processi assonali (*pruning* assonale), dei dendriti e delle spine dendritiche (Riccomagno & Kolodkin, 2015).

L'eliminazione programmata delle sinapsi si estende per mesi, talvolta anche per anni[6], come meccanismo attività-dipendente quanto la sinaptogenesi: le sinapsi che non vengono più usate

[5] In particolare, quella stimolata da rilascio glutammatergico (Cline, 2001).
[6] Infatti, la sinaptogenesi esprime il suo picco nei primi 2 anni di vita (Ismail et al., 2017).

deprimono la loro forza, fino a perdersi, alla volta del rafforzamento di quelle ripetutamente attivatesi, dimostratesi utilizzate e quindi funzionali (Takesian & Hensch, 2013; Kolb & Gibb, 2014; Riccomagno & Kolodkin, 2015; Mangia et al., 2018).[7]

Uno dei primi *pruning* funzionali alla costruzione dei primi circuiti riguarda una parte delle *climbing fibers* (CF), le numerose proiezioni delle cellule di Purkinje del cervelletto, finalizzato ad ottenere una corrispondenza sinaptica in cui un'unica CF avvolge una Purkinje generandovi centinaia di sinapsi eccitatorie, tra le più forti di tutto il SNC (Takesian & Hensch, 2013; Riccomagno & Kolodkin, 2015).

Fattori come caspase, efrine e semaforine agiscono nella definizione dei circuiti neurali, regolando i processi di sinaptogenesi e *pruning* fino all'età adulta (Riccomagno & Kolodkin, 2015).

2.2.3. Sopravvivenza neuronale e sinaptica

Fonte di interpretazione di questa duplice fase produttiva e regressiva alla base dello sviluppo del connettoma è l'ipotesi neurotrofica proposta da Victor Hamburger e Rita Levi-Montalcini nel 1949. Identificati sul post-sinaptico dei fattori protettivi contro l'apoptosi ed il *pruning*, le neurotrofine[8], Hamburger & Levi-Montalcini sostengono che durante lo sviluppo si verifichi una competizione inter-neuronale per ottenere risorse neurotrofiche per sopravvivere e generare connessioni[9]. Alla base della teoria, vi è dunque un'idea di selezione naturale dei neuroni dovuta alla necessità cerebrale di mantenere i neuroni dimostratosi più funzionali alla formazione di circuiti neuronali efficienti e coerenti alle strutture ed all'ambiente. I neuroni che falliscono, perché transitori o ritenuti non più utili, perdono i loro assoni, iniziando un processo di degenerazione fino alla morte. Tra le neurotrofine, si distinguono in particolare il fattore di crescita delle cellule nervose (*NGF, nerve growth factor*), il fattore BDNF, la neurotrofina-3 (NT-3) e la neurotrofina-4 (NT-4) (Stiles & Jernigan, 2010; Riccomagno & Kolodkin, 2015; Mangia et al., 2018).

2.3. Il ruolo delle cellule gliali nella plasticità

Tra le cellule nervose, le gliali sono classificate anche come cellule non-neuronali costituenti la glia, la quale contribuisce alla formazione ed al mantenimento della neuroplasticità promuovendo l'organizzazione dei circuiti sinaptici, neuroprotezione e omeostasi sinaptica (Kim et al., 2020), dalle fasi pre-natali e per tutto il ciclo di vita. Infatti, le prime forme gliali corrispondono alla glia radiale, la principale guida della migrazione neuronale e popolazione cellulare che si divide due volte dando inizio alla neurogenesi (Par. 2.1.1. e 2.1.2.) (Luhmann et al., 2015; Sultan & Shi, 2018).

---

[7] Ad esempio, nei lobi frontali il *pruning* prosegue fino all'adolescenza (Ismail et al., 2017).

[8] A sostegno di ciò, la maggior espressione neurotrofica coincide con i momenti di sinaptogenesi, e durante i PC agiscono come agiscono come fattori trofici anche NT come la dopamina e la serotonina (Andersen, 2003).

[9] *"[...] La sopravvivenza a lungo termine dei neuroni dipende dal fatto che creino contatti con altri neuroni"* (Casanova & Casanova, 2019).

2.3.1. Neuroprotezione

La maggior parte della popolazione gliale è rappresentata dagli astrociti, sviluppatosi dalla glia radiale al termine della migrazione neuronale (Budday et al., 2015). Salvaguardano i neuroni regolando la concentrazione elettrochimica dell'ambiente extraneuronale captando molecole potenzialmente dannose, tra cui NT in eccesso (Riccomagno & Kolodkin, 2015; Bear et al., 2016). Gli astrociti continuano a definirsi nel periodo post-natale di attiva sinaptogenesi, in cui, interagendo con i neuroni mediante efrine ed integrine, promuovono la loro acquisizione della funzione sinaptica, influenzando crescita e degenerazione dei neuriti, genesi e stabilizzazione sinaptica tramite la produzione di fattori di crescita e MAC (Budday et al., 2015; Dzyubenko et al., 2016).

La microglia costituisce la scultrice del neurosviluppo e garante dell'omeostasi e protezione cerebrale durante tutto il ciclo di vita grazie alla sua azione da fagocita, il meccanismo più studiato per la regolazione microgliale della plasticità sinaptica (Sancho et al., 2021). Nelle prime fasi del neurosviluppo, la microglia regola il numero di precursori neuronali delle regioni proliferative, la differenziazione neuronale e la rifinizione dei circuiti neurali progettando la fase apoptotica ed il *pruning*, guidata dal rilascio di citochine da parte di astrociti (Ziats et al., 2015; Cowan & Petri, 2018). La microglia rappresenta, inoltre, il sistema immunitario del SNC: interagendo continuamente con i neuroni[10] è attivata da perturbazioni dell'attività neuronale ad intervenire con il rilascio di citochine pro-infiammatorie (Tay et al., 2017; Kim et al., 2020; Sancho et al., 2021). Essa contribuisce alla plasticità sinaptica grazie alla sua posizione tra le sinapsi, rafforzando connessioni sinaptiche con la secrezione di fattori neurotrofici[11] e la regolazione del numero di spine e recettori per il Glu (Riccomagno & Kolodkin, 2015).

2.3.2. La mielinizzazione

Una parte della popolazione gliale comprende gli oligodendrociti, che con il loro processo di differenziazione sono gli attori di un requisito fondamentale alla formazione dei circuiti del SNC: in questa fase, essi producono la guaina mielinica, una sostanza isolante che avvolge gli assoni assicurandone integrità strutturale ed efficienza sinaptica, rendendo la conduzione del potenziale d'azione (PdA) isolata e veloce. Il processo, definito mielinizzazione, favorisce e consolida lo sviluppo del connettoma promuovendo trasmissioni a larga scala agendo coordinatamente alle fasi di sinaptogenesi, apoptosi e *pruning*. Il connettoma prevede una traiettoria funzionale di maturazione:

---

[10] Neuroni e microglia vivono in interazione nella matrice extra-cellulare (ECM*, extra-cellular matrix*), sulla base del rilascio gliale di gliotrasmettitori come GABA, Glu e citochine, per la neuroprotezione, il consolidamento sinaptico per l'organizzazione dei circuiti tramite la circoscrizione dell'estensione sinaptica, la restrizione della crescita neuritica e della motilità recettoriale (Stiles & Jernigan, 2010; Dzyubenko et al., 2016).

[11] Ad esempio, il rilascio microgliale di BDNF è fondamentale alla plasticità della corteccia motoria durante l'acquisizione di abilità motorie (Sancho et al., 2021).

dalla formazione di circuiti sinaptici sulla base delle regole hebbiane in aree anatomiche circoscritte, principalmente deputate alle funzioni sensori-motorie, cui acquisizione è d'interesse delle prime fasi di sviluppo, fino ad una diffusione sinaptica tra infanzia ed adolescenza utile alla formazione di *network* distribuiti ed integrati, alla base dei processi esecutivi di alto livello. La mielinizzazione interessa tipicamente, infatti, le varie aree cerebrali in maniera asincrona, dai sistemi sensoriali alle aree associative (Vértes & Bullmore, 2015; Ziats et al., 2015). Come gli eventi regressivi, rappresenta un processo influenzato e stimolato dall'attività neuronale (Budday et al., 2015): anche se si avvia principalmente con la nascita (come raffigurato nella Figura 2), al termine della migrazione e alla formazione delle circonvoluzioni, prosegue per anni, con picchi tra i 5 e i 12 anni, tendenzialmente coincidenti ai PC (Ziats et al., 2015). Inoltre, alcuni precursori degli oligodendrociti giacciono nell'encefalo anche fino all'età adulta, differenziandosi in seguito a lesioni (Mangia et al., 2018).

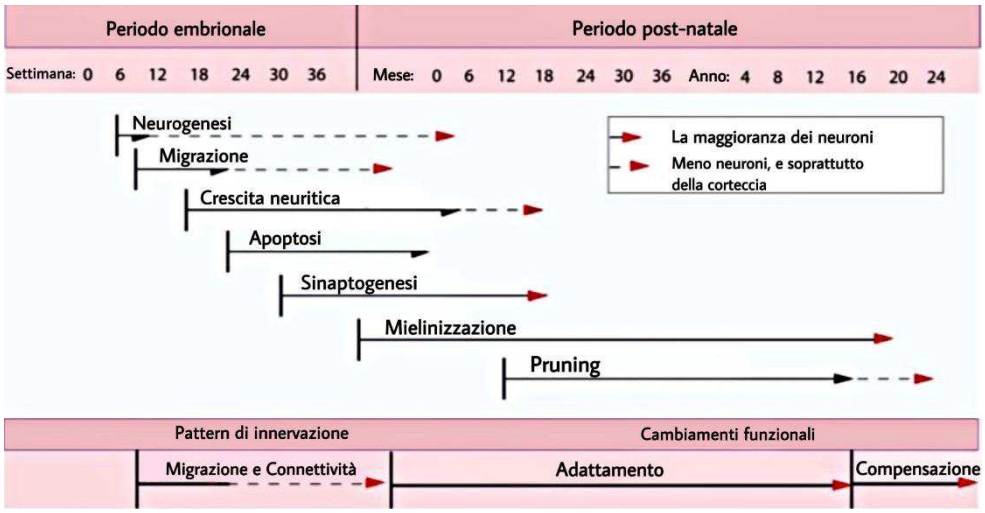

Figura 2. In alto, le traiettorie temporali degli eventi del primo neurosviluppo pre- e post-natale. In basso, le espressioni e gli esiti della plasticità cerebrale nello sviluppo: la prima migrazione, la crescita neuritica e la prima sinaptogenesi sono eventi plastici finalizzati alla formazione di innervazioni per la creazione della prima connettività. Dai primi momenti dopo la nascita fino all'età della pubertà (gli anni coincidenti con il PC), il cervello si modifica per adattarsi e divenire funzionale per il suo organismo ed ambiente, con un'ottica lungimirante. Proseguono ed iniziano, infatti, gli eventi rilevanti alla definizione di circuiti funzionali come la sinaptogenesi, la mielinizzazione ed il pruning. Con la fine del PC il potenziale plastico è maggiormente deputato a compensazioni, sulla base delle strutture già costruite (Par. 1). Fonte: adattata da Kaplan et al. (2016).

3. Plasticità omeostatica

3.1. L'equilibrio tra eccitazione ed inibizione

"[...] The connection patterns are determined during development and sculpted by plasticity" (Wang, 2020).

L'integrità strutturale e funzionale del cervello è costantemente messa alla prova, sin dalle prime fasi del neurosviluppo quando gli eventi proliferativi e regressivi rivoluzionano le sue strutture, e l'alto grado di malleabilità e reattività lo costringe a modellare costantemente i suoi circuiti (Ramocki & Zoghbi, 2008; Tien & Kerschensteiner, 2018). Il cervello maturo vive in un'architettura di 100

miliardi di neuroni connessi in 100 trilioni di sinapsi eccitatorie ed inibitorie, in costante interazione ed azione per il funzionamento e l'adattamento cerebrale (Vitureira et al., 2012; Wilson et al., 2020). Eccitazione ed inibizione corticale possono essere indotte da diversi *pattern* sinaptici. Sinapsi eccitatorie possono essere attivate da altre eccitatorie, o indirettamente mediante disinibizione indotta dall'azione di interneuroni su interneuroni con bersaglio piramidale. L'inibizione corticale può essere invece ottenuta dalla stimolazione glutammatergica di interneuroni, o dall'azione GABAergica su neuroni glutammatergici (Nelson & Valakh, 2015).

Il potenziale plastico del cervello emerge anche dalla sua capacità di salvaguardare la sua stabilità strutturale e funzionale, per mantenersi flessibile ad accogliere opportunità di cambiamento, rispettando le sue strutture e i suoi funzionamenti (Vitureira et al., 2012; von Bernhardi et al., 2017; Tien & Kerschensteiner, 2018). Questa abilità risiede nella plasticità omeostatica, e si esprime primariamente nel mantenimento di un equilibrio tra attività eccitatoria ed inibitoria, attraverso la riorganizzazione dei circuiti con processi autoregolativi compensatori dei *pattern* di attivazione mossi dalle continue e diverse stimolazioni estrinseche e dai cambiamenti strutturali e funzionali connessi (Vitureira et al., 2012). Un circuito flessibile ed efficiente non può essere un sistema troppo saturo o troppo interdetto, incapace di sostenere ed utilizzare le sue connessioni (Ramocki & Zoghbi, 2008; Eagleman, 2021). Come scrivono Chaudhury e colleghi (2016), *"[...] l'equilibrio E/I* (eccitazione/inibizione) *è il fattore principale della plasticità attività-dipendente"*.

La plasticità omeostatica costituisce la base funzionale della plasticità antitetica alla plasticità Hebbiana, in quanto controbilancia, anziché rafforzare, un processo, per generare equilibrio impedendo la saturazione o l'interdizione che potrebbero derivare se agisse solo la plasticità Hebbiana (Tatti et al., 2017). Il meccanismo più studiato è lo *scaling* sinaptico, basato sulla rilevazione da parte dei neuroni dei personali *pattern* di scarica e la loro conseguente modulazione tramite la variazione della loro concentrazione recettoriale (von Bernhardi et al., 2017).

Si può dire, infatti, che la plasticità omeostatica si serva della plasticità sinaptica: il cervello calibra il rapporto eccitazione/inibizione (E/I) modificando proprietà ed attività sinaptiche (Vitureira et al., 2012). Può essere modificato il numero o livello di eccitabilità dei neuroni (Nelson & Valakh, 2015), ovvero la loro abilità a generare un PdA, variando quantità e proprietà dei canali recettoriali o il valore soglia del potenziale di membrana. Ad esempio, una bassa frequenza di stimolazione sinaptica può essere compensata dalla riduzione della soglia di eccitabilità del neurone post-sinaptico, per renderlo più prontamente attivabile. Il cervello è in grado anche di sostituire NT da Glu a GABA o viceversa (Tien & Kerschensteiner, 2018). Simile è il meccanismo della metaplasticità, la "plasticità della plasticità", in cui la plasticità omeostatica agisce sul potenziale plastico sulla base della storia di plasticità sinaptica: ad esempio, in un *network* con bassi livelli di attività per un periodo prolungato,

viene promossa la generazione di PLT, tramite l'abbassamento della soglia necessaria ad una sua induzione (Bourgeron, 2015).

I meccanismi attività-dipendenti possono essere visti con un'ottica omeostatica, fin dalla sinaptogenesi: il neurone post-sinaptico organizza l'accumulo di recettori in funzione dell'attività presinaptica, il terminale pre-sinaptico modifica le sue dimensioni[12] o il grado di rilascio di NT (Vitureira et al., 2012).

I circuiti modellano il loro E/I anche a livello di forza e numero delle sinapsi (Nelson & Valakh, 2015): un blocco di trasmissione GABAergica, ad esempio, stimola un aumento della densità di sinapsi inibitorie; gli interneuroni possono sacrificare la loro frequenza di scarica per compensare un blocco dell'attività globale piramidale (Tien & Kerschensteiner, 2018). Inoltre, in particolare durante i PC, l'occorrenza di eterosinapsi (sinapsi tra neuroni non in comunicazione reciproca, ma connessi allo stesso neurone post-sinaptico) promuove il consolidamento di cambiamenti nelle forze delle sinapsi di neuroni in competizione per la conquista dei propri circuiti, sulla base della contestuale globale forza sinaptica (Vitureira et al., 2012). Quando una cellula riceve poca eccitazione, viene ridotto l'*input* inibitorio su di essa (Nelson & Valakh, 2015).

È sostenuto che il E/I non si mantenga uniforme tra le aree, ma si distribuisca secondo un gradiente decrescente, basato su un criterio gerarchico, dalle zone dalle funzioni di più alto livello, come la corteccia prefrontale (PFC), che presentano prevalenza eccitatoria, a quelle deputate a processi di più basso livello, come la corteccia visiva (V1) (Wang, 2020).

3.2. Il contributo degli interneuroni GABAergici

Alla base della costruzione di una connettività con un E/I equilibrato, vi è primariamente l'azione compensatoria dell'inibizione all'eccitazione corticale (Sultan & Shi, 2018): si può dire, infatti, che la prima aspirazione di un circuito flessibile sia il raggiungimento di un livello base di inibizione corticale (Sprekeler, 2017). In quanto principale fonte di inibizione corticale (Bear et al., 2016), esercitata in circuiti sinaptici locali con neuroni piramidali di cui compensano l'attivazione[13], gli interneuroni GABAergici costituiscono i motori dell'omeostasi cerebrale e della plasticità cerebrale (Baroncelli et al., 2011; LeBlanc & Fagiolini, 2011; Chaudhury et al., 2016; Tien & Kerschensteiner, 2018). La classe più diffusa include quelli che esprimono la parvalbumina (PV) (interneuroni PV), in particolare le cellule *basket*, specializzate nel contrarre delle sinapsi con soma e dendriti di piramidali, e le cellule candeliere, che contraggono sinapsi asso-assoniche, presso il segmento iniziale assonico. Tra gli altri interneuroni, anche quelli esprimenti la somatostatina (SOM), che rispondono a

[12] Ad esempio, gli assoni sono in grado di cambiare la posizione e l'estensione del segmento iniziale assonico, l'area coinvolta primariamente nel rilascio (Tien & Kerschensteiner, 2018).

[13] Il termine "interneuroni" indica proprio la circoscrizione locale delle loro proiezioni: corpo cellulare, dendriti e processi assonali rimangono confinati nella stessa area anatomica (Méndez & Bacci, 2011).

stimolazioni da parte di piramidali con la loro inibizione (Méndez & Bacci, 2011; Lim et al., 2018; Sultan & Shi, 2018).

Il GABA salda le prime basi plastiche del cervello: inizialmente di potere eccitatorio, forma le prime sinapsi contribuendo alla sinaptogenesi ed alla prima attività corticale (Chaudhury et al., 2016; Vasung et al., 2019). Con la maturazione inibitoria inizia a scolpire il primo *pattern* di equilibrio sinaptico E/I, tramite la definizione del *pattern* temporale di attivazione piramidale, e sincronizzando l'attività globale (Méndez & Bacci, 2011; Nelson & Valakh, 2015; Sultan & Shi, 2018; Tien & Kerschensteiner, 2018). Costruisce il potenziale cerebrale di plasticità attività-dipendente, delineando i confini temporali dei PC, avviati da un aumento di attività inibitoria (Baroncelli et al., 2011; Kolb et al., 2017). In particolare, gli interneuroni PV, immersi nelle reti perineuronali (PNN, *perineuronal nets*), ne sanciscono l'inizio generando una transizione da attività corticale spontanea a evocata, ovvero attivabile da fonti estrinseche, e ne dirigono l'esito favorendo la cristallizzazione delle rappresentazioni corticali fino a quel momento costruite, e la specializzazione delle aree della corteccia (Takesian & Hensch, 2013; Toyoizumi et al., 2013; Cisneros-Franco et al., 2020; Chini et al., 2021). In particolare, promuovono la desincronizzazione dell'attività corticale globale inizialmente altamente correlata, dissociando i *pattern* sinaptici di gruppi piramidali con frequenza di scarica asincrona e rafforzando quelli con attività di scarica in sincronia. A sostegno di ciò, è stato riscontrato che l'interazione eccitatoria-inibitoria contribuisce alla formazione delle rappresentazioni sensoriali, sulla base di un processo competitivo volto alla specializzazione di risposta agli stimoli sensoriali delle cortecce sensoriali (Toyoizumi et al., 2013; Cisneros-Franco et al., 2020).

Le neurotrofine dimostrano nuovamente il loro ruolo nella connettività cerebrale, con l'azione del BDNF nella promozione dell'acquisizione di potere inibitorio degli interneuroni, basata sulla stimolazione di modificazioni strutturali come crescita e motilità dei neuriti, *pruning* delle spine, sviluppo e consolidamento di connessioni assonali (LeBlanc & Fagiolini, 2011; Takesian & Hensch, 2013; Cisneros-Franco et al., 2020).

Con il ruolo dell'inibizione si dimostra anche l'importanza dell'esperienza nella definizione dei PC: un ambiente arricchito promuove la maturazione inibitoria in quanto stimolante la produzione di BDNF, delineandosi in grado di anticipare l'inizio del periodo dalle maggiori opportunità per il cervello[14]. Permette anche di posticiparne la sua chiusura, riducendo livelli extracellulare di GABA e la densità delle PNN (Cisneros-Franco et al., 2020). Infatti, tipicamente un progressivo aumento delle PNN coincide con la chiusura del PC, tramite l'azione condivisa con proteine della ECM per la stabilizzazione delle sinapsi impedendo il modellamento delle spine, lo *sprouting* assonico e stimolando PV non spinosi (Takesian & Hensch, 2013; Dzyubenko et al., 2016).

[14] La deprivazione monoculare genera una riduzione delle connessioni inibitorie tra interneuroni PV e cellule piramidali (Takesian & Hensch, 2013).

Il GABA contribuisce alla definizione della plasticità cerebrale anche stimolando la selezione competitiva delle spine dendritiche (Takesian & Hensch, 2013). Inoltre, i recettori del GABA sono coinvolti nella migrazione neuronale, indirizzando la locomozione radiale con segnali di avvio e segnali di stop (Luhmann et al., 2015).

3.3. Le minicolonne

Gli interneuroni esercitano la loro azione anche attraverso le inibizioni laterali, permesse dalle minicolonne, di cui costellano il centro. Unità strutturali e funzionali fondamentali dell'organizzazione dei circuiti neuronali e di elaborazione di informazioni della corteccia cerebrale, adiacenti a formare le colonne corticali, le minicolonne permettono le interazioni laterali, connessioni orizzontali tra neuroni, dalla doppia funzionalità. Permettono l'elaborazione integrata delle informazioni elaborate da diverse fonti e favoriscono modularità e specializzazione funzionale[15] grazie alle inibizioni laterali, utili anche ad impedire la pervasività di eventuali cambiamenti coinvolgenti i gruppi neuronali di una sola colonna (McKavanagh et al., 2015; Ziats et al., 2015; Casanova & Casanova, 2019).

4. La plasticità dello sviluppo del connettoma

Il ruolo dell'E/I nella costruzione dei PC si riflette anche nella formazione del connettoma: infatti, anche i circuiti neurali presentano dei PC. La prima transizione da attività corticale spontanea ad evocata avviene nel terzo trimestre della gravidanza, quando avviene la cosiddetta prima espressione di plasticità *experience-expectant*. In questo periodo iniziano a generarsi le connessioni callosali (che collegano i due emisferi cerebrali) e a lunga distanza, per le quali si avvia il PC. In questa fase, le innervazioni talamo-corticali si sono già instaurate e si avvicina la chiusura del loro PC. Il loro sviluppo sembra infatti essere indipendente dall'esperienza, come i precoci processi di plasticità strutturale di proliferazione e migrazione neuronale e prima sinaptogenesi (Doll & Broadie, 2014), ma come dichiarano Vasung e colleghi (2019), gioca ruolo basilare nello sviluppo dei circuiti a lunga distanza (Carroll et al., 2021). Dimostrazioni di connettività pre-natale erano state offerte anche da Schöpf e colleghi nel 2014 e Moriah Thomason nello stesso periodo (Figura 3): nella seconda metà della gravidanza erano evidenti lo sviluppo di connettività a breve e su larga scala, ed un *pattern* sincronizzato di attività corticale tra aree cerebrali omologhe (Konkel, 2018).

[15] Ogni colonna è deputata ad una computazione neurale specifica (Wang, 2020).

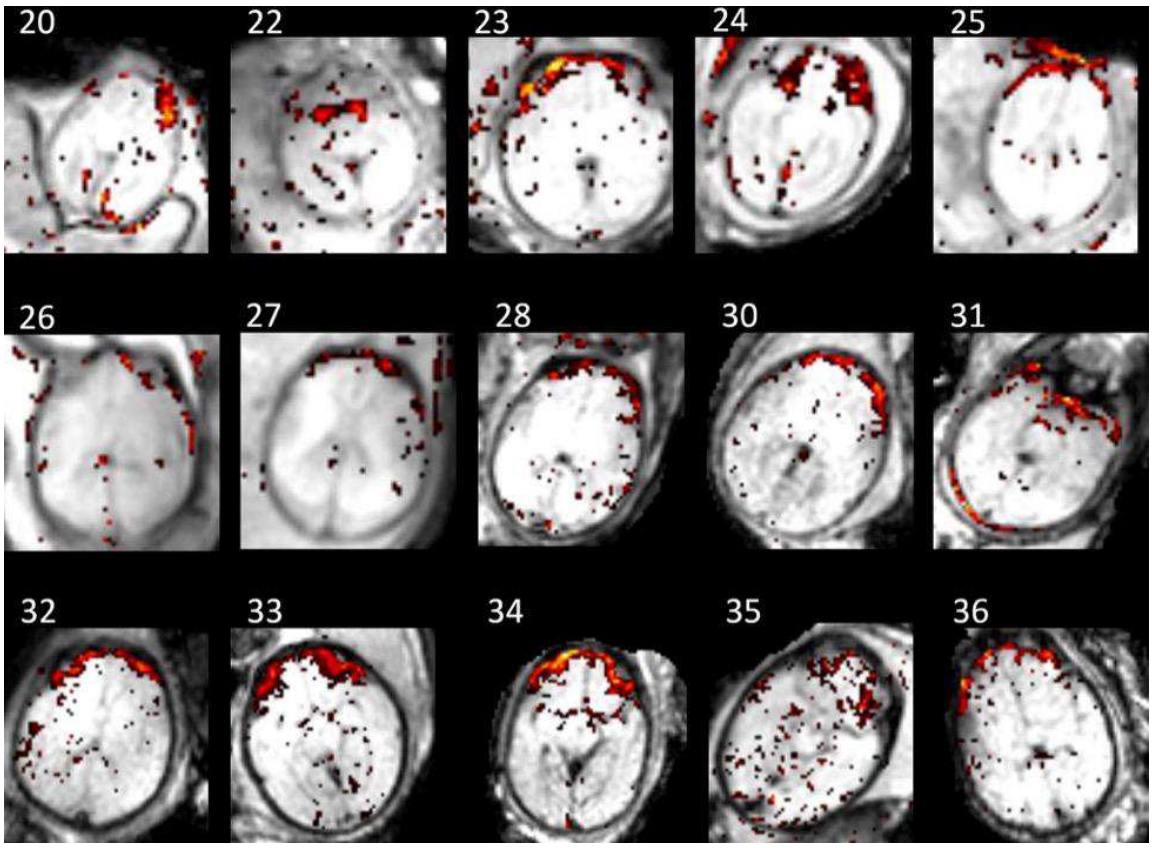

Figura 3. Immagini di risonanza magnetica funzionale (fMRI, *functional magnetic resonance imaging*) dell'attività neuronale in *resting-state* (stato di riposo cerebrale, in cui il cervello non è impegnato in alcuna attività o compito specifico) nel cervello fetale dalla 20esima alla 36esima settimana gestazionale registrata da (Schöpf et al., 2012). Seppur non si possano stabilire, come scrive Schöpf, i processi alla base di questi pattern di attività corticale, la loro presenza sostiene l'esistenza di connettività sinaptica. Fonte: Konkel, L. (2018).

Dal periodo post-natale la plasticità dipendente dall'esperienza inizia ad accompagnare la *experience-expectant*, funzionale alla formazione e riorganizzazione tramite *pruning* sinaptico su base esperienziale dei circuiti cortico-corticali entro aree circoscritte e risultanti dall'interazione tra aree più distanti. Tra cui, i mediatori di funzioni di alto livello, come i *network* frontali, che presentano un picco di plasticità tra i 2 e i 3 anni (Carroll et al., 2021). Il *pruning* permette di ridurre la ridondanza e creare circuiti efficienti e specializzati (Konkel, 2018).

Infine, Thomason ha rilevato, nel 2018, la funzionalità dell'attività corticale spontanea del periodo pre- e post-natale per l'organizzazione del connettoma su basi di plasticità attività-dipendente.

CAPITOLO 2

IL DISTURBO DELLO SPETTRO DELL'AUTISMO

Dalla quinta e corrente edizione del Manuale Diagnostico e Statistico dei Disturbi Mentali (DSM-5) pubblicata dall'American Psychiatric Association nel 2013, l'autismo è definito da un gruppo eterogeneo di disturbi del neurosviluppo (Mammarella et al., 2015) riuniti nella categoria di "Disturbo dello Spettro dell'Autismo" (*Autism Spectrum Disorder,* ASD): il Disturbo di Asperger, il Disturbo Pervasivo dello Sviluppo Non Altrimenti Specificato ed il Disturbo Disintegrativo dell'Infanzia. La definizione clinica dell'autismo è così costruita su uno spettro dimensionale in cui rappresentare l'eterogeneità e l'unicità della diagnosi sulla base della combinazione di natura e gravità dei sintomi presentati dal singolo (Vianello & Mammarella, 2015; Lanillos et al., 2020).

1. Criteri diagnostici

Secondo le linee guida inserite nel DSM-5 (APA, 2013; Kring et al. 2017), l'autismo è caratterizzato da:

A. *Deficit* persistenti della comunicazione e dell'interazione sociale in molteplici contesti come manifestato dai seguenti sintomi presenti attualmente o nel passato.
   1. *Deficit* della reciprocità socio-emotiva: da un approccio sociale anomalo e dal fallimento della normale reciprocità della conversazione ad una ridotta condivisione di interessi, emozioni o sentimenti, fino all'incapacità di dare inizio o di rispondere a interazioni sociali.
   2. *Deficit* dei comportamenti non verbali: difficoltà o assenza di comprensione ed uso di gesti, espressività facciali e linguaggio del corpo ed anomalie del contatto visivo.
   3. *Deficit* dello sviluppo, gestione e comprensione delle relazioni: dalle difficoltà ad adattare il comportamento per adeguarsi ai diversi contesti sociali, alle difficoltà di condividere il gioco di immaginazione o di fare amicizia, all'assenza di interesse verso i coetanei.

B. *Pattern* di comportamento, interessi o attività ristretti e ripetitivi, come manifestato da almeno due dei seguenti sintomi presenti attualmente o nel passato.
   1. Movimenti, uso degli oggetti o eloquio stereotipati o ripetitivi.
   2. Insistenza nell'immodificabilità, aderenza alla *routine* o rituali di comportamento verbale o non verbale, con estrema resistenza a piccoli cambiamenti, difficoltà nelle fasi di transizione, schemi di pensiero rigidi, saluti rituali, necessità di percorrere la stessa strada o di mangiare lo stesso cibo ogni giorno.
   3. Interessi limitati e fissi, anomali per intensità o profondità: forte attaccamento o preoccupazione nei confronti di oggetti insoliti, interessi circoscritti o perseverativi.

4. Iper- o iporeattività in risposta a stimoli sensoriali o interessi insoliti verso aspetti sensoriali dell'ambiente: per esempio, indifferenza a dolore/temperatura, reazione di avversione nei confronti di suoni o consistenze tattili specifici, tendenze eccessive ad annusare o toccare oggetti, fascinazione per luci o movimenti.

C. I sintomi devono essere presenti nel periodo precoce dello sviluppo (ma possono non manifestarsi pienamente prima che le esigenze sociali eccedano le capacità limitate, o essere mascherati da strategie apprese in età successiva).

D. I sintomi causano compromissione clinicamente significativa del funzionamento in ambito sociale, lavorativo o in altre aree importanti.

E. Queste alterazioni non sono spiegate da disabilità intellettiva o ritardo globale dello sviluppo.

2. Caratteristiche cliniche

"[...] Bisogno di solitudine, bisogno di uniformità. Essere soli in un mondo immutabile."

(Grandin & Panek, 2014)

La prima classificazione clinica dell'autismo risale al 1943, quando lo psichiatra Leo Kanner osservò un *pattern* condiviso di comportamenti atipici in 11 bambini tra i 2 e gli 8 anni: non erano in grado di entrare in relazione con gli altri, avevano un linguaggio molto limitato ed esprimevano un forte bisogno che tutto rimanesse com'era (Vianello & Mammarella, 2015; Kring et al., 2017). Queste atipicità rispecchiano le due aree principali di compromissione nell'ASD ancora attuali, in cui confluiscono i sintomi *core* del disturbo: la sfera di comunicazione ed interazione sociale, e l'area dei comportamenti e degli interessi (Mammarella et al., 2015).

2.1. I deficit socio-comunicativi

Nel DSM-5 la reciprocità socio-emotiva è definita *"[...] la capacità di relazionarsi con gli altri e di condividere pensieri e sentimenti*" (APA, 2013). Carenze in quest'area determinano approcci sociali atipici o fallimentari, espressi, ad esempio, nella rara iniziativa di saluto (Kring et al., 2017) e nella scarsa partecipazione attiva alle conversazioni con mancanza di interesse e/o di attenzione alle parole dell'interlocutore, di risposte o di domande di restituzione in merito al racconto ascoltato. Le interazioni sono unilaterali, finalizzate unicamente ad avanzare richieste o ad etichettare e non costruite sull'attenzione reciproca. Tra le evidenze precoci più comuni, infatti, troviamo l'incapacità di coinvolgersi nello spazio triadico di attenzione congiunta in cui il *caregiver* e il bambino condividono il *focus* attentivo su una fonte esterna oggetto dell'interazione, riflessa nei mancati tentativi di attirare l'attenzione su di sé con il contatto visivo o di seguire con lo sguardo ciò che viene indicato o guardato dall'altro (APA, 2013; Kring et al., 2017). A sostegno di ciò, sono tipiche dell'ASD tendenze di evitamento del contatto oculare o anomalie dello sguardo, come profonde

fissazioni nel vuoto, o dal carattere così assente che sembrano oltrepassare la persona. Poste in relazione al limitato repertorio di comunicazione gestuale ed espressività facciale e le difficoltà della loro comprensione (APA, 2013), queste anomalie contribuiscono a spiegare anche le diffuse difficoltà imitative, osservabili nei tentativi precoci del neonato di imitare espressioni facciali e azioni eseguite dalle persone attorno. L'interesse sociale può essere ridotto o assente, e manifestarsi come una riluttanza a stabilire un contatto fisico ed un'incapacità o mancanza di desiderio di condividere interessi ed emozioni con gli altri, fino ad arrivare ad episodi di (apparente) etero-aggressività (APA, 2013; Vianello & Mammarella, 2015).

Alla base delle difficoltà nella comunicazione e reciprocità sociale Baron-Cohen individua nel 1989 un inadeguato sviluppo della teoria della mente (*Theory of Mind*, ToM), che riflette l'incapacità di comprendere ed attribuire a sé e agli altri stati mentali come pensieri, emozioni, intenzioni, di accettare che pensieri altrui possano essere diversi dai propri, e sfruttare questa capacità per prevedere ed interpretare i comportamenti altrui (Mammarella et al., 2015; Vianello & Mammarella, 2015). La ToM pone le basi della comunicazione pragmatica, dove si osservano le principali difficoltà linguistiche dell'ASD, basata sulla comprensione e l'inferenza dei significati, l'utilizzo e l'interpretazione del linguaggio simbolico e ironico, e della prosodia (Groen et al., 2008), l'osservanza delle regole sociali implicite e la modulazione del comportamento e del registro linguistico in base al contesto e alle possibili reazioni degli altri (APA, 2013). L'interazione triadica dell'attenzione congiunta è precursore della ToM, in quanto richiede l'interpretazione delle intenzioni altrui per orientare la propria attenzione (Vianello & Mammarella, 2015). Inoltre, dato il ruolo dell'attenzione congiunta nell'acquisizione del linguaggio, la ToM risulta mediare anche lo sviluppo delle abilità linguistiche (Groen et al., 2008).

Nei bambini più piccoli, le carenze sociali possono anche essere osservate nella difficoltà a partecipare e/o richiedere *routine* sociali come il gioco del solletico[16].

2.2. Interessi, attività o comportamenti attività insoliti, ristretti e ripetitivi

La seconda categoria sintomatologica rivela una rigidità di tipo comportamentale e cognitivo.

La rigidità comportamentale si esprime in comportamenti motori ripetitivi e ritmici, come agitazione e/o battiti continui delle mani e incessanti dondolii. Queste stereotipie motorie si configurano spesso come attività di auto-stimolazione sensoriale, manifestate anche nella manipolazione di oggetti e in fissazioni ravvicinate di oggetti inanimati, semplici o complessi, e meccanici (come aspirapolveri) o di movimenti ripetitivi, come ruote che girano o luci intermittenti (Kring et al., 2017). In questa

[16] Esempio tratto dall'attività "Anticipazione di una *routine* sociale" del Modulo 1 dell'ADOS-2 (*Autism Diagnostic Observation Schedule 2*), strumento di osservazione standardizzata e semi-strutturata di comportamenti associati all'autismo.

direzione, le stereotipie rispettano interessi atipici per aspetti sensoriali come il movimento, la luce, gli odori e consistenze tattili (APA, 2013), parti delle anomalie sensoriali che caratterizzano l'ASD. Queste possono esprimersi non solo in comportamenti di ricerca sensoriale, ma anche in un'ipersensibilità (o iperreattività) per input sensoriali associata a frustrazione e reazioni emotive esagerate (Vianello & Mammarella, 2015) o comportamenti di evitamento a rumori forti e improvvisi, o a particolari odori, o in un'iposensibilità (o iporeattività), riflessa nell'indifferenza al dolore o alle temperature (APA, 2013; Grandin & Panek, 2014). I comportamenti ripetitivi possono trovare così origine nelle atipicità dell'elaborazione sensoriale, che generano nei pazienti la percezione di un mondo intenso, in costante e rapido cambiamento, in cui trovare un punto fermo: *"[...] la risposta del cervello potrebbe essere quella di bloccare rapidamente il repertorio comportamentale dell'individuo inducendo routine che vengono ossessivamente ripetute"* (Grandin & Panek, 2014). Le stereotipie possono fungere anche da modalità di intrattenimento in situazioni percepite ansiogene, spiacevoli, noiose o e di gestione di eccessiva esaltazione (Lanzarini et al., 2021). Tra le stereotipie è compreso anche l'eloquio ripetitivo (APA, 2013), caratterizzato dalle ecolalie, ripetizioni fedeli immediate o differite di parole altrui prive di scopo comunicativo e per il paziente senza un significato consapevole (Grandin & Panek, 2014). Quando sono parole riferite all'individuo stesso, sono spesso associate all'inversione dei pronomi, l'uso dei pronomi "lui/lei" o "tu" in frasi autoriferite (Kring et al., 2017). Lanzarini e colleghi (2021) individuano nel repertorio ecolalico anche ripetizioni sillabiche, vocalizzazioni afinalistiche, e crisi patologiche di riso o pianto.

Sono concettualizzati anche comportamenti ripetitivi a base più cognitiva (Abbott et al., 2018): interessi molto circoscritti che si traducono nella fissazione per tematiche, che possono divenire gli argomenti prediletti dei discorsi (Belmonte et al., 2004), o nel forte attaccamento ad oggetti, tenuti costantemente tra le mani (Kring et al., 2017). La rigidità può caratterizzare anche le modalità di pensiero, sotto forma di difficoltà a dissociarsi dalla realtà alla volta dell'immaginazione e dell'astrazione, e di un'insistenza nell'immutabilità associata a disagio ed intolleranza a cambiamenti e novità. Questo può essere osservato nell'incapacità di coinvolgersi nel gioco di finzione o simbolico, nella preferenza per giochi con regole (APA, 2013), nel desiderio di rispettare ossessivamente *routine* quotidiane e nella riluttanza a provare nuovi cibi. I sostenitori della ToM individuano nel gioco simbolico la base per lo sviluppo della ToM, che favorisce la meta-rappresentazione necessaria alla figurazione di situazioni, stati mentali e persone dissociate dall'ambiente reale (Vianello & Mammarella, 2015).

La rigidità comportamentale e cognitiva può convergere, inoltre, nell'attuazione di rituali dal carattere ossessivo, dall'allineare oggetti a creare assemblaggi complessi (Kring et al., 2017).

3. Autismo a basso funzionamento e Autismo ad alto funzionamento

Un'attuale classificazione dell'ASD vede la distinzione, sulla base del livello di funzionamento cognitivo e delle abilità linguistiche, in Autismo a basso funzionamento ed Autismo ad alto funzionamento (Mammarella et al., 2015). Anche definito Autismo Senza Disabilità Intellettiva, quest'ultimo è caratterizzato da un funzionamento cognitivo nella media o superiore[17] ed uno sviluppo del linguaggio normotipico, a scapito di *deficit* pragmatici (Vianello & Mammarella, 2015; Perrotta, 2019). Il profilo di basso funzionamento, caratterizzato da un Quoziente Intellettivo (QI) inferiore a 70 (con diagnosi ulteriormente specificata dal grado di gravità della disabilità intellettiva) è caratterizzato da una maggior prevalenza e gravità dei sintomi ripetitivi: è probabile che un buon funzionamento cognitivo possa permettere l'attuazione di strategie compensative o di regolazione di questi comportamenti (Rosen et al., 2021). Il ritardo nell'acquisizione del linguaggio, non universale (Vianello & Mammarella, 2015), è più tipico nel profilo di basso funzionamento in cui contribuisce all'emergere di difficoltà di comprensione e produzione del linguaggio più severe. Se acquisito, il linguaggio può presentare atipicità, come espressioni telegrafiche, ecolalie, uso di neologismi, parole inusuali, di un linguaggio manierato, troppo letterale e prolisso (APA, 2013). Se tipicamente i tratti autistici sono osservabili nelle fasi più precoci dello sviluppo (soprattutto se il ritardo dello sviluppo è particolarmente grave; APA, 2013), con possibilità di una diagnosi affidabile entro i 2 anni (Mammarella et al., 2015), nell'autismo ad alto funzionamento il periodo di formulazione della diagnosi è più esteso. Le buone abilità cognitive possono permettere l'attuazione di strategie compensative che sopperiscano i sintomi principali (vedi Criterio C dei criteri diagnostici), fino a quando le esigenze sociali iniziano ad eccedere le abilità (Perrotta, 2019).

4. Caratteristiche cognitive dell'ASD

I *deficit* socio-comunicativi e di ToM contribuiscono a definire le disfunzioni di cognizione sociale che caratterizzano l'ASD, quella componente della cognizione che permette la percezione, il riconoscimento e l'uso di emozioni e indizi sociali, l'esibizione di interesse sociale (motivazione sociale), le tendenze di comportamenti di avvicinamento e l'organizzazione adattiva del comportamento sulla base di queste abilità (Lim & Young, 2006; Fernandes et al., 2018). L'alterata cognizione sociale, in associazione alla scarsa empatia che spesso caratterizza i pazienti ASD

[17] Un sottogruppo di pazienti con ASD ad alto funzionamento (anche superiore alla media) rientra nella Sindrome di Asperger, particolarmente distinta da interessi molto circoscritti e spesso insoliti per il livello di sviluppo, *deficit* socio-relazionali, con approcci bizzarri sostenuti da difficoltà nel riconoscimento delle emozioni altrui e da diffusi fraintendimenti dei significati non espliciti nei discorsi (Perrotta, 2019).

(Belmonte et al., 2004), influenza l'instaurazione e il mantenimento di relazioni coerenti al livello di sviluppo e di comprensione del loro significato simbolico[18].

La rigidità e la perseveranza delle stereotipie comportamentali e cognitive mostrano evidenza delle disfunzioni – sostenute da Pennington, Ozonoff e Hill (cit. in Mammarella et al., 2015 e Vianello & Mammarella, 2015) – di memoria di lavoro, pianificazione, flessibilità cognitiva, inibizione ed auto-monitoraggio, le funzioni esecutive che permettono di organizzare, pianificare ed inibire i propri comportamenti (Mammarella et al., 2015; Vianello & Mammarella, 2015). Il contributo della flessibilità cognitiva si lega anche alla cognizione sociale nella capacità di modulare i propri comportamenti (Kyriakopoulos et al., 2015).

Uta Frith individua nell'ASD un *deficit* di elaborazione delle informazioni, base della tendenza all'eccessiva focalizzazione sui dettagli (Vianello & Mammarella, 2015). Nonostante permetta competenze in compiti di percezione visiva richiedenti un'analisi dettagliata (come l'individuazione di figure nascoste) (Belmonte et al., 2004), questa preferenza impedisce la capacità di *"[...] afferrare gli insiemi senza completa attenzione alle singole parti costituenti"* (Vianello & Mammarella, 2015), l'elaborazione integrata delle informazioni in un contesto globale (Groen et al., 2008; Mammarella et al., 2015), rilevante anche a livello sociale nell'estrazione dei significati generali degli eventi e dei discorsi senza cadere in fraintendimenti. Le difficoltà di elaborazione globale sembrano fornire una spiegazione anche delle stereotipie, in cui avviene la perdita dell'obiettivo originario dell'azione (Vianello & Mammarella, 2015). Le difficoltà di integrazione si riflettono anche nei *deficit* di elaborazione esecutiva di alto livello nel cervello autistico (Belmonte et al., 2004), che si basa sull'integrazione, a carico delle aree corticali superiori, degli *input* provenienti dalle aree più semplici (sensoriali) per il funzionamento dei processi esecutivi più complessi: ad esempio, per realizzarsi, la comunicazione richiede primariamente l'elaborazione parallela di *input* visivi, uditivi e somatosensoriali. Allo stesso modo, *deficit* di elaborazione sensoriale possono implicare *deficit* di percezione sensoriale primaria e quindi impedire la successiva integrazione di elaborazione sensoriale, sostenendo nuovamente le anomalie sensoriali (LeBlanc & Fagiolini, 2011).

5. Caratteristiche associate

Il DSM-5 richiede la definizione della diagnosi sulla base del grado di gravità del disturbo[19] e della presenza di disabilità intellettiva, altro disturbo del neurosviluppo, del linguaggio, condizioni

[18] Può esserci preferenza per solitudine o amicizie con persone più grandi o più piccole, fino all'interesse di instaurare amicizie non associato ad un'idea realistica del significato di un rapporto di amicizia (APA, 2013).

[19] Il criterio di valutazione della gravità corrisponde al livello di richiesta di supporto (minimo, consistente o molto consistente), determinato dal grado di compromissione nel funzionamento dell'individuo, dell'entità dei comportamenti ristretti e ripetitivi e dei *deficit* socio-comunicativi. Il DSM-5 evidenzia che la gravità può variare nei diversi contesti e oscillare nel tempo (APA, 2013; Vianello & Mammarella, 2015).

mediche[20], neurologico, del comportamento, o catatonia (Mammarella et al., 2015; Vianello & Mammarella, 2015). Nell'ASD sono frequenti difficoltà motorie, come un'andatura stravagante, camminare sulla punta dei piedi, postura, gesti e mimica facciale atipiche, scarse abilità fino-motorie, nell'equilibrio (Grandin & Panek, 2014) o sintomi catatonici, come *freezing* motorio o mutismo. Possono verificarsi episodi di auto-aggressività, in associazione a crisi di pianto e stereotipie motorie, come colpirsi il capo (APA, 2013; Lanzarini et al., 2021).

5.1. La prevalenza di sintomi psicotici positivi nell'ASD

Nel suo processo di riconoscimento, l'ASD è stato spesso messo in relazione con la psicosi: fino alla distinzione negli anni 70, l'autismo identificava sintomi della schizofrenia e veniva considerato una "*psicosi infantile*" nella sua espressione precoce (Kyriakopoulos et al., 2015; Lanillos et al., 2020; Rosen et al., 2021). Bleuler, nel 1950, definiva con *"pensiero autistico"* il *"[...] desiderio infantile di evitare la realtà insoddisfacente e sostituirla con immaginazione ed allucinazioni*". Oggi è possibile trovare evidenza di psicosi nell'ASD, con una percentuale di comorbilità del 34.8%. In particolare, i *deficit* di elaborazione delle informazioni dell'ASD possono esacerbare l'occorrenza di psicosi, la *"[...] condizione di perdita di contatto della realtà"* manifestata in allucinazioni e deliri (Ribolsi et al., 2022). I deliri, convinzioni contrarie alla realtà, immodificabili anche di fronte ad evidenze contraddittorie (Kring et al., 2017), nell'ASD potrebbero essere associati ad una condizione di "spaesamento" derivabile dai *deficit* sociali che non permettono una completa comprensione del mondo sociale. È inoltre sostenuto il ruolo delle carenze nella ToM, le quali, sfavorendo la mentalizzazione e la comprensione degli stati mentali altrui, possono favorire lo sviluppo di pensieri ostili e paranoici (Ribolsi et al., 2022). Le allucinazioni indicano forti percezioni sensoriali in assenza di stimolo ambientale rilevante (Kring et al., 2017): le atipicità dell'elaborazione sensoriale nell'ASD possono generare esperienze sensoriali inusuali, come la percezione di suoni senza una fonte individuabile (Ribolsi et al., 2022). Varcin e colleghi (2022) evidenziano una maggiore vulnerabilità maschile, che aumenta con l'età[21]; tratti autistici precoci promuovono la vulnerabilità allo sviluppo di esperienze psicotiche, ovvero di quei sintomi psicotici presenti in una misura insufficiente alla diagnosi di un disturbo psicotico (Ribolsi et al., 2022), in adolescenza (Kyriakopoulos et al., 2015).

[20] È frequente la comorbilità con epilessia (Rosen et al., 2021).
[21] Difatti, l'esordio della schizofrenia è tipicamente in età tardo-adolescenziale/adulta.

CAPITOLO 3

ALTERAZIONI DI PLASTICITÀ CEREBRALE STRUTTURALE ED OMEOSTATICA NEL CERVELLO AUTISTICO

I disturbi del neurosviluppo derivano da deviazioni delle tipiche traiettorie di sviluppo cerebrale caratterizzate dagli specifici e coordinati processi di plasticità cerebrale (cfr. Cap. 1), diretti da meccanismi intrinseci, come le regole genetiche, ed estrinseci, come l'esperienza, fondamentale al modellamento della configurazione dei circuiti neurali (Courchesne & Pierce, 2005a). Nell'ASD le alterazioni di plasticità cerebrale risiedono sia negli eventi di modificazioni strutturali, che nella sua funzione omeostatica, la quale, fornendo modalità di reazione alle deviazioni stesse, rende ogni cervello ASD unico. Ogni cervello, con il suo *background* genetico e le sue potenzialità strutturali ed omeostatiche, genera la sua personale traiettoria di adattamento da eseguire (Bourgeron, 2015). Questa idea trova punti in comune con la concettualizzazione di Johnson (2017) del neurosviluppo dell'ASD come risultato dell'adesione a processi compensatori alle alterazioni.

Gli eventi plastici più sostanziali avvengono nei periodi fetali e nei primi post-natali – i momenti allo stesso tempo più rivoluzionari e di vulnerabilità per un disturbo del neurosviluppo come l'ASD (Courchesne et al., 2007), che coprono il periodo chiave per l'identificazione e l'analisi delle basi neurobiologiche (Courchesne et al., 2011) e comportamentali dell'ASD.

1. La crescita cerebrale del primo periodo post-natale

Le prime evidenze di anomalie cerebrali si osservano nelle traiettorie di crescita del cervello dei primi 2 anni, quando è in corso il PC dello sviluppo del connettoma, in cui sviluppo gliale, mielinizzazione, sinaptogenesi, *pruning* ed apoptosi agiscono coordinati alla formazione attività-dipendente dei circuiti neurali (Courchesne et al., 2005; LeBlanc & Fagiolini, 2011; Muhle et al., 2018). Se alla nascita il volume cerebrale è comparabile alla norma, tra i 6 e i 12 mesi si verifica un'iper-espansione della superficie corticale, e tra i 12 e i 24 mesi un sostanziale aumento del volume cerebrale, che a 2/3 anni arriva a superare del 10% il normotipico (Courchesne et al., 2005), costituendo le basi di una caratteristica comune a molti pazienti ASD che già Kanner notò in 5 degli 11 bambini che osservò nel suo lavoro clinico, la macrocefalia (Verhoeven et al., 2010). Tra i 2 e i 4 anni la crescita cerebrale va incontro ad un rallentamento o ad un arresto prematuro, esteso fino alla (pre)adolescenza (Courchesne et al., 2011; Bonnet-Brillhault et al., 2018; Muhle et al., 2018).

La traiettoria di crescita cerebrale dell'ASD si completa con una terza fase "di degenerazione", in cui processi secondari assumono una funzione correttiva dell'esuberanza sinaptica e neuronale generatasi, alla volta di un rimodellamento funzionale dei circuiti. Courchesne e colleghi (2011) individuano caratteristiche di questa fase una perdita di neuroni dell'amigdala, del giro fusiforme e

del cervelletto, un rimpicciolimento di neuroni (cerebrali e cerebellari) e minicolonne, un'atrofia dell'amigdala, dell'insula e del giro frontale inferiore, una riduzione dell'arborizzazione dendritica, attivazione microgliale e un aumento del rilascio di molecole pro-apoptotiche, anti- e pro-infiammatorie. Studi su modelli animali di ASD hanno dimostrato come risposte neuroinfiammatorie ad infiammazioni materne portino allo sviluppo di comportamenti ripetitivi e ad accrescimento cerebrale. Il ruolo della neuroinfiammazione nell'eziopatogenesi autistica è sostenuto anche da rilevazioni *post-mortem* in cervelli ASD di attiva risposta neuroinfiammatoria, associata ad attivazione microgliale e astrocitica e rilascio di citochine (Bonnet-Brillhault et al., 2018).

L'eccesso neuronale, associato alle atipiche fasi di crescita del cervello, colpisce prevalentemente le cellule piramidali delle cortecce temporali (T) e frontali (F), con particolare riferimento alla PFC dorsolaterale e mediale (in cui è compresa la corteccia cingolata anteriore (ACC, *anterior cingulate cortex*). Queste aree sono coinvolte nei circuiti cortico-corticali funzionali ai processi di alto livello più compromessi nell'ASD, coerenti ai *deficit* linguistici, sociali, emotivi e comunicativi (Courchesne & Pierce, 2005a; Courchesne et al., 2007).

Un destino opposto riguarda, invece, le cellule di Purkinje del cervelletto, tipicamente ridotte nel cervello ASD (Figura 4) (Courchesne et al., 2005).

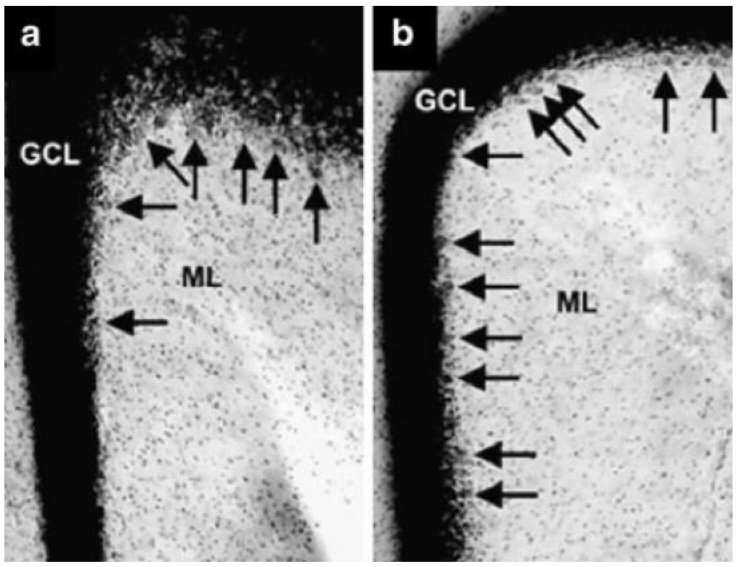

Figura 4. Fotomicrografia di una parte del cervelletto di un paziente ASD maschile di 13 anni (a) e di un soggetto maschio di controllo di 14 anni (b). Le frecce indicano le cellule di Purkinje, tra lo strato granulare (GCL, *granule cell layer*) e lo strato molecolare (ML, *molecular layer*). Si noti la minor definizione del confine tra i due strati nel cervello autistico, sostenuta da un minor numero di cellule di Purkinje. Fonte: Verhoeven et al. (2010).

Alla base di questa eccedenza neuronale vi è un'alterata regolazione della co-occorrenza di processi progressivi e regressivi (Muhle et al., 2018) caratteristica della competizione per la sopravvivenza neuronale, derivante da *deficit* o ritardi della fase apoptotica, o da neurogenesi di reazione ad eventi perturbanti, anche pre-natali, come può accadere in un'azione di risposta neuroinfiammatoria (per la quale vi sono evidenze pre-natali da analisi *post-mortem* di cervelli ASD; Bonnet-Brillhault et al., 2018). Difetti nella neurogenesi pre-natale non spiegano l'assenza di macrocefalia alla nascita;

tuttavia, è da ricordare che le aree frontali, quelle coinvolte nell'iper-accrescimento, godono di una traiettoria di sviluppo più estesa nel tempo, per le quali, quindi, potrebbero non esservi evidenze di anomalie al momento della nascita. Inoltre, Bonnet-Brillhault e colleghi (2018) spiegano la tipicità cerebrale alla nascita, nonostante le evidenze di anomalie pre-natali, con la possibilità di alterazioni della grandezza dei neuroni derivanti da anomalie nello *switch* inibitorio del GABA. Ritardi della fase apoptotica sono coerenti con l'arresto prematuro di crescita, e costituiscono un'ipotesi più diffusa nella ricerca rispetto a meccanismi di nuova neurogenesi (Courchesne et al., 2005).

La macrocefalia è coerente con teorie che sostengono l'esistenza di un *pattern* di iperconnettività nel cervello ASD. Una conferma deriva da un confronto della configurazione della connettività strutturale tra bambini di 36 mesi con ASD e coetanei con un altro disturbo dello sviluppo: i cervelli ASD hanno mostrato una maggior connettività tra aree F, T, striatali e del cingolo, tutte zone coerenti con i *deficit* sociali, comportamentali, esecutivi e sensoriali dell'ASD (Conti et al., 2017).

I primi 2 anni coincidono anche con l'emergenza dei primi sintomi dell'ASD (Courchesne et al., 2007; Courchesne et al., 2011; Hazlett et al., 2017), evidenza della precocità delle basi di un disturbo del neurosviluppo come l'ASD. Hazlett e colleghi (2017) hanno trovato una correlazione tra l'espansione della superficie corticale e la formulazione di una diagnosi a 24 mesi, e tra l'aumento di volume corticale dei 12-24 mesi e la gravità dei *deficit* sociali.

2. Iperconnettività locale e ipoconnettività a lungo raggio

L'eccesso neuronale porta con sé un aumento di assoni, dendriti, sinapsi e mielina, e così anche della materia bianca (MB) (Gilbert & Man, 2017). Quest'ultima, composta dai processi neuritici, costituisce i tratti di connessioni cerebrali, che nel cervello ASD si accumulano nella MB "radiale" (Courchesne et al., 2007) sotto le cortecce F e T, generando un'iperconnettività focale. Questa esuberanza locale inibisce l'estensione delle connessioni dei circuiti a lungo raggio, come i cortico-corticali, interemisferici, e tra aree distanti come i fronto-posteriori o fronto-temporali. Ne sostiene evidenza anche la rilevazione nella MB di ristrette estensioni assonali, minor spessore di guaina mielinica ed estesa arborizzazione in aree circoscritte, realtà che potrebbero suggerire alterazioni nel processo di mielinizzazione (Ziats et al., 2015). Difetti dei meccanismi strutturali fondanti lo sviluppo dei circuiti e anomalie nella crescita cerebrale contribuiscono così ad una rete di connettività funzionale alterata caratterizzata da iperconnettività frontale e temporale ed ipoconnettività tra i circuiti fronto-posteriori e fronto-temporali, caratteristica cerebrale dell'ASD diffusamente sostenuta (Courchesne et al., 2005; Courchesne et al., 2007; Muhle et al., 2018). Questo *pattern* di connettività nuoce all'organizzazione funzionale del connettoma: il sistema non risponde agli stimoli con un'attivazione selezionata di gruppi sinaptici specifici per uno stimolo, ma su un'iperattivazione disorganizzata generale. Si crea così un sovraccarico che impedisce un'accurata elaborazione

primaria, locale e selettiva, e la successiva propagazione dell'attivazione alle aree più alte, come richiesto nelle operazioni di integrazione alla base dell'elaborazione sensoriale (Belmonte et al., 2004). Il funzionamento isolato delle aree più semplici (come quelle sensoriali) sembra essere preservato, ma è deficitario nell'interazione con le aree più alte. *Deficit* di integrazione e ipoconnettività su larga scala inficiano sulle funzioni di alto livello, sostenute prevalentemente da connessioni diffuse, come l'organizzazione del comportamento sulla base degli scopi e del contesto e l'elaborazione sensoriale (Courchesne et al., 2005), spiegando i *deficit* di coordinazione motoria e le anomalie percettive che si ritrovano nell'ASD (Belmonte et al., 2004). Questo può spiegare, inoltre, la rigidità comportamentale e cognitiva, lo stile preferenziale di elaborazione locale e le carenze nelle funzioni esecutive e nella pragmatica. Le funzioni di alto livello permettono, infatti, l'iniziativa e l'interpretazione degli aspetti socio-comunicativi e socio-emozionali, e processi cognitivi come attenzione e memoria, ulteriori caratteristiche deficitarie di molti pazienti ASD (Courchesne et al., 2005). I circuiti temporali, frontali e parietali (P) costituiscono il "cervello sociale", mediatore della percezione fisica e psicologica di sé in relazione ai comportamenti e agli stati degli altri, del vissuto e della comprensione delle emozioni e della ToM (Courchesne et al., 2007; Kandel, 2018). Ne fa parte anche il sistema dei neuroni specchio, che si attiva nell'osservazione di azioni altrui con lo scopo di comprenderle e riprodurle, costituendo una base dell'imitazione, carente nell'ASD. In connessione al sistema limbico permette le abilità socio-cognitive e l'empatia, con il riconoscimento e la comprensione delle emozioni altrui. Studi fMRI hanno rilevato assenza di attivazione del sistema durante l'osservazione di espressioni facciali in bambini ASD, sostituita da quella delle aree motorie e visive, forse come fenomeno compensatorio (Minshew & Williams, 2007). L'ipoconnettività a lungo raggio potrebbe anche spiegare i fallimenti nell'acquisizione del linguaggio, sostenuta, secondo evidenze di risonanza magnetica nucleare da circuiti tra le aree F, occipitali, T e cerebellari (Courchesne et al., 2007). L'ipoconnettività è inoltre sostenuta da una ridotta grandezza del corpo calloso (il fascio di fibre deputato alla connessione tra i due emisferi cerebrali) emersa da studi di risonanza magnetica con tensione di diffusione (Verhoeven et al., 2010). Inoltre, è stata rinvenuta una relazione con stereotipie linguistiche, con la presenza di ecolalia in bambini con agenesia del corpo calloso[22] (Hutsler & Casanova, 2016).

Le alterazioni nella connettività si estendono anche ai circuiti cortico-striatali, tra le cortecce e lo striato, parte dell'area temporale comprendente nucleo caudato, putamen e globo pallido, configuratosi associati ai comportamenti ristretti e ripetitivi (Abbott et al., 2018) (cfr. Par. 8).

Alla base delle alterazioni di connettività è evidenziato il ruolo dei neuroni del SP: primi neuroni sviluppati, alcuni vanno incontro all'apoptosi funzionale alla formazione dei circuiti a lunga distanza,

[22] Indica la condizione di assenza del corpo calloso, caratteristica della sindrome da disconnettività interemisferica.

partendo dai talamo-corticali, in quanto costituiscono i primi bersagli delle afferenze talamiche, e quindi alla creazione della prima attività corticale sincronizzata e alla connettività strutturale (Hutsler & Casanova, 2016).

3. Lo squilibrio tra eccitazione ed inibizione corticale

Altra caratteristica neurobiologica dell'ASD che si lega alla connettività ed alla plasticità cerebrale è lo squilibrio tra eccitazione ed inibizione corticale, a favore di una prevalenza eccitatoria ed una conseguente ipereccitabilità corticale. L'alterazione è sostenuta sia dall'eccesso di neuroni eccitatori, sia da anomalie dell'azione inibitoria (Courchesne et al., 2005; Bourgeron, 2015; Contractor et al., 2021). Caratteristico del connettoma cerebrale, l'equilibrio E/I è influenzato dalle alterazioni della connettività poc'anzi descritte (Tatti et al., 2017).

3.1. Alterazioni delle minicolonne corticali

Una prima base dello squilibrio E/I del cervello ASD origina dalle anomalie delle minicolonne corticali. Il cervello ASD, infatti, presenta un *pattern* di minicolonne ripetute[23], dalla forma particolarmente stretta (Figura 5), marcato nelle zone di alterazione predilette (LeBlanc & Fagiolini, 2011). Inoltre, durante l'infanzia si verifica un arresto prematuro della loro crescita, che, in quanto unità costituenti strutturali e funzionali della corteccia, inficia sulla sua maturazione anatomica e funzionale (Courchesne et al., 2005). Le alterazioni coinvolgono anche i loro microcircuiti interni (Courchesne & Pierce, 2005b): i neuroni costituenti sono di dimensione inferiore alla tipica e disposti in modo meno organizzato, le zone di sinapsi tra interneuroni e neuroni piramidali sono alterate, con il neuropilo (lo spazio sede degli interneuroni) ridotto (Minshew & Williams, 2007; Ziats et al., 2015). Alterazioni delle minicolonne sono coerenti anche con difetti del processo di migrazione neuronale, da cui derivano, attestati anche da eterotopie neuronali e displasie (dislocazioni improprie e disorganizzate di neuroni) (Contractor et al., 2021), e legate all'eccesso neuronale, in quanto la quantità di neuroni influisce inevitabilmente sulla loro successiva migrazione ed allocazione nella corteccia. Alterazioni nella migrazione neuronale sono sostenute anche da analisi *post-mortem* che hanno rinvenuto mutazioni coinvolgenti la relina, la molecola guida della migrazione neuronale negli strati corticali (Gilbert & Man, 2017). L'accumulo minicolonnare potrebbe rappresentare un meccanismo di bilanciamento dell'aumento di MB per il mantenimento della connettività corticale (Minshew & Williams, 2007).

Colonne ristrette rappresentano maggiore modularità, che, favorendo la discriminazione, sembra essere coerente con lo stile di elaborazione preferenziale locale ed eccessivamente dettagliato e le

[23] L'esubero di minicolonne non è associato ad un eccesso di neuroni piramidali (Hutsler & Casanova, 2016).

rigidità comportamentali e cognitive dell'ASD, a scapito di un sistema in grado di individuare i contrasti, ma escludendo i dettagli irrilevanti alla volta di un'elaborazione globale (Casanova et al., 2003; Minshew & Williams, 2007). Seppur molti studi sostengano l'ipotesi di minicolonne strette, McKavanagh e colleghi (2015) hanno rilevato, tuttavia, un'alterazione di natura opposta con minicolonne più larghe in alcune zone cerebrali. Secondo gli autori l'alterazione rimane esplicativa dello stile di elaborazione locale, in quanto minicolonne più larghe favorirebbero un'attivazione più selettiva ed indipendente di singole minicolonne. Gli autori, inoltre, rilevano come le anomalie minicolonnari non si esauriscano nelle aree associative del cervello, ma si estendano anche alle aree sensoriali primarie, e notano un'attenuazione delle differenze dalla neurotipicità con l'età.

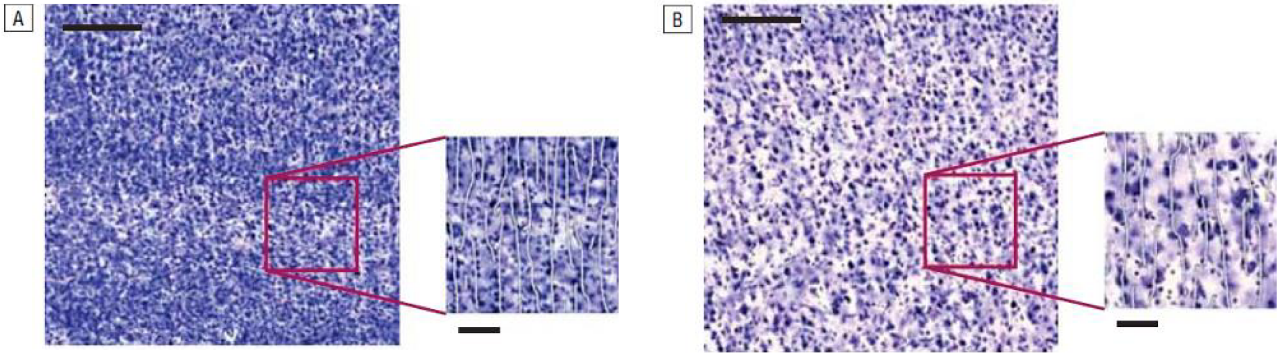

Figura 5. Ingrandimento dell'organizzazione minicolonnare della corteccia motoria primaria di un paziente ASD (A) e di un soggetto di controllo della stessa età (B). Si noti come il cervello del paziente ASD mostri un fitto accumulo di minicolonne, di larghezza inferiore rispetto al controllo. Fonte: Minshew & Williams (2007).

3.2. Anomalie della morfologia delle spine dendritiche

I difetti del processo attività-dipendente di formazione dei circuiti ritrovabili nel neurosviluppo dell'ASD si riflettono anche nello sviluppo dell'arborizzazione dendritica: eccessiva arborizzazione e/o riduzione di *pruning* causano un sovrannumero di dendriti più grandi, che contribuisce alla condizione di macrocefalia. Inoltre, particolarmente coerente con il dominio eccitatorio del cervello ASD è l'elevata densità di spine dendritiche, derivante da *deficit* dei processi di stabilizzazione basati sul loro modellamento e/o *pruning* attività-dipendenti (Gilbert & Man, 2017). L'alterazione riguarda i neuroni piramidali degli strati corticali II, III e IV delle cortecce F, T e P, con particolare concentrazione nello strato II (Figura 6), che, secondo la traiettoria spazio-temporale di maturazione corticale *inner-out*, è tra gli ultimi strati a svilupparsi, con estensione del processo alle prime fasi post-natali, periodo di definizione attività-dipendente della configurazione dendritica, e cruciale per l'ASD. Inoltre, lo strato II si configura come la sede di forte interconnettività cerebrale entro ciascun emisfero. Infine, la forma delle spine tende ad essere più stretta e allungata, indice di una loro immaturità e debole stabilità (Hutsler & Zhang, 2010; Hutsler & Casanova, 2016).

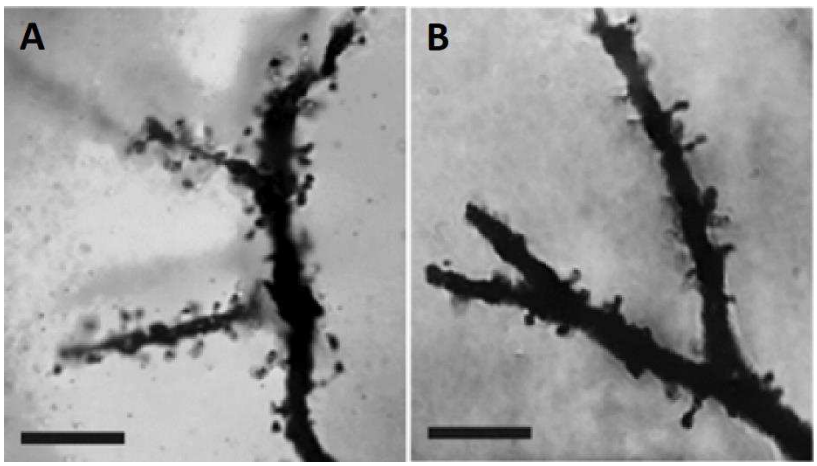

Figura 6. Sezione apicale di un dendrite dei neuroni piramidali dello strato II di un paziente ASD (A) e di un soggetto neurotipico (B). Si nota una maggior quantità di spine, con una morfologia delle teste dendritiche particolarmente definita. Fonte: adattata da Hutsler & Casanova (2016).

3.3. Carenza di interneuroni

Courchesne e Pierce (2005b) individuano alla base della perturbazione del rapporto E/I oltre ad un eccesso di neuroni eccitatori, anche uno sviluppo alterato di interneuroni e di sinapsi inibitorie, evidenti anche nei microcircuiti interni delle minicolonne. La sinaptogenesi inibitoria si realizza nell'instaurazione delle prime connessioni con le cellule piramidali secondo un meccanismo attività-dipendente, quando inizia il contributo fondamentale degli interneuroni alla creazione del connettoma e del bilancio E/I (Doll & Broadie, 2014). Una recente proposta sulla carenza inibitoria riguarda in particolar modo gli interneuroni PV: nel cervello ASD vi sono evidenze di riduzione del loro numero e di PV espressa, ridotta densità delle PNN (in cui sono immersi) ed una loro bassa attività di scarica, sostenute da studi *post-mortem*, su modelli animali e dall'identificazione del gene PVALB, codificante PV, come il meno espresso in tutta la corteccia ASD[24]. Modelli murini dimostrano un legame tra l'assenza del gene ed alterati comportamenti sociali e suscettibilità all'epilessia (Contractor et al., 2021).

È dimostrato che le alterazioni agiscono prima del completamento della maturazione neuronale e del PC del connettoma. Contractor e colleghi (2021) sostengono, infatti, il ruolo dell'influenza di fattori genetici ed ambientali (ad esempio agenti inquinanti, infettivi, farmaci, deprivazione sensoriale o sociale) nella fase di instaurazione delle prime connessioni funzionali tra interneuroni e piramidali fin dalla 30a settimana gestazionale, quando si generano i primi *pattern* di attività elettrica corticale. Con gli interneuroni (in particolare PV e SOM) fondamentali alla generazione delle oscillazioni elettriche cerebrali, le anomalie dell'azione inibitoria possono essere sostenute anche da evidenze di *deficit* dell'attività elettrica *gamma* in *resting-state*, associati ai *deficit* comunicativi e di elaborazione sensoriale[25] (Contractor et al., 2021). Anche l'insufficienza degli interneuroni potrebbe essere

[24] Inoltre, la sua espressione genica diminuisce con l'età, interessante per indagare un legame tra i PV e la severità dei sintomi nel decorso del disturbo (Contractor et al., 2021).
[25] Le onde *gamma* di attività cerebrale sono associate all'elaborazione sensoriale.

conseguenza di alterazioni del processo apoptotico che li riguarda in questa fase, a causa di *deficit* dell'attività neuronale o nell'instaurazione stessa delle connessioni. Le alterazioni dei processi di sviluppo di neuroni e sinapsi possono trovare origine anche in mutazioni geniche: tra i geni-rischio più sostenuti dell'ASD, infatti, vi sono quelli codificanti le neurexine e le neuroligine, cui interazione è chiave dell'instaurazione delle connessioni sinaptiche e i geni SHANK1/2/3, codificanti proteine della PSD delle sinapsi glutammatergiche. Garante dell'equilibrio E/I è anche la via-segnale mTOR, principalmente coinvolta nella crescita neuritica[26], per cui vi sono numerose evidenze di alterazione nell'ASD (Canitano & Pallagrosi, 2017). La carenza inibitoria è inoltre diffusamente dimostrata da insufficienza cerebrale e cerebellare degli enzimi GAD65 e GAD67 per la sintesi di GABA e da *deficit* di espressione di subunità dei recettori GABAa (Tatti et al., 2017).

Gli interneuroni con le loro elaborate morfologie godono di una grande specificità sinaptica, cui analisi può portare alla scoperta delle disfunzioni nei circuiti di un cervello autistico. Ad esempio, tra i geni coinvolti in mutazioni: CBLN4, cui espressione permette l'interazione tra interneuroni SOM e i *target* dendritici, mediante le neurexine; ERBB4 che contribuisce alla connettività interneuroni-piramidali, tramite le neuroligine (Contractor et al., 2021).

Deficit nell'espressione completa di recettori del GABA, nei cambiamenti nelle proprietà di interneuroni, la loro perdita o ritardi nello *switch* inibitorio possono sfavorire il suo ruolo di apertura dei PC, promozione della specializzazione corticale e contrasto dell'attività corticale afinalistica, "di rumore" (Johnson, 2017), e così spiegare la caratteristica dei *network* autistici di ipersincronizzazione, che concorre insieme all'ipereccitabilità alla spiegazione dell'epilessia e dell'ipersensibilità sensoriale. Quest'ultima può derivare da *deficit* di detezione della salienza degli stimoli e quindi di risposta specializzata e di adattamento alle stimolazioni (Contractor et al., 2021). Il legame con l'epilessia è sostenuto anche dal fatto che l'alterazione riguardante il GAD67 e l'insufficienza di interneuroni PV è condivisa anche da questa condizione medica, insieme anche all'insufficiente espressione delle subunità dei recettori GABAa (Tatti et al., 2017).

3.4. Conseguenze neurali e sintomatologiche

Come descritto nel capitolo 1, l'equilibrio E/I permette la flessibilità e la plasticità del sistema costituendo la base della plasticità omeostatica: eccitazione ed inibizione corticale non competono, ma interagiscono in sinergia per organizzare in modo sincronizzato ed equilibrato l'attivazione corticale delle varie regioni, con la detezione precisa[27] e la propagazione del segnale, in cui è cruciale anche il ruolo delle minicolonne con le inibizioni laterali (Casanova et al., 2003; Tatti et al., 2017),

[26] Alterazioni in questa via derivano spesso da un gene-rischio diffuso, il gene PTEN, inibitore della mTOR e quindi responsabile della macrocefalia, alterazioni neuritiche, e anche suscettibilità all'epilessia (Gilbert & Man, 2017).

[27] Questo è permesso dal fenomeno del *phase locking* che permette la generazione del picco di scarica in corrispondenza dell'arrivo del segnale (Casanova et al., 2003).

contribuendo alla specializzazione corticale. Studi di fMRI hanno sostenuto l'alterazione con evidenze di attivazione generale, non selettiva in risposta a stimoli volti ed oggetti (Minshew & Williams, 2007). Uno squilibrio E/I, impedisce l'azione omeostatica che potrebbe agire in risposta alle mutazioni ed alterazioni della plasticità sinaptica come *sprouting* e *pruning* anormali, impedendo una sistemazione dei circuiti e sostenendo il connettoma scoordinato ed in continua competizione, che si è generato. Risulta così alterata anche l'azione regolatoria ed adattiva della metaplasticità (Bourgeron, 2015; Muhle et al., 2018). Sulla stessa direzione, la rottura dell'equilibrio E/I può derivare da una mutazione che promuove eccitazione concomitante ad una che sfavorisce inibizione e dalla mancanza di correzione omeostatica (LeBlanc & Fagiolini, 2011). In un altro caso, ridotto *input* eccitatorio sugli interneuroni può stimolare la risposta omeostatica di promozione di inibizione, che a lungo termine può provocare eccessivo *pattern* inibitorio (Nelson & Valakh, 2015). Plasticità sinaptica ed omeostatica risentono anche dell'eccesso di BDNF nei pazienti ASD, in quanto rilasciato dal neurone post-sinaptico esegue un'azione retrograda omeostatica regolando, ad esempio, il grado di rilascio di NT (Bourgeron, 2015; Tatti et al., 2017). Quindi, alterazioni della funzione omeostatica forniscono risposte fallimentari che permettono l'espressione delle perturbazioni dalle mutazioni (Bourgeron, 2015). Questi *deficit* possono portare a difficoltà nei PC a cogliere nel modo corretto gli *input* esperienziali fondamentali ad un neurosviluppo funzionale. Durante il primo anno di vita gli stimoli sociali acquisiscono particolare rilevanza per la formazione dei circuiti cortico-corticali: i *deficit*, in sviluppo, nella valutazione degli stimoli sociali possono contribuire alle anomalie di connettività (Carroll et al., 2021).

3.4.1. Lo sbilancio E/I e la psicosi

Lo sbilancio E/I potrebbe divenire anche una potenziale spiegazione anche per le caratteristiche psicotiche ritrovabili nella patologia autistica, in quanto sembra spiegare le allucinazioni nella patologia schizofrenica (altrettanto caratterizzata dal rapporto E/I alterato) (Canitano & Pallagrosi, 2017). Infatti, l'equilibrio E/I è coinvolto nella formazione di rappresentazioni percettive stabili, mancanti nella "perdita di contatto con la realtà" caratteristica degli episodi psicotici; la carenza inibitoria sembra essere legata a *deficit* percettivi. Dal punto di vista neurofisiologico, l'E/I permette, infatti, la risposta neuronale agli stimoli in un *pattern* di sincronizzazione temporale che permetta coerenza percettiva e comportamentale. Inoltre, modelli mimanti sintomi psicotici supportano il ruolo dello squilibrio nella psicosi, anche non allucinatoria, ma ad esempio delirante. Sembrano essere coinvolti anche i circuiti fronto-temporali, le zone centrali delle alterazioni plastiche dell'ASD, e la disconnettività associata, sulla base di una disregolazione della plasticità sinaptica NMDA-dipendente (Jardri et al., 2016). Sorprendentemente, poi, nella schizofrenia anomalie minicolonnari sono legate ad allucinazioni uditive (Tatti et al., 2017). Le allucinazioni, nella schizofrenia, sono

legate anche a caratteristiche comuni all'ASD: i *deficit* di trasmissione GABAergica, delle onde elettriche *gamma* e di inibizione cognitiva (Canitano & Pallagrosi, 2017).

4. Il ruolo della glia nella patologia autistica

Come trattato nel Capitolo 1, le cellule gliali sono coinvolte in molti processi base del neurosviluppo a partire dalla neurogenesi, la migrazione neuronale, fino alla crescita neuritica e la stabilizzazione delle prime sinapsi. Le azioni neuroinfiammatorie derivabili da anomalie del loro sviluppo, come la loro iper-produzione, sovraespressione (Contractor et al., 2021) e iper-attivazione, possono favorire produzione di neuroni e quindi contribuire alle malformazioni microstrutturali, come le minicolonne, macrostrutturali, come la formazione del connettoma, e funzionali, perturbando il bilancio E/I (Canitano & Pallagrosi, 2017), influenzando la plasticità cerebrale e sinaptica (Courchesne & Pierce, 2005b). Si ricorda, inoltre, il coinvolgimento con l'azione fagocita della microglia nel *pruning* e nell'apoptosi: componenti delle fasi di plasticità *experience-dependent* della formazione dei circuiti, possono essere perturbate da mutazioni gliali (Ziats et al., 2015). Inoltre, lo stress ossidativo associato al rilascio di citochine nella risposta neuroinfiammatoria può contribuire all'aumento di volume della glia e all'attivazione oligodendrocitica e quindi al decorso di mielinizzazione, che incrementa i circuiti (Bonnet-Brillhault et al., 2018). Si ricordi, infine, il rilascio microgliale di BDNF alla base della plasticità sinaptica della corteccia motoria per l'apprendimento motorio (*nota 11*): l'iperattivazione microgliale qui potrebbe forse incidere sull'eccesso di BDNF trovato nell'ASD.

5. Le alterazioni del *pruning* e plasticità Hebbiana

Come si può concludere dalle tempistiche delle principali alterazioni e emersioni sintomatologiche, l'eziopatogenesi ASD si costruisce prevalentemente nei processi di formazione dei circuiti su base attività-dipendente (Doll & Broadie, 2014), e come anticipato un'alterazione diffusa riguarda i processi regressivi, tra cui il *pruning*, che da classico esempio di processo attività-dipendente contribuisce a fondare le basi di plasticità dipendente dall'esperienza della patologia autistica. Le alterazioni nel *pruning* si manifestano nella deregolazione dei processi di indebolimento e perdita sia di sinapsi che di spine dendritiche. I difetti di *pruning*, infatti, sono coerenti anche con le evidenze di maggior volume delle spine dendritiche dei neuroni corticali. Effetto di alterazioni nel *pruning* è la deregolazione della DLT, basata su questi processi. Essa colpisce l'apprendimento associativo, alla base dell'apprendimento motorio e dell'elaborazione sensoriale, entrambi coinvolti nella sintomatologia autistica. Un esempio emerge dal *pruning* delle CF delle cellule di Purkinje in occasione di condizionamento dell'ammiccamento (*eye-blink*) (indizio precoce delle abilità sociali, per il quale si evidenziano atipicità già a 4/6 mesi di vita). Non si verifica la tipica plasticità bidirezionale in cui vi è DLT subito dopo PLT in occasione dell'apprendimento, e PLT dopo la DLT

corrispondente all'estinzione della risposta, a causa di alterazioni dell'eccitabilità intrinseca delle cellule di Purkinje nella produzione e assottigliamento delle spine e modulazione dei *pattern* di *spike*, riflessa, ad esempio, nell'induzione di pause di scarica. L'apprendimento associativo fonda l'elaborazione sensoriale perché costruita sull'associazione tra *input* e risposta, per la quale si delinea importante il cervelletto, sostenuto dalla specializzazione a più modalità sensoriali delle Purkinje (Hansel, 2019).

6. Il ruolo del cervelletto

La deviazione delle traiettorie del neurosviluppo nell'ASD si riflette anche nell'eterocronicità di maturazione delle varie aree cerebrali, presente anche durante le fasi crescita anomala (Courchesne et al., 2007). Alcune aree, infatti, come il lobo frontale, si sviluppano precocemente. La sequenzialità della maturazione delle varie aree è fondamentale perché esiste una relazione di influenza reciproca tra i processi di sviluppo di ciascuna area (Kandel, 2018). Una dimostrazione di questo concetto è data dal ruolo del cervelletto nella maturazione funzionale delle aree cerebrali di cognizione ed affetto durante i PC di definizione dei circuiti. A tal proposito, Wang e colleghi suggeriscono che *deficit* precoci nel cervelletto, come discusso, rinvenuti nell'ASD, possono inficiare la maturazione corticale di aree distanti, ma anatomicamente connesse, secondo il fenomeno della diaschisi, il termine neurologico che indica il potere di un'area danneggiata di perturbare aree lontane connesse. La diaschisi può agire con vie molecolari alterate che influenzano le connessioni a lunga distanza cortico-cerebellari, coinvolte sia nel processamento esecutivo che cognitivo-affettivo. Alterazioni precoci cerebellari sembrano avere effetti comparabili a deprivazione sensoriale nel PC (Wang et al., 2014).
I circuiti cerebello-talamo-corticali contribuiscono alla formazione dei circuiti su base di plasticità *experience-expectant*, e alterazioni nella definizione dei circuiti possono scaturire da *input* cerebellari inappropriati derivanti dal numero ridotto di Purkinje che, fonti di *output* (inibitorio) cerebellare tramite i nuclei cerebellari profondi, li esonera dalla loro azione inibitoria creando debole connettività funzionale dei circuiti (Belmonte et al., 2004). I circuiti cerebello-talamo-corticali permettono l'interazione tra il cervelletto e i gangli della base dello striato mediando il processo di attribuzione di significato di ricompensa e quindi la base motivazionale dei comportamenti. Questo trova posto nell'interpretazione dei *deficit* di desiderio sociale dell'ASD, che possono quindi divenire dai *deficit* di assegnazione di valenza sociale agli indizi dell'ambiente (Wang et al., 2014) e di apprendimento sociale, basato su predizioni costruite in base alla salienza sociale. Inoltre, questi circuiti integrano il contributo dell'apprendimento supervisionato (attraverso la predizione e l'analisi degli errori), a carico del cervelletto, e non supervisionato (automatico), a carico della corteccia. Come anticipato nel condizionamento dell'ammiccamento, le varie forme di apprendimento associativo si costruiscono sulle proiezioni al cervelletto tramite plasticità eterosinaptica tra cellule granulari e di

Purkinje: le CF, con le indicazioni dal cervello dell'esito del movimento, anticipano il segnale delle *mossy fibers*, proiezioni delle cellule granulari e fonti delle informazioni del contesto ambientale (Hull, 2020). Proprio gli strati granulari sono caratterizzati da massima espressione di geni-rischio per l'ASD (Wang et al., 2014). La funzione cerebellare di controllo motorio ed apprendimento per errori su base di *feedback* sensoriali[28] per l'accuratezza, fluidità e coordinazione dei movimenti, può spiegare il contributo di *deficit* cerebellari nelle stereotipie motorie (Marko et al., 2015). Una zona di alterazioni tipica nel cervelletto ASD comprende i lobuli VI e VII del verme cerebellare, che nelle prime fasi post-natali mediano l'acquisizione delle abilità sociali permettendo l'interazione del cervelletto con ACC. *Deficit* in queste connessioni sembrano essere legate anche ai comportamenti ripetitivi (Wang et al., 2014).

7. L'ASD: una sinaptopatia?

Il ruolo della genetica nell'eziopatogenesi dell'ASD inizia dall'elevato grado di ereditarietà tra il 50% e il 70% che lo caratterizza (Contractor et al., 2021). Studi su modelli animali e su umani hanno evidenziato il ruolo di mutazioni geniche, anche *de novo*, e CNV (*copy number variants*) (Kandel, 2018). L'ontologia genetica di rischio dell'ASD è estremamente ampia e varia, ma confluisce in prevalenza nei meccanismi base della plasticità cerebrale, pre- e post-natali, quando l'espressione genica è ai massimi livelli per l'evoluzione dei processi fondanti la formazione delle proiezioni neuronali e l'acquisizione della funzione sinaptica (Wang et al., 2014; Muhle et al., 2018; Contractor et al., 2021). A tal proposito, esiste la tendenza a riferirsi all'ASD come sinaptopatia, in quanto tipicamente le mutazioni provocano difetti della struttura, funzione e plasticità sinaptica, colpendo geni degli elementi strutturali della sinapsi o coinvolti nelle vie molecolari di segnale utili alle interazioni necessarie per la formazione dei circuiti (Meredith, 2015).

Tra le prime mutazioni rinvenute coinvolte nell'ASD quelle riguardanti le neuroligine e le neurexine, la cui sovraespressione provoca esuberanza sinaptica e mancanza disfunzioni sinaptiche, nella forza sinaptica (influenzando ad esempio il rilascio di NT), condizionando così l'equilibrio E/I. Inoltre, la neuroligina 1 contribuisce al PLT delle sinapsi eccitatorie; la sua delezione in un modello murino provoca riduzione di recettori AMPA e NMDA dello striato, con occorrenza di comportamenti ripetitivi; delezione della neurexina 2α, invece, causa *deficit* sociali e ansia (Guang et al., 2018). In forte interazione con il legame neuroligine-neurexine e con i NMDA sono le proteine *scaffold* Shank della PSD. La mancanza di Shank3 si lega a carenza di proteine PSD, *deficit* di interazione sociale e comportamenti ripetitivi autolesionistici, e riduzione del numero di sinapsi funzionali. Shank3 è

[28] Marko e colleghi (2015) hanno rilevato in particolare *deficit* nell'apprendimento per errori con affidamento su *feedback* visivi superiori anche a quello su base di *feedback* propriocettivi, riflesso nel volume ridotto dei lobuli IV e VI, regioni sensorimotorie cerebellari.

anche coinvolto nella formazione e stabilizzazione delle spine, con mutazioni del gene cause di minor densità di actina nelle spine (Bourgeron, 2015; Forrest et al., 2018). Il gene MECP2 è coinvolto nella regolazione della configurazione dendritica e delle spine, e la sua mutazione costituisce la caratteristica genica della Sindrome di Rett; allo stesso modo il gene FMR1 codificante la proteina FMRP e con mutazione responsabile della Sindrome dell'X Fragile, e UBE3A, alla base della Sindrome di Angelman (Gilbert & Man, 2017). Queste sono tutte sindromi indipendenti dall'ASD, ma costituite da tratti autistici. Alterazioni nell'espressione di MECP2 inficiano anche sulla plasticità omeostatica, con la riduzione delle risposte compensatorie basate sullo *scaling* sinaptico (Nelson & Valakh, 2015).

Nelle mutazioni sono coinvolte anche le sinapsine, proteine presinaptiche deputate al rilascio vescicolare di NT e alla crescita neuritica, cui soppressione mima i comportamenti autistici ripetitivi, di evitamento sociale e la prevalenza epilettica (Guang et al., 2018).

Rilevazione interessante è l'assenza di espressione del SP e dei neuroni CR, ed un'ipo-espressione della relina in modelli murini con soppressione di TBR1, altro gene-rischio individuato (Gilbert & Man, 2017). L'astrotactina 1 (Astn1) (codificata da ASTN1) è invece fondamentale insieme all'Astn2 alle interazioni neuroni-glia in occasione della migrazione neuronale guidata dalla glia radiale. Soppressione di ASTN1 in modelli murini si traduce infatti in aberrazioni della migrazione e inibizione di interazioni neuroni-glia. In queste interazioni agisce anche il gene CNTNAP2, codificante una proteina *scaffold* parte delle neurexine. A livello comportamentali sue alterazioni sono associate a *deficit* sociali e di elaborazione linguistica (Gilbert & Man, 2017).

Mutazioni dei geni CHD8 e WDFY3 sono legate a difetti di neurogenesi nell'azione di mantenimento della proliferazione neuronale simmetrica a scapito del passaggio all'asimmetrica. Per quanto riguarda la migrazione degli interneuroni geni rischio sono i Dlx1/2: la soppressione in modelli murini di Dlx1 è associata ad una loro insufficienza ed epilessia (Gilbert & Man, 2017).

Deficit di FMRP si riflettono anche nella plasticità omeostatica in quanto la proteina risponde a blocco di attività neuronale favorendo un incremento della stessa e nel *pruning* attività-dipendente, che contribuisce a promuovere (Gilbert & Man, 2017). Alla base di *deficit* di *pruning* anche mutazioni del gene MEFC2, codificante MEF2, fattore promotore dell'eliminazione sinaptica: la sua delezione in modelli murini provoca un eccesso di sinapsi eccitatorie (Guang et al., 2018).

8. I circuiti neurali e i comportamenti ristretti e ripetitivi

Come anticipato, Abbott e colleghi (2018) hanno individuato un'associazione tra i comportamenti ripetitivi ed alterazioni della connettività funzionale intrinseca dei circuiti cortico-striatali e quindi dell'organizzazione bilanciata del trasferimento reciproco di *input*. Essi comprendono un circolo di connessioni con il sistema limbico, con la substantia nigra, deputata al movimento involontario e con

circuiti fronto-parietali legati ad aspetti cognitivi come il *decision-making*. È stato evidenziato che chi presentava stereotipie più severe presentava un'ipoconnettività funzionale intrinseca tra circuiti fronto-parietali e motori, che può essere legata ad un *deficit* di inibizione ai circuiti motori. I comportamenti ripetitivi possono costituire una fonte di stimolazione di reazione al rumore che deriva da una ridotta inibizione.

È possibile mettere in relazione la caratteristica di ipereccitabilità con le stereotipie comportamentali e cognitive: Haartsen e colleghi (2019) hanno replicato la scoperta di uno studio precedente di un legame tra *pattern* di attività corticale EEG (elettroencefalografica) elevata a 14 mesi con comportamenti ristretti e ripetitivi di bimbi con diagnosi a 3 anni, perfezionando la scoperta trovando una maggiore associazione con la sfera più "cognitiva" degli interessi ristretti (anche rispetto all'insistenza per l'immodificabilità). Gli alti livelli di connettività erano associati alla banda *alpha* e primariamente focalizzata nelle regioni fronto-centrali, considerabili anche coerenti alle alterazioni fronto-striatali legate a questi sintomi. Tipicamente associata ad uno stato di attenzione sostenuta (a cui i bambini erano sottoposti durante la misurazione) l'iperattivazione *alpha* è coerente con il profondo *focus* verso elementi ristretti.[29] Il ginocchio del corpo calloso (parte anteriore di questa struttura) è coinvolto nei circuiti fronto-striatali, e ci sono evidenze di correlazioni positive tra lo spessore di questa struttura e i comportamenti ristretti e ripetitivi.

L'elevata grandezza e velocità di crescita del nucleo caudato è stata spesso associata ai comportamenti ripetitivi, in quanto, con connessioni con la PFC è coinvolto nel controllo inibitorio comportamentale (Verhoeven et al., 2010; Ecker, 2017).

L'assunzione di prospettiva che vede l'ASD come un disturbo di adattamento a deviazioni delle normali traiettorie di sviluppo, Johnson (2017) considera l'attuazione dei comportamenti ripetitivi come modalità di generazione di stimolazioni predicibili che possano massimizzare le occasioni di un'elaborazione efficace, di reazione ad uno sfondo di percepita incontrollabilità e incomprensione di molti stimoli, come quelli sociali.

[29] Queste caratteristiche non sono generalizzabili a tutti i pazienti ASD. Altri studi hanno rilevato altri *pattern* di connettività, inerenti a diverse bande di frequenza. Questo va a dimostrazione nuovamente dell'eterogeneità che distingue questo disturbo ma non può precludere la citazione di alcuni studi che hanno trovato relazioni significative.

Conclusioni

L'analisi dell'autismo dal punto di vista psicobiologico, e più specificatamente della plasticità cerebrale, muove lo sguardo sulle potenzialità cerebrali che questa sofisticata caratteristica può permettere di esprimere nel trattamento del disturbo, grazie alla sua capacità di mediare l'adattamento cerebrale anche in risposta ad alterazioni dei circuiti, la cui conoscenza permette di indirizzare le terapie (Contractor et al., 2021). La plasticità e la reattività cerebrale dei PC post-natali, periodi anche di espressione delle alterazioni fondanti l'ASD, può, infatti, affrontare l'impossibilità di caduta della diagnosi che caratterizza ancora il disturbo, offrendo l'opportunità di ri-definizione funzionale dei circuiti. Tipicamente è auspicato l'intervento precoce, durante questi periodi: Gabbay-Dizdar e colleghi (2021) rilevano la possibilità di miglioramenti nelle abilità sociali in bambini diagnosticati entro i 2 anni e mezzo, coincidenti con gli anni di PC dei principali circuiti cerebrali. L'intervento è anche intensivo, coerentemente con i meccanismi di neuroplasticità alla base dell'apprendimento che richiedono il ripetuto utilizzo o inutilizzo di sinapsi per la stabilizzazione dei circuiti neurali.

Esiste una metodologia terapeutica riconosciuta nel trattamento dell'ASD direttamente indirizzata alla plasticità cerebrale, il *neurofeedback* (NFB). Capace di stimolare regolazioni dei *pattern* di attivazione neurale, agendo a livello di *network*, il NFB promuove modificazioni plastiche strutturali e funzionali (Loriette et al., 2021).[30] Una riduzione delle onde EEG *theta* stimolata da NFB porta a miglioramenti nella comunicazione sociale e nel funzionamento cognitivo mediato, in quanto caratteristiche dell'attività della PFC mediale, di cui fa parte anche la ACC, associata a molti *deficit* socio-cognitivi ed esecutivi dell'autismo (Kouijzer et al., 2010; Hemmati et al., 2016).

Tuttavia, questa analisi dei *deficit* di plasticità dell'ASD vuole enfatizzare la straordinaria capacità del cervello di vivere l'ambiente a cui è esposto, modificando le sue connessioni sinaptiche, ponendo l'accento sul ruolo della quotidianità del bambino ASD. Seguendo questa linea di pensiero, Rogers e Dawson nel 2010 hanno proposto il programma di intervento comportamentale noto come *Early Start Denver Model (ESDM)*, risultato delle ricerche proprie della neurobiologia dell'ASD e della plasticità cerebrale (Sullivan et al., 2014). L'intervento, integrato nei domini cognitivo, linguistico e socio-emotivo, sfrutta la capacità di comportamenti ed esperienza di indurre modificazioni nei circuiti cerebrali, base della plasticità *experience-expectant* ed *experience-dependant* (Sullivan et al., 2014). Il modello segue un approccio naturalistico evolutivo: sulla base delle caratteristiche di sviluppo mira a reindirizzare le traiettorie deviate, focalizzandosi sulle abilità fondamenta dell'apprendimento sociale, come comunicazione (non) verbale, attenzione condivisa, imitazione, motivazione sociale, gioco, condivisione dell'affetto, attenzione, auspicando a un effetto a cascata per lo sviluppo di abilità

[30] Le terapie consistono nell'impegno in attività e nell'invio contemporaneo o differito al partecipante dei *pattern* di attività neurali in atto, sottoforma, ad esempio, di onde EEG. In risposta, questi deve cercare di modulare la propria attività neurale secondo degli obiettivi indicati.

più elevate come regolazione emotiva e percezione di ricompensa (Brian et al., 2015; Vivanti, 2021)[31]. È sfruttato l'ambiente naturalistico del bambino (Vivanti, 2021): sono diffusamente incentivati, anche in altri modelli, i *training* parentali basati, ad esempio, sulla mediazione da parte del terapeuta delle interazioni tra il *caregiver* ed il bambino, utile a sfruttare in modo funzionale le potenzialità che questa fonte primaria di sviluppo ed espressione delle abilità sociali può dare. Le interazioni incentivano i comportamenti di reciprocità sociale, contribuendo anche al mantenimento dei progressi in terapia (Dawson, 2008); dimostrano la loro preziosità con il coinvolgimento simultaneo di più abilità cognitive come attenzione, contatto oculare, comprensione linguistica e dell'espressività, imitazione e produzione linguistica. Gli allenamenti di *routine* sociali dell'ESDM sembrano avere il duplice effetto incentivante di coinvolgimento sociale e mitigante dell'attivazione fisiologica del bambino, entrambi promotori dell'attivazione del cervello sociale (Sullivan et al., 2014). Le esperienze quotidiane concorrono nel creare un ambiente arricchito, il quale stimola cambiamenti di plasticità, come la concentrazione di NT e di sinapsi, e sembra avere il potere di attenuare l'espressione di rischi genetici del neurosviluppo (Dawson, 2008).

La stimolazione alla focalizzazione dell'attenzione su specifici indizi, ottenibile con istruzioni al bambino, può orientare l'attivazione spontanea corticale normalmente deviata dall'iperattivazione locale ed ipoattivazione su larga scala verso modalità funzionali, stimolando quest'ultimo tipo di connessioni. Ad esempio, la guida dell'attenzione su volti con l'esposizione a facce familiari può indurre un aumento del coinvolgimento delle aree preposte all'elaborazione facciale, dell'utilizzo del tono della voce o dell'espressione facciale in esercizi di comprensione dell'ironia, possono aumentarne la prestazione (Courchesne et al., 2007). Vi sono evidenze (fMRI) di cambiamenti di plasticità strutturale e funzionale sottoforma di modificazioni nell'attività neurale, elicitati da trattamenti riabilitativi; in particolare, *training* di riconoscimento di espressività facciale, di lettura e comprensione della lettura (Calderoni et al., 2016). Inoltre, in una revisione Sullivan e colleghi (2014) dimostrano una normalizzazione dei *pattern* EEG delle onde *alpha* e *theta*, indice di una regolazione del rapporto E/I, in quanto generate dalle interazioni tra neuroni Glu e neuroni GABA, in pazienti ASD esposti a ESDM.

L'intervento comportamentale precoce ed intensivo può, così, migliorare il quadro clinico, minimizzando le compromissioni nelle aree significative della vita e massimizzando le possibilità di ottenere livelli ottimali nelle capacità di autonomia personale, di adattamento sociale, linguistiche e cognitive (Upadhyay et al., 2021), tramite la promozione, da parte della neuroplasticità, di cambiamenti neurologici e psicologici (Sullivan et al., 2014).

[31] Su questa direzione, ad esempio, i circuiti corticali mediatori dell'attenzione sembrano modulare l'emersione di sensibilità e risposta a volti (Brian et al., 2015)

Bibliografia

Abbott, A. E., Linke, A. C., Nair, A., Jahedi, A., Alba, L. A., Keown, C. L., Fishman, I., & Müller, R.-A. (2018). Repetitive behaviors in autism are linked to imbalance of corticostriatal connectivity: A functional connectivity MRI study. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, *13*(1), 32–42. https://doi.org/10.1093/scan/nsx129

American Psychiatric Association, APA (2013). *The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5)*. Washington, DC: APA *[Trad. it.: DSM-5. Manuale Diagnostico e Statistico dei Disturbi Mentali, Raffaello Cortina, Milano, 2014].* Sezione II, pp. 57-64.

Andersen, S. L. (2003). Trajectories of brain development: Point of vulnerability or window of opportunity? Neuroscience & Biobehavioral Reviews, 27(1–2), 3–18. https://doi.org/10.1016/S0149-7634(03)00005-8

Baroncelli, L., Braschi, C., Spolidoro, M., Begenisic, T., Maffei, L., & Sale, A. (2011). Brain Plasticity and Disease: A Matter of Inhibition. *Neural Plasticity*, *2011*, 1–11. https://doi.org/10.1155/2011/286073

Bear, M. F., Connors, B. W., & Paradiso, M. A. (2016). *Neuroscienze. Esplorando il cervello.* Quarta edizione italiana, a cura di: A. Angrilli, C. Casco, A. Maravita, M. Olivieri, E. Paulesu, L. Petrosini, B. Sacchetti. Milano, Masson, parte I, cap. 2, pp. 49, 52, cap. 6, p. 166, cap. 7, pp. 200-203, 215, 220, parte IV, cap. 7, pp. 832-834, 838.

Belmonte, M. K. (2004). Autism and Abnormal Development of Brain Connectivity. *Journal of Neuroscience*, *24*(42), 9228–9231. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3340-04.2004

Bernardinelli, Y., Nikonenko, I., & Muller, D. (2014). Structural plasticity: Mechanisms and contribution to developmental psychiatric disorders. *Frontiers in Neuroanatomy*, *8*. https://doi.org/10.3389/fnana.2014.00123

Bonnet-Brilhault, F., Rajerison, T. A., Paillet, C., Guimard-Brunault, M., Saby, A., Ponson, L., Tripi, G., Malvy, J., & Roux, S. (2018). Autism is a prenatal disorder: Evidence from late gestation brain overgrowth: Prenatal brain overgrowth in autism. *Autism Research*, *11*(12), 1635–1642. https://doi.org/10.1002/aur.2036

Bourgeron, T. (2015). From the genetic architecture to synaptic plasticity in autism spectrum disorder. *Nature Reviews Neuroscience*, *16*(9), 551–563. https://doi.org/10.1038/nrn3992

Brian, J. A., Bryson, S. E., & Zwaigenbaum, L. (2015). Autism spectrum disorder in infancy: Developmental considerations in treatment targets. *Current Opinion in Neurology*, *28*(2), 117–123. https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000182

Budday, S., Steinmann, P., & Kuhl, E. (2015). Physical biology of human brain development. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, *9*. https://doi.org/10.3389/fncel.2015.00257

Calderoni, S., Billeci, L., Narzisi, A., Brambilla, P., Retico, A., & Muratori, F. (2016). Rehabilitative Interventions and Brain Plasticity in Autism Spectrum Disorders: Focus on MRI-Based Studies. *Frontiers in Neuroscience*, *10*. https://doi.org/10.3389/fnins.2016.00139

Canitano, R., & Pallagrosi, M. (2017). Autism Spectrum Disorders and Schizophrenia Spectrum Disorders: Excitation/Inhibition Imbalance and Developmental Trajectories. *Frontiers in Psychiatry*, *8*, 69. https://doi.org/10.3389/fpsyt.2017.00069

Carroll, L., Braeutigam, S., Dawes, J. M., Krsnik, Z., Kostovic, I., Coutinho, E., Dewing, J. M., Horton, C. A., Gomez-Nicola, D., & Menassa, D. A. (2021). Autism Spectrum Disorders: Multiple Routes to, and Multiple Consequences of, Abnormal Synaptic Function and Connectivity. The Neuroscientist, 27(1), 10–29. https://doi.org/10.1177/1073858420921378

Casanova, M. F., & Casanova, E. L. (2019). The modular organization of the cerebral cortex: Evolutionary significance and possible links to neurodevelopmental conditions. *Journal of Comparative Neurology*, *527*(10), 1720–1730. https://doi.org/10.1002/cne.24554

Casanova, M. F., Buxhoeveden, D., & Gomez, J. (2003). Disruption in the Inhibitory Architecture of the Cell Minicolumn: Implications for Autisim. *The Neuroscientist*, *9*(6), 496–507. https://doi.org/10.1177/1073858403253552

Chaudhury, S., Sharma, V., Kumar, V., Nag, T. C., & Wadhwa, S. (2016). Activity-dependent synaptic plasticity modulates the critical phase of brain development. *Brain and Development*, *38*(4), 355–363. https://doi.org/10.1016/j.braindev.2015.10.008

Chidambaram, S. B., Rathipriya, A. G., Bolla, S. R., Bhat, A., Ray, B., Mahalakshmi, A. M., Manivasagam, T., Thenmozhi, A. J., Essa, M. M., Guillemin, G. J., Chandra, R., & Sakharkar, M. K. (2019). Dendritic spines: Revisiting the physiological role. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, *92*, 161–193. https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2019.01.005

Chini, M., Pfeffer, T., & Hanganu-Opatz, I. L. (2021). *Developmental increase of inhibition drives decorrelation of neural activity* [Preprint]. Neuroscience. https://doi.org/10.1101/2021.07.06.451299

Cisneros-Franco, J. M., Voss, P., Thomas, M. E., & de Villers-Sidani, E. (2020). Critical periods of brain development. In *Handbook of Clinical Neurology* (Vol. 173, pagg. 75–88). Elsevier. https://doi.org/10.1016/B978-0-444-64150-2.00009-5

Cline, H. T. (2001). Dendritic arbor development and synaptogenesis. *Current Opinion in Neurobiology*, *11*(1), 118–126. https://doi.org/10.1016/S0959-4388(00)00182-3

Conti, E., Mitra, J., Calderoni, S., Pannek, K., Shen, K. K., Pagnozzi, A., Rose, S., Mazzotti, S., Scelfo, D., Tosetti, M., Muratori, F., Cioni, G., & Guzzetta, A. (2017). Network over-connectivity differentiates autism spectrum disorder from other developmental disorders in toddlers: A diffusion MRI study. *Human Brain Mapping*, *38*(5), 2333–2344. https://doi.org/10.1002/HBM.23520

Contractor, A., Ethell, I. M., & Portera-Cailliau, C. (2021). Cortical interneurons in autism. *Nature Neuroscience*, *24*(12), 1648–1659. https://doi.org/10.1038/s41593-021-00967-6

Courchesne, E., & Pierce, K. (2005a). Brain overgrowth in autism during a critical time in development: Implications for frontal pyramidal neuron and interneuron development and connectivity. *International Journal of Developmental Neuroscience*, *23*(2–3), 153–170. https://doi.org/10.1016/j.ijdevneu.2005.01.003

Courchesne, E., & Pierce, K. (2005b). Why the frontal cortex in autism might be talking only to itself: Local over-connectivity but long-distance disconnection. *Current Opinion in Neurobiology*, *15*(2), 225–230. https://doi.org/10.1016/j.conb.2005.03.001

Courchesne, E., Campbell, K., & Solso, S. (2011). Brain growth across the life span in autism: Age-specific changes in anatomical pathology. *Brain Research*, *1380*, 138–145. https://doi.org/10.1016/j.brainres.2010.09.101

Courchesne, E., Pierce, K., Schumann, C. M., Redcay, E., Buckwalter, J. A., Kennedy, D. P., & Morgan, J. (2007). Mapping Early Brain Development in Autism. *Neuron*, *56*(2), 399–413. https://doi.org/10.1016/j.neuron.2007.10.016

Courchesne, E., Redcay, E., Morgan, J. T., & Kennedy, D. P. (2005). Autism at the beginning: Microstructural and growth abnormalities underlying the cognitive and behavioral phenotype of autism. *Development and Psychopathology*, *17*(03). https://doi.org/10.1017/S0954579405050285

Cowan, M., & Petri, W. A. (2018). Microglia: Immune Regulators of Neurodevelopment. *Frontiers in Immunology*, *9*, 2576. https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02576

Dawson, G. (2008). Early behavioral intervention, brain plasticity, and the prevention of autism spectrum disorder. *Development and Psychopathology*, *20*(3), 775–803. https://doi.org/10.1017/S0954579408000370

Doll, C. A., & Broadie, K. (2014). Impaired activity-dependent neural circuit assembly and refinement in autism spectrum disorder genetic models. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, *8*. https://doi.org/10.3389/fncel.2014.00030

Duffau, H. (2006). Brain plasticity: From pathophysiological mechanisms to therapeutic applications. *Journal of Clinical Neuroscience*, *13*(9), 885–897. https://doi.org/10.1016/j.jocn.2005.11.045

Dzyubenko, E., Gottschling, C., & Faissner, A. (2016). Neuron-Glia Interactions in Neural Plasticity: Contributions of Neural Extracellular Matrix and Perineuronal Nets. *Neural Plasticity*, *2016*, 1–14. https://doi.org/10.1155/2016/5214961

Eagleman, D. (2021). *L'intelligenza dinamica*. Milano, Corbaccio, cap. 8, pp. 230, 231, 235.

Ecker, C. (2017). The neuroanatomy of autism spectrum disorder: An overview of structural neuroimaging findings and their translatability to the clinical setting. *Autism*, *21*(1), 18–28. https://doi.org/10.1177/1362361315627136

Fernandes, J. M., Cajão, R., Lopes, R., Jerónimo, R., & Barahona-Corrêa, J. B. (2018). Social Cognition in Schizophrenia and Autism Spectrum Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis of Direct Comparisons. *Frontiers in Psychiatry*, *9*, 504. https://doi.org/10.3389/fpsyt.2018.00504

Forrest, M. P., Parnell, E., & Penzes, P. (2018). Dendritic structural plasticity and neuropsychiatric disease. *Nature Reviews Neuroscience*, *19*(4), 215–234. https://doi.org/10.1038/nrn.2018.16

Gabbay-Dizdar, N., Ilan, M., Meiri, G., Faroy, M., Michaelovski, A., Flusser, H., Menashe, I., Koller, J., Zachor, D. A., & Dinstein, I. (2021). Early diagnosis of autism in the community is associated with marked improvement in social symptoms within 1–2 years. *Autism*, 136236132110490. https://doi.org/10.1177/13623613211049011

Gilbert, J., & Man, H.-Y. (2017). Fundamental Elements in Autism: From Neurogenesis and Neurite Growth to Synaptic Plasticity. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, *11*, 359. https://doi.org/10.3389/fncel.2017.00359

Grandin, T. & Panek, R. (2014). *Il cervello autistico*. Milano, Adelphi, parte prima, cap. 1, p. 19, cap. 2, pp. 37, 43, cap. 4, pp. 92, 93, 103, 110.

Groen, W., Zwiers, M., Vandergaag, R., & Buitelaar, J. (2008). The phenotype and neural correlates of language in autism: An integrative review. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *32*(8), 1416–1425. https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2008.05.008

Guang, S., Pang, N., Deng, X., Yang, L., He, F., Wu, L., Chen, C., Yin, F., & Peng, J. (2018). Synaptopathology Involved in Autism Spectrum Disorder. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, *12*, 470. https://doi.org/10.3389/fncel.2018.00470

Hansel, C. (2019). Deregulation of synaptic plasticity in autism. *Neuroscience Letters*, *688*, 58–61. https://doi.org/10.1016/j.neulet.2018.02.003

Hemmati, S., Vameghi, R., Sajedi, F., Gharib, M., Pourmohammadreza-Tajrishi, M., & Teymori, R. (2016). The Effect of Neurofeedback on Brain Waves in Children With Autism Spectrum Disorders. *Iranian Rehabilitation Journal*, *14*(3), 133–138. https://doi.org/10.18869/nrip.irj.14.3.133

Hull, C. (2020). Prediction signals in the cerebellum: Beyond supervised motor learning. *ELife*, *9*, e54073. https://doi.org/10.7554/eLife.54073

Hutsler, J. J., & Casanova, M. F. (2016). Review: Cortical construction in autism spectrum disorder: columns, connectivity and the subplate: Cortical construction in autism. *Neuropathology and Applied Neurobiology*, *42*(2), 115–134. https://doi.org/10.1111/nan.12227

Hutsler, J. J., & Zhang, H. (2010). Increased dendritic spine densities on cortical projection neurons in autism spectrum disorders. *Brain Research*, *1309*, 83–94. https://doi.org/10.1016/j.brainres.2009.09.120

Ismail, F. Y., Fatemi, A., & Johnston, M. V. (2017). Cerebral plasticity: Windows of opportunity in the developing brain. *European Journal of Paediatric Neurology*, *21*(1), 23–48. https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2016.07.007

Jardri, R., Hugdahl, K., Hughes, M., Brunelin, J., Waters, F., Alderson-Day, B., Smailes, D., Sterzer, P., Corlett, P. R., Leptourgos, P., Debbané, M., Cachia, A., & Denève, S. (2016). Are Hallucinations Due to an Imbalance Between Excitatory and Inhibitory Influences on the Brain? *Schizophrenia Bulletin*, *42*(5), 1124–1134. https://doi.org/10.1093/schbul/sbw075

Johnson, M. H. (2017). Autism as an adaptive common variant pathway for human brain development. *Developmental Cognitive Neuroscience*, *25*, 5–11. https://doi.org/10.1016/j.dcn.2017.02.004

Kandel, E. (2018). *La mente alterata*. Milano, Raffaello Cortina, cap. 2, pp. 55-57, 64.

Kaplan, S., Deniz, O. G., Önger, M. E., Türkmen, A. P., Yurt, K. K., Aydın, I., Altunkaynak, B. Z., & Davis, D. (2016). Electromagnetic field and brain development. *Journal of Chemical Neuroanatomy*, *75*, 52–61. https://doi.org/10.1016/j.jchemneu.2015.11.005

Kim, Y. S., Choi, J., & Yoon, B.-E. (2020). Neuron-Glia Interactions in Neurodevelopmental Disorders. *Cells*, *9*(10), 2176. https://doi.org/10.3390/cells9102176

Kolb, B., & Gibb, R. (2014). Searching for the principles of brain plasticity and behavior. *Cortex*, *58*, 251–260. https://doi.org/10.1016/j.cortex.2013.11.012

Kolb, B., Harker, A., & Gibb, R. (2017). Principles of plasticity in the developing brain. *Developmental Medicine & Child Neurology*, *59*(12), 1218–1223. https://doi.org/10.1111/dmcn.13546

Konkel, L. (2018). The Brain before Birth: Using fMRI to Explore the Secrets of Fetal Neurodevelopment. *Environmental Health Perspectives*, *126*(11), 112001. https://doi.org/10.1289/EHP2268

Kouijzer, M. E. J., van Schie, H. T., de Moor, J. M. H., Gerrits, B. J. L., & Buitelaar, J. K. (2010). Neurofeedback treatment in autism. Preliminary findings in behavioral, cognitive, and neurophysiological functioning. *Research in Autism Spectrum Disorders*, *4*(3), 386–399. https://doi.org/10.1016/j.rasd.2009.10.007

Kring, A. M., Johnson S. L., Davison G. C., & Neale J. M. (2017). *Psicologia clinica*. Quinta edizione italiana. Bologna, Zanichelli, cap. 9, pp. 248, 249, cap. 13, pp. 418-421.

Kyriakopoulos, M., Stringaris, A., Manolesou, S., Radobuljac, M. D., Jacobs, B., Reichenberg, A., Stahl, D., Simonoff, E., & Frangou, S. (2015). Determination of psychosis-related clinical profiles in children with autism spectrum disorders using latent class analysis. *European Child & Adolescent Psychiatry*, *24*(3), 301–307. https://doi.org/10.1007/s00787-014-0576-1

Lanillos, P., Oliva, D., Philippsen, A., Yamashita, Y., Nagai, Y., & Cheng, G. (2020). A review on neural network models of schizophrenia and autism spectrum disorder. *Neural Networks*, *122*, 338–363. https://doi.org/10.1016/j.neunet.2019.10.014

Lanzarini, E., Pruccoli, J., Grimandi, I., Spadoni, C., Angotti, M., Pignataro, V., Sacrato, L., Franzoni, E., & Parmeggiani, A. (2021). Phonic and Motor Stereotypies in Autism Spectrum Disorder: Video Analysis and Neurological Characterization. *Brain Sciences*, *11*(4), 431. https://doi.org/10.3390/brainsci11040431

LeBlanc, J. J., & Fagiolini, M. (2011). Autism: A "Critical Period" Disorder? *Neural Plasticity*, *2011*, 1–17. https://doi.org/10.1155/2011/921680

Lim, M. M. & Young, L. Y. (2006). Neurobiology of the Social Brain: Lessons From Animal Models About Social Relationships". In: Beach, S. R. H.; Wamboldt, M. Z., Kaslow, N. J., Heyman, R. E., First, M. B., Underwood, L. G. & Reiss, D. (Eds). *Relational processes and DSM-V. Neuroscience, Assessment, Prevention and Treatment.* Part 1 "Biological underpinnings", chapter 2, pp. 21-37. American Psychiatric Publishing, Inc.

Lim, L., Mi, D., Llorca, A., & Marín, O. (2018). Development and Functional Diversification of Cortical Interneurons. Neuron, 100(2), 294–313. https://doi.org/10.1016/j.neuron.2018.10.009

Loriette, C., Ziane, C., & Ben Hamed, S. (2021). Neurofeedback for cognitive enhancement and intervention and brain plasticity. *Revue Neurologique*, *177*(9), 1133–1144. https://doi.org/10.1016/j.neurol.2021.08.004

Luhmann, H. J., Fukuda, A., & Kilb, W. (2015). Control of cortical neuronal migration by glutamate and GABA. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, *9*. https://doi.org/10.3389/fncel.2015.00004

Mammarella, I. C., Cardillo, R., & Caviola, S. (2015). *La memoria di lavoro nei disturbi del neurosviluppo. Dalle evidenze scientifiche, alle applicazioni cliniche ed educative*. Milano: Franco Angeli, cap. 2, pp. 29-32.

Mangia, F., Bevilacqua, A., Amicarelli, F., Fiorenza, M. T., Chieffi, P., & Tiso, N. (2018). *Basi biologiche e genetiche dell'attività psichica.* Padova, Piccin, cap. 7, pp. 256-261, 263-275.

Marko, M. K., Crocetti, D., Hulst, T., Donchin, O., Shadmehr, R., & Mostofsky, S. H. (2015). Behavioural and neural basis of anomalous motor learning in children with autism. *Brain*, *138*(3), 784–797. https://doi.org/10.1093/brain/awu394

Mateos-Aparicio, P., & Rodríguez-Moreno, A. (2019). The Impact of Studying Brain Plasticity. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, *13*, 66. https://doi.org/10.3389/fncel.2019.00066

McAllister, A. K. (2007). Dynamic Aspects of CNS Synapse Formation. *Annual Review of Neuroscience*, *30*(1), 425–450. https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.29.051605.112830

McKavanagh, R., Buckley, E., & Chance, S. A. (2015). Wider minicolumns in autism: A neural basis for altered processing? *Brain*, *138*(7), 2034–2045. https://doi.org/10.1093/brain/awv110

Méndez, P., & Bacci, A. (2011). Assortment of GABAergic Plasticity in the Cortical Interneuron Melting Pot. *Neural Plasticity*, *2011*, 1–14. https://doi.org/10.1155/2011/976856

Meredith, R. M. (2015). Sensitive and critical periods during neurotypical and aberrant neurodevelopment: A framework for neurodevelopmental disorders. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *50*, 180–188. https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2014.12.001

Minshew, N. J., & Williams, D. L. (2007). The New Neurobiology of Autism: Cortex, Connectivity, and Neuronal Organization. *Archives of Neurology*, *64*(7), 945. https://doi.org/10.1001/archneur.64.7.945

Muhle, R. A., Reed, H. E., Stratigos, K. A., & Veenstra-VanderWeele, J. (2018). The Emerging Clinical Neuroscience of Autism Spectrum Disorder: A Review. *JAMA Psychiatry*, *75*(5), 514. https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2017.4685

Nelson, S. B., & Valakh, V. (2015). Excitatory/Inhibitory Balance and Circuit Homeostasis in Autism Spectrum Disorders. *Neuron*, *87*(4), 684–698. https://doi.org/10.1016/j.neuron.2015.07.033

Nowakowski, T. J. (2018). Building blocks of the human brain. *Science*, *362*(6411), 169–169. https://doi.org/10.1126/science.aav1252

Oldham, S., & Fornito, A. (2019). The development of brain network hubs. *Developmental Cognitive Neuroscience*, *36*, 100607. https://doi.org/10.1016/j.dcn.2018.12.005

Perrotta G. (2019). Autism Spectrum Disorder (ASD): Definition, Contexts, Neural Correlates and Clinical Strategies. *Neurology & Neurotherapy Open Access Journal 2019, 4*(2): 000136. 10.

Petzoldt, A. G., & Sigrist, S. J. (2014). Synaptogenesis. *Current Biology*, *24*(22), R1076–R1080. https://doi.org/10.1016/j.cub.2014.10.024

Ramocki, M. B., & Zoghbi, H. Y. (2008). Failure of neuronal homeostasis results in common neuropsychiatric phenotypes. *Nature*, *455*(7215), 912–918. https://doi.org/10.1038/nature07457

Reiner, O., Karzbrun, E., Kshirsagar, A., & Kaibuchi, K. (2016). Regulation of neuronal migration, an emerging topic in autism spectrum disorders. *Journal of Neurochemistry*, *136*(3), 440–456. https://doi.org/10.1111/jnc.13403

Ribolsi, M., Fiori Nastro, F., Pelle, M., Medici, C., Sacchetto, S., Lisi, G., Riccioni, A., Siracusano, M., Mazzone, L., & Di Lorenzo, G. (2022). Recognizing Psychosis in Autism Spectrum Disorder. *Frontiers in Psychiatry*, *13*, 768586. https://doi.org/10.3389/fpsyt.2022.768586

Riccomagno, M. M., & Kolodkin, A. L. (2015). Sculpting Neural Circuits by Axon and Dendrite Pruning. *Annual Review of Cell and Developmental Biology*, *31*(1), 779–805. https://doi.org/10.1146/annurev-cellbio-100913-013038

Rosen, N. E., Lord, C., & Volkmar, F. R. (2021). The Diagnosis of Autism: From Kanner to DSM-III to DSM-5 and Beyond. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, *51*(12), 4253–4270. https://doi.org/10.1007/s10803-021-04904-1

Sale, A. (2018). A Systematic Look at Environmental Modulation and Its Impact in Brain Development. *Trends in Neurosciences*, *41*(1), 4–17. https://doi.org/10.1016/j.tins.2017.10.004

Sancho, L., Contreras, M., & Allen, N. J. (2021). Glia as sculptors of synaptic plasticity. *Neuroscience Research*, *167*, 17–29. https://doi.org/10.1016/j.neures.2020.11.005

Sprekeler, H. (2017). Functional consequences of inhibitory plasticity: Homeostasis, the excitation-inhibition balance and beyond. *Current Opinion in Neurobiology*, *43*, 198–203. https://doi.org/10.1016/j.conb.2017.03.014

Stiles, J., & Jernigan, T. L. (2010). The Basics of Brain Development. *Neuropsychology Review*, *20*(4), 327–348. https://doi.org/10.1007/s11065-010-9148-4

Sullivan, K., Stone, W. L., & Dawson, G. (2014). Potential neural mechanisms underlying the effectiveness of early intervention for children with autism spectrum disorder. *Research in Developmental Disabilities*, *35*(11), 2921–2932. https://doi.org/10.1016/j.ridd.2014.07.027

Sultan, K. T., & Shi, S. (2018). Generation of diverse cortical inhibitory interneurons. *WIREs Developmental Biology*, *7*(2). https://doi.org/10.1002/wdev.306

Takesian, A. E., & Hensch, T. K. (2013). Balancing Plasticity/Stability Across Brain Development. In *Progress in Brain Research* (Vol. 207, pagg. 3–34). Elsevier. https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63327-9.00001-1

Tatti, R., Haley, M. S., Swanson, O. K., Tselha, T., & Maffei, A. (2017). Neurophysiology and Regulation of the Balance Between Excitation and Inhibition in Neocortical Circuits. *Biological Psychiatry*, *81*(10), 821–831. https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2016.09.017

Tay, T. L., Savage, J. C., Hui, C. W., Bisht, K., & Tremblay, M.-È. (2017). Microglia across the lifespan: From origin to function in brain development, plasticity and cognition: Microglia

across the lifespan. *The Journal of Physiology*, *595*(6), 1929–1945. https://doi.org/10.1113/JP272134

The BASIS team, Haartsen, R., Jones, E. J. H., Orekhova, E. V., Charman, T., & Johnson, M. H. (2019). Functional EEG connectivity in infants associates with later restricted and repetitive behaviours in autism; a replication study. *Translational Psychiatry*, *9*(1), 66. https://doi.org/10.1038/s41398-019-0380-2

The IBIS Network, Hazlett, H. C., Gu, H., Munsell, B. C., Kim, S. H., Styner, M., Wolff, J. J., Elison, J. T., Swanson, M. R., Zhu, H., Botteron, K. N., Collins, D. L., Constantino, J. N., Dager, S. R., Estes, A. M., Evans, A. C., Fonov, V. S., Gerig, G., Kostopoulos, P., … Piven, J. (2017). Early brain development in infants at high risk for autism spectrum disorder. *Nature*, *542*(7641), 348–351. https://doi.org/10.1038/nature21369

Thomason, M. E. (2018). Structured Spontaneity: Building Circuits in the Human Prenatal Brain. Trends in Neurosciences, 41(1), 1–3. https://doi.org/10.1016/j.tins.2017.11.004

Tien, N.-W., & Kerschensteiner, D. (2018). Homeostatic plasticity in neural development. *Neural Development*, *13*(1), 9. https://doi.org/10.1186/s13064-018-0105-x

Toyoizumi, T., Miyamoto, H., Yazaki-Sugiyama, Y., Atapour, N., Hensch, T. K., & Miller, K. D. (2013). A Theory of the Transition to Critical Period Plasticity: Inhibition Selectively Suppresses Spontaneous Activity. *Neuron*, *80*(1), 51–63. https://doi.org/10.1016/j.neuron.2013.07.022

Upadhyay, J., Patra, J., Tiwari, N., Salankar, N., Ansari, M. N., & Ahmad, W. (2021). Dysregulation of Multiple Signaling Neurodevelopmental Pathways during Embryogenesis: A Possible Cause of Autism Spectrum Disorder. *Cells*, *10*(4), 958. https://doi.org/10.3390/cells10040958

Varcin, K. J., Herniman, S. E., Lin, A., Chen, Y., Perry, Y., Pugh, C., Chisholm, K., Whitehouse, A. J. O., & Wood, S. J. (2022). Occurrence of psychosis and bipolar disorder in adults with autism: A systematic review and meta-analysis. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *134*, 104543. https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2022.104543

Vasung, L., Abaci Turk, E., Ferradal, S. L., Sutin, J., Stout, J. N., Ahtam, B., Lin, P.-Y., & Grant, P. E. (2019). Exploring early human brain development with structural and physiological neuroimaging. *NeuroImage*, *187*, 226–254. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2018.07.041

Verhoeven, J. S., De Cock, P., Lagae, L., & Sunaert, S. (2010). Neuroimaging of autism. *Neuroradiology*, *52*(1), 3–14. https://doi.org/10.1007/s00234-009-0583-y

Vértes, P. E., & Bullmore, E. T. (2015). Annual Research Review: Growth connectomics – the organization and reorganization of brain networks during normal and abnormal development. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, *56*(3), 299–320. https://doi.org/10.1111/jcpp.12365

Vianello, R. & Mammarella, I. C. (2015). *Psicologia delle disabilità: Una prospettiva life span.* Bergamo, Edizioni Junior, cap. 6, pp. 123-126, 131-136.

Vitureira, N., Letellier, M., & Goda, Y. (2012). Homeostatic synaptic plasticity: From single synapses to neural circuits. *Current Opinion in Neurobiology*, *22*(3), 516–521. https://doi.org/10.1016/j.conb.2011.09.006

Vivanti, G. (2021). *La mente autistica. Le risposte della ricerca scientifica all'enigma dell'autismo.* Seconda edizione. Firenze, Hogrefe Editore, cap. 7, pp. 128, 129.

von Bernhardi, R., Bernhardi, L. E., & Eugenín, J. (2017). What Is Neural Plasticity? In R. von Bernhardi, J. Eugenín, & K. J. Muller (A c. Di), *The Plastic Brain* (Vol. 1015, pp. 1–15). Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-319-62817-2_1

Wang, S. S.-H., Kloth, A. D., & Badura, A. (2014). The Cerebellum, Sensitive Periods, and Autism. *Neuron*, *83*(3), 518–532. https://doi.org/10.1016/j.neuron.2014.07.016

Wang, X.-J. (2020). Macroscopic gradients of synaptic excitation and inhibition in the neocortex. *Nature Reviews Neuroscience*, *21*(3), 169–178. https://doi.org/10.1038/s41583-020-0262-x

Wilson, E., Rudisill, T., Kirk, B., Johnson, C., Kemper, P., & Newell-Litwa, K. (2020). Cytoskeletal regulation of synaptogenesis in a model of human fetal brain development. *Journal of Neuroscience Research*, *98*(11), 2148–2165. https://doi.org/10.1002/jnr.24692

Ziats, M. N., Edmonson, C., & Rennert, O. M. (2015). The autistic brain in the context of normal neurodevelopment. *Frontiers in Neuroanatomy*, *9*. https://doi.org/10.3389/fnana.2015.00115