

Negli ultimi decenni, le neuroscienze hanno fortemente contribuito alla comprensione dell'*epigenetica*, che rivela non solo un nuovo modo di concettualizzare il comportamento dei nostri geni ma fornisce anche una nuova prospettiva sulla comprensione diagnostica e prognostica dei disturbi del neurosviluppo e delle disabilità in età evolutiva. Il comportamento umano, infatti, deriva dall'intreccio di tre diversi fattori che rappresentano le fonti della variabilità interindividuale: i geni, l'organizzazione personale e l'ambiente. Di conseguenza, oltre a una sempre più accurata conoscenza dell'organizzazione morfologica e funzionale delle strutture cerebrali e della loro plasticità nel corso dello sviluppo (tipico e atipico), è stata sempre più studiata la variabilità individuale nella fitta rete di connessioni tra le diverse aree del sistema nervoso. In particolare, nel contesto dello sviluppo atipico, il contributo dei fattori genetici e ambientali nelle differenze individuali dei circuiti cerebrali e del comportamento assume un ruolo determinante. Parallelamente, la conoscenza di tali meccanismi sottolinea l'importanza di pianificare strategie terapeutiche precoci e multidisciplinari, fondate anche su un attento *empowerment* familiare e scolastico, al fine di promuovere lo sviluppo e/o il ripristino delle funzioni compromesse. La plasticità del Sistema Nervoso Centrale suggerisce che l'ambiente possa avere un ruolo fondamentale nel definire i confini e i passaggi fra sviluppo tipico e atipico, in quanto un ambiente "giustamente arricchito", in grado cioè di rispondere ai bisogni neuromotori, emotivo-cognitivi e relazionali età-correlati, può avere un forte valore preventivo dei disturbi del neurosviluppo o delle eventuali comorbidità correlate.

Obiettivi di apprendimento

In questo capitolo discuteremo di:

- Interazione tra geni e ambiente.
- Plasticità neuronale.
- Rilevanza della comunicazione diagnostica per una corretta presa in carico.
- Ruolo dell'assistenza medico-sanitaria, delle famiglie e della scuola.

1.1 NEUROPLASTICITÀ

Il sistema nervoso (SN) è costituito da complessi network neuronali dedicati al controllo di diverse funzioni quali la rappresentazione sensoriale del mondo esterno,

l'esecuzione di comportamenti motori o la regolazione di attività vegetative. Per garantire una corretta e regolare performance del SN nei diversi ambiti è necessario che le cellule nervose che compongono ogni circuito siano connesse fra di loro in maniera altamente specifica, fino a costituire sofisticate mappe neurali che riproducano esattamente le superfici sensoriali o le sequenze dei comandi motori. In tale contesto, le informazioni contenute nel patrimonio genetico e perfezionate nel corso dell'evoluzione svolgono un ruolo determinante: tuttavia, è chiaro che circuiti nervosi costruiti esclusivamente sulla base di istruzioni interne potrebbero funzionare in maniera adeguata solo di fronte a condizioni ambientali immutabili e univoche, quindi lontane dalla comune realtà in cui viviamo.

Una delle scoperte più importanti nel campo della neurobiologia è quella relativa agli studi sull'encefalo "plastico", termine utilizzato per distinguerlo da quello "deterministico" o fisso, espressione dell'azione del genoma, cioè del corredo genetico contenuto nei 46 cromosomi. L'encefalo plastico, soprattutto nelle sue componenti anatomiche dei lobi frontali e temporo-parietali, è capace di modificarsi e strutturarsi sull'esperienza in base all'interazione con l'ambiente. Il sistema nervoso con i suoi 100 miliardi (10^{11}) di cellule, ognuna delle quali è connessa mediamente a circa 10 000 neuroni, costituisce la struttura funzionale fondamentale (Allen, 2014; Allen e Lyons, 2018) (Figura 1.1).

Una delle differenze tra cervello umano e quello dei primati non sta tanto nel numero dei neuroni ma soprattutto nella ricchezza delle connessioni tra essi (network neurale). Il cervello plastico è in grado di costruire strutture che non sono geneticamente determinate. L'attuale visione funzionale del sistema nervoso impone pertanto di guardare non solo alla genetica molecolare (gene-malattia) ma anche alla genetica della plasticità (gene-ambiente) che regola la funzione e l'adattamento del soggetto all'ambiente circostante.

L'ambiente (*environment*) assume un ruolo cruciale nella maturazione finale dei network cerebrali. Il comportamento umano, infatti deriva dall'intreccio di tre diversi fattori causali che rappresentano le fonti della variabilità individuale: i geni, il vissuto personale e l'ambiente.

È emerso in maniera sorprendente che se si sommano la percentuale che spetta ai geni e quella che dipende dall'ambiente nella determinazione di un dato carattere biologico, raramente si raggiunge il 100%. Questo vuol dire che esiste un'ulteriore quota di variabilità dipendente dal caso, la cui azione può estrinsecarsi sia a livello molecolare che a livello macroscopico durante tutte le fasi dello sviluppo dell'organismo, da quelle precocissime, per esempio a livello intrauterino, a quelle più tardive. Questa azione di controllo produce un cambiamento dell'espressione dei geni, dei loro schemi di attività, assicurando il corretto svolgimento dei processi bio-

Lobo

È un'area del cervello. Il cervello è composto da due metà (o emisferi), metà destra e metà sinistra. Ogni metà ha quattro lobi fortemente interconnessi:

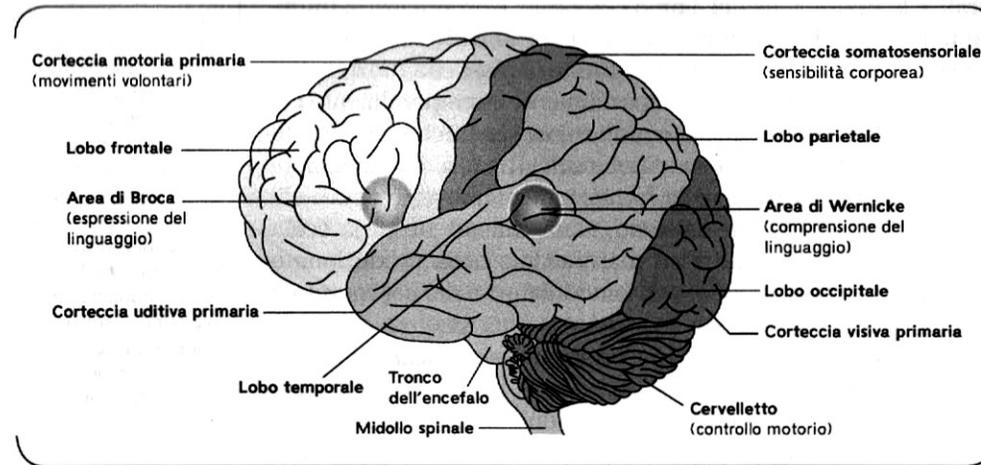
frontale: area nella parte anteriore del cervello, dietro la fronte. I lobi frontali sono parte dei circuiti responsabili del movimento, del pensiero cosciente, dell'apprendimento, della parola e della personalità;

occipitale: area nella parte posteriore del cervello. I lobi occipitali sono responsabili del senso della vista: ricevono informazioni dagli occhi per tradurle in ciò che vediamo intorno a noi;

parietale: area del cervello nella parte superiore della testa dietro i lobi frontali. I lobi parietali contribuiscono a controllare il modo in cui sentiamo e comprendiamo le sensazioni. Controllano anche il modo in cui giudichiamo le relazioni spaziali (come la distanza tra due oggetti), il nostro coordinamento e la capacità di leggere, scrivere e fare matematica;

temporale: aree del cervello ai lati della testa, sopra le orecchie. I lobi temporali contribuiscono alla creazione di ricordi ed emozioni (come sentirsi felici o tristi). Sono anche coinvolti nel linguaggio, nell'udito e nella percezione (come vediamo il mondo che ci circonda).

FIGURA 1.1 Descrizione schematica dell'organizzazione corticale del cervello umano.



logici, ma allo stesso tempo causando una significativa serie di differenze casuali tra gli individui, sia fisiche che psichiche o mentali (Gayon, 2016). Gli individui sono l'espressione del patrimonio genetico che interagisce con gli stimoli ambientali con in più l'influenza modulatrice e modellatrice dell'azione creativa del caso. Alla luce di ciò, si è verificato in questi ultimi anni un radicale cambiamento nella tradizionale visione della "genetica comportamentale", che si proponeva di individuare nei geni le cause certe delle caratteristiche individuali, comportamentali e anche di gravi patologie neuropsichiatriche. Tale cambiamento si deve allo sviluppo delle conoscenze nell'ambito della ricerca epigenetica (Janssens et al., 2006).

Il termine "epigenetica" è stato coniato per la prima volta da Conrad Hal Waddington nella metà degli anni '50 per indicare lo studio delle interazioni tra fattori genetici e sviluppo embrionale.

L'interazione tra fattori genetici e fattori ambientali permette la modifica delle funzioni neurali sia in termini strutturali che funzionali: in particolare, i geni guidano le fasi iniziali dello sviluppo del sistema nervoso centrale (SNC) e dei circuiti neurali, regolando la formazione strutturale dapprima del tubo neurale, e successivamente delle specifiche aree cerebrali, mentre l'*environment* (agenti patogeni, fattori nutrizionali, eventi stressanti ecc.) influenza e modella la struttura e la funzione nel corso della maturazione del SNC, determinando fenomeni di sinaptogenesi, **formazioni dendritiche**, **rimodellamento assonale** (Cioni et al., 2017).

La *plasticità cerebrale* può essere definita come l'insieme dei cambiamenti che si verificano nell'organizzazione anatomica e fisiologica del cervello come risultato dell'esperienza (Spolidoro et al., 2009). Il termine "plasticità" esprime, infatti, il significato di flessibilità e malleabilità. Tale proprietà è di fondamentale importanza per l'adattamento del nostro comportamento, per i

Formazioni dendritiche

Sono le fibre che si ramificano a partire dal neurone, che trasportano il segnale nervoso in direzione centripeta (verso il soma, il corpo cellulare del neurone). Più formazioni dendritiche di un unico neurone formano un albero dendritico. La maggior parte dei neuroni presenta un numero molto elevato di dendriti attraverso i quali riceve impulsi provenienti da altri neuroni o, nel caso di neuroni sensoriali, prodotti da stimoli ambientali e li trasmette al neurone.

processi di apprendimento e di memoria, per lo sviluppo cerebrale e la riparazione del danno cerebrale. L'esperienza si traduce in pattern di attività elettrica all'interno delle reti neurali, e questi pattern guidano le diverse forme di plasticità funzionale e strutturale, attraverso azioni spazialmente e temporalmente coordinate da fattori cellulari e molecolari specifici. La plasticità neurale può determinare modifiche sull'efficacia di connessioni sinaptiche già esistenti, sulla formazione di nuove sinapsi o eliminazione di quelle pre-esistenti, cambiamenti su larga scala nell'arborizzazione dendritica o assonale e nella produzione o trasmissione di segnale dei neuromodulatori o dei neuroormoni (Sale et al., 2014).

I circuiti corticali mostrano la loro massima sensibilità agli stimoli sensoriali indotti dall'esperienza in epoca postnatale (stimoli precoci); col passare degli anni fino all'età adulta le strutture cerebrali mostrano via via un grado di plasticità nettamente inferiore (Spolidoro et al., 2009; Hooks e Chen, 2007).

Per esempio, i bambini sono più veloci degli adulti nell'apprendimento di una nuova lingua (Klein et al., 2014; Li et al., 2014) o nel raggiungimento di abilità complesse come suonare uno strumento musicale (Barrett et al., 2013). Nel primo anno di vita, infatti, il SNC va incontro a un imponente sviluppo e riorganizzazione: le sue dimensioni incrementano, l'organizzazione elettrofisiologica e la citoarchitettura corticale si modificano, si verificano il fenomeno della neurogenesi, della migrazione neuronale e della **potatura assonale** (Johnston et al., 2009). Di conseguenza, i bambini che non ricevono adeguati e precoci input ambientali nei primi mesi di vita sono più predisposti ad avere un anomalo sviluppo delle funzioni connesse a tali input (Lewis e Maurer, 2005; Mowery et al., 2016). Sebbene il cervello non cresca rapidamente come nella prima infanzia, anche durante la seconda infanzia e oltre, indicativamente dai 3 ai 15 anni, i cambiamenti anatomici sono significativi. Di conseguenza, continua il processo di modellamento: in alcune aree aumentano la *densità* e la *connettività neurale*, mentre in altre diminuiscono. Infatti, un cambiamento che continua quando i bambini attraversano la tarda infanzia consiste nel passaggio dall'attivazione in aree diffuse e più ampie ad *aree più piccole e focalizzate* (Durston et al., 2006) e alla progressiva *lateralizzazione emisferica*, cioè l'attribuzione di compiti specifici all'**emisfero** destro e al sinistro rispettivamente. Tali modifiche si accompagnano a un aumento di efficienza e di elaborazione di aree più specializzate e definite. I circuiti a sviluppo più protratto sono quelli che includono il controllo dell'attenzione, la riduzione delle interferenze, l'inibizione di azioni motorie e la flessibilità nell'alternanza tra scelte competitive (Diamond, 2013). Tuttavia, vi sono momenti dello sviluppo in cui si crea un alterato equilibrio fra sistemi, per esempio in **adolescenza** la maturazione completa di strutture forte-

Rimodellamento assonale

L'assone è il prolungamento principale della cellula nervosa (anche detto neurite o cilindrasse), che conduce gli impulsi nervosi in direzione centrifuga, cioè dal corpo cellulare verso la periferia. Gli assoni di maggiore diametro sono circondati da cellule dette cellule di Schwann, che hanno lo scopo di produrre una guaina mielinica a funzione protettiva e isolante, e rendere più veloce la propagazione degli impulsi nervosi. Il rimodellamento assonale si riferisce ad una serie di risposte di tipo sia degenerativo che rigenerativo che si verificano in presenza di un danno neuronale. In tale processo si intersecano meccanismi biochimici, biofisici e vascolari. Il metabolismo cellulare si modifica, in modo tale da prediligere la produzione di fibre e costituenti necessarie alla rigenerazione.

Potatura assonale

Le connessioni che sono utilizzate sopravvivono e sono rinforzate, mentre le connessioni non utilizzate vengono sostituite, "potate" o eliminate.

Emisfero

È una parte del cervello. Il cervello è costituito da una metà destra e una sinistra, chiamate emisfero. Ogni emisfero è costituito da quattro lobi.

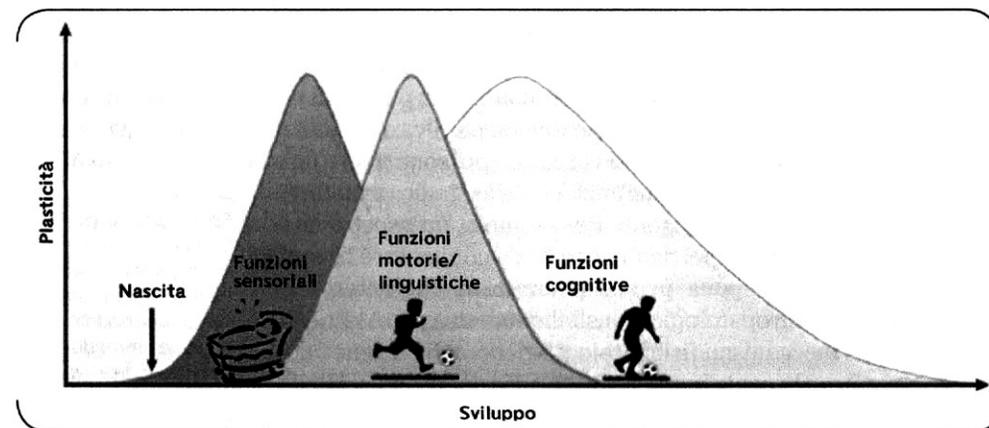
mente implicate nell'espressione emotiva, come l'amigdala, a fronte di circuiti frontali necessari per il controllo ancora immaturi, possono in qualche modo contribuire a situazioni di scompenso emotivo-comportamentale frequentemente osservati in adolescenza e che talvolta, proprio in quest'epoca, sfociano nell'emergenza di un disturbo psichiatrico (Santrock, 2013). Oppure vi sono funzioni, culturalmente apprese nel corso della storia dell'uomo, come la letto-scrittura, che richiedono di riciclare e "fondere" in nuove nicchie cerebrali, connesse e ben sincronizzate, aree deputate a funzioni più primitive, come la vista, il linguaggio orale e il controllo motorio (ipotesi del "Riciclaggio Neurale"; Dehaene, 2009). Il processo di modellamento è, soprattutto per funzioni di ordine superiore e per comportamenti complessi, protratto lungo tutto il corso dello sviluppo e secondo alcuni approcci teorici – la Neural Reuse Theory (Anderson, 2010) – il cervello è un sistema continuamente auto-organizzato dove i neuroni sono reclutati in tempo reale in partnership che non sono mai fisse.

1.2 PERIODO CRITICO

Il concetto di "periodo critico" o periodo di vulnerabilità o periodo sensibile, rappresenta una specifica finestra temporale in cui la plasticità neuronale risulta massima e i circuiti neuronali in risposta agli stimoli provenienti dall'ambiente esterno sono maggiormente sensibili, sia in termini di sviluppo che di recupero funzionale. Tali periodi rappresentano un complesso sistema che può coinvolgere diverse funzioni e sistemi (Figura 1.2), e in relazione al tipo di stimolo indotto dall'esterno possono essere sia positivi (arricchimento ambientale) che negativi (deprivazione sensoriale e/o socio-emotiva) e conseguentemente influenzare lo sviluppo neuronale (Cioni et al., 2017).

In tale contesto recentemente si colloca il progetto "I primi 1000 giorni di vita del bambino: dal feto al neonato, ai primi mesi di vita, una finestra importantissima che determina la salute fisica e psichica per tutta la vita" in collaborazione tra l'Università

FIGURA 1.2 Rappresentazione schematica del grado di plasticità neuronale dalla nascita all'età adulta in relazione alle funzioni sensoriali, motorie, linguistiche e cognitive superiori.



Fonte: Hensch T. (2005). Critical period plasticity in local cortical circuits. *Nat Rev Neurosci* 6, 877-888.

di Pisa (Neuropsichiatria Infantile, Neonatologia e Pediatria), i laboratori dell'IRCCS Fondazione Stella Maris. Tale progetto ha come obiettivo quello di realizzare già a domicilio dei bambini nati a rischio, un programma di protezione (riconoscimento precoce dei primi segni d'allarme), diagnosi e cura dei disturbi neuropsichiatrici nelle prime settimane di vita e fornire gli stimoli giusti per uno sviluppo ottimale del sistema nervoso.

La presenza di meccanismi di plasticità neuronale più potenti durante le prime fasi di sviluppo dovrebbe implicare che la riparazione del danno cerebrale sia più efficace per lesioni insorte precocemente piuttosto che per lesioni verificatisi più tardi nella vita. In realtà, alcuni studi dimostrano come sia articolato e complesso il sistema che regola questi meccanismi poiché tiene conto di diversi fattori: la localizzazione e l'estensione di lesione (per es., focale o diffusa), il *timing* dell'insulto, le correlazioni cliniche (per es., presenza di epilessia) o la suscettibilità genetica del soggetto (Marchi et al., 2017; Anderson et al., 2009; Dennis et al., 2013; Brizzolara et al., 2002).

Uno dei più importanti fattori predittivi sull'efficacia della riorganizzazione funzionale sembra essere la distribuzione spaziale del danno, focale versus diffusa (Kolb e Gibb, 2014; Sweatt, 2016). Nello specifico, per esempio, i bambini con danno unilaterale precoce dell'emisfero sinistro possono acquisire normali competenze linguistiche, mentre la presenza di lesioni di uguale localizzazione ed estensione nel cervello adulto possono portare a evidenti disturbi del linguaggio (Bates et al., 2001). Inoltre, bambini con esiti di ictus ischemico unilaterale (che tende ad associarsi a lesioni focalizzate) possono anche essere in grado di sviluppare funzioni cognitive globalmente normali (Ballantyne et al., 2008). Al contrario, altri studi suggeriscono che un precoce insulto cerebrale generalizzato (per es., ipossia globale o trauma cranico) sia generalmente associato a un recupero lento e un outcome peggiore rispetto a ciò che si osserva negli adulti con lesioni simili (Anderson et al., 2011). La maggiore vulnerabilità del danno diffuso precoce nei bambini è legata al fatto che lo sviluppo cognitivo nelle fasi iniziali è strettamente dipendente dall'integrità del network delle reti neurali, e per tale motivo una transitoria interruzione nello sviluppo delle abilità di memoria, attenzione e apprendimento inficia la regolare acquisizione di nuove capacità (Kolb e Gibb, 2014). Al contrario, in età più avanzata, le capacità cognitive globali, già stabilmente acquisite, possono essere risparmiate e il deficit può essere limitato, nel sistema adulto più modularizzato, alle funzioni direttamente coinvolte dall'area danneggiata (Marchi et al., 2017).

Un altro fattore predittivo importante è il *timing* di insorgenza lesionale: durante il periodo di sviluppo i cambiamenti determinati dalla plasticità neuronale sono gradualmente e i periodi "critici" di vulnerabilità sono diversi per i vari sistemi funzionali (Lewis e Maurer, 2005). Pertanto, i tipi di danno cerebrale possono avere un'influenza estremamente variabile sul sistema nervoso in funzione dello stadio di maturazione cerebrale in cui avvengono. Per esempio, un aspetto cruciale della fisiopatologia del danno cerebrale congenito è l'insorgenza dell'insulto in **epoca pre- o perinatale**, che determina quadri clinici e neuropatologici sensibilmente diversi. Al fine di decodificare i meccanismi fisiopatologici di comunicazione neuronale, un notevole contributo è stato fornito dai progressi delle nuove tecniche elettrofisiologiche, molecolari e di neuroimaging (PET, RM funzionale) applicabili anche alla popolazione pedia-

Epoca pre- o perinatale

L'epoca prenatale va dal concepimento alla nascita; l'epoca perinatale rappresenta il periodo che precede e segue immediatamente la nascita, indicativamente dalla 28^a-29^a settimana di gestazione alla 1^a-4^a settimana di vita.

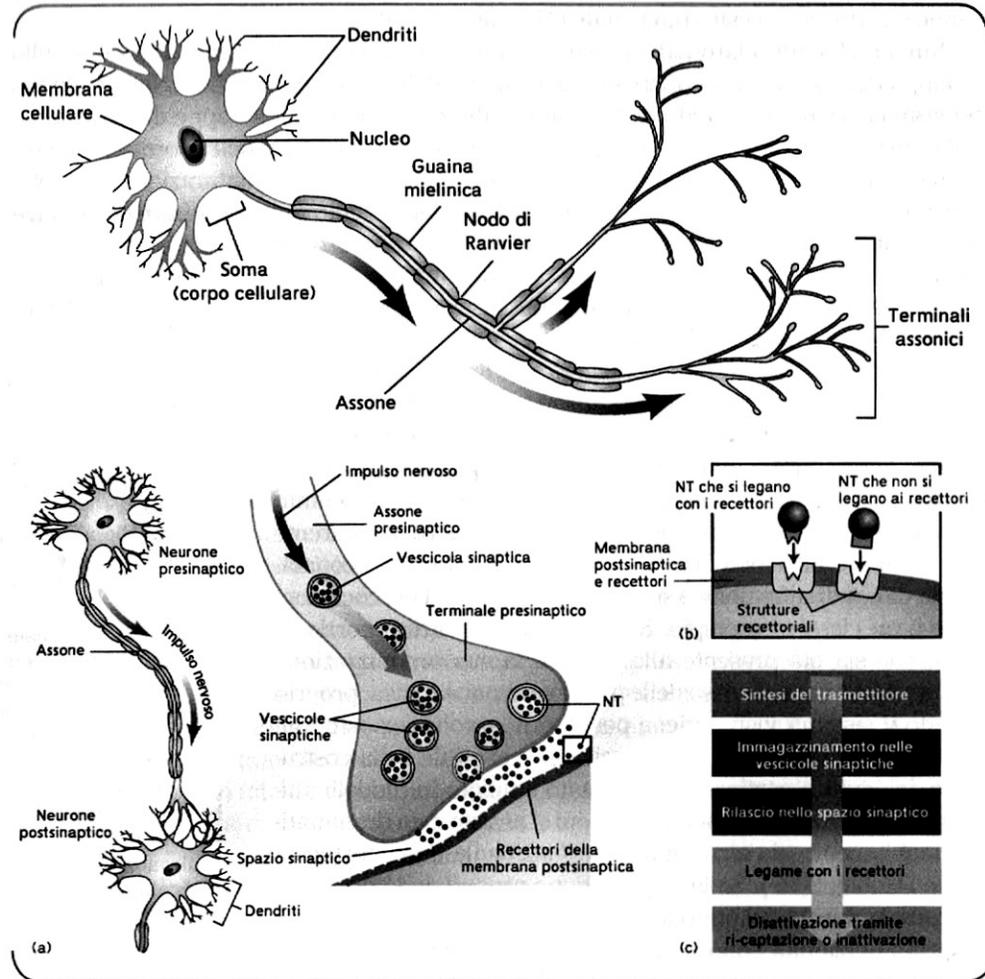
trica. Le tecniche di neuroimaging non invasive permettono inoltre di studiare l'entità del danno cerebrale, monitorare la sua evoluzione e comprendere le correlazioni tra danno strutturale ed esito funzionale (Marchi et al., 2017).

Numerosi studi relativi alla plasticità cerebrale hanno focalizzato l'attenzione sullo sviluppo del sistema visivo, preso a paradigma dello sviluppo del SNC. Nello sviluppo del sistema visivo il periodo critico (intervallo di tempo in cui le tappe dello sviluppo della funzione visiva possono essere modificate da cambiamenti dell'informazione visiva in entrata), svolge un ruolo fondamentale poiché permette la maturazione e la stabilizzazione postnatale dei circuiti neuronali. Il cambiamento della **dominanza oculare** dei neuroni della corteccia visiva in risposta all'occlusione di un occhio e il recupero delle funzioni visive dopo un periodo di deprivazione sensitiva rappresentano due classici modelli nello studio del periodo critico riferibile alla corteccia visiva (Spolidoro et al., 2009). Una volta che l'esperienza ha esercitato il suo ruolo di guida dello sviluppo, la riduzione della plasticità che caratterizza la chiusura dei periodi critici è funzionale alla stabilizzazione dei circuiti e delle funzioni neurali. Tuttavia, quando i periodi critici si sono chiusi esiste lo svantaggio rappresentato dalla difficoltà di recupero dagli effetti di una difettiva o carente esperienza. La difficoltà di recuperare da una cataratta neonatale o da difetti di refrazione o strabismo non corretti precocemente è un classico esempio. Sebbene l'infrastruttura corticale essenziale sia già presente alla nascita, la sua organizzazione definitiva matura nel corso delle prime settimane di vita, proprio quando il sistema visivo viene per la prima volta esposto agli stimoli luminosi. Il ruolo dell'esperienza sensoriale nella costruzione dei circuiti corticali visivi è stato studiato in modelli animali di deprivazione monoculare in cui si assiste a un drammatico cambiamento sia strutturale che funzionale della corteccia visiva (Hubel, 2009). Se la deprivazione sensoriale si prolunga per tutta la durata del periodo critico, le conseguenti alterazioni anatomo-funzionali sono definitive. Tuttavia, questi effetti potrebbero essere reversibili qualora l'occhio deprivato venisse esposto agli stimoli visivi prima della conclusione di questo periodo. In questo caso il ripristino precoce della ricezione sensoriale può favorire una nuova espansione delle connessioni nervose. I territori corticali destinati a rappresentare i due occhi vengono, pertanto, assegnati attraverso un processo "competitivo" regolato dall'esperienza sensoriale, e quindi dall'attività nervosa, di ciascun sistema afferente. L'esperienza sensoriale e la conseguente attività elettrica dei neuroni visivi inducono quindi una profonda riorganizzazione delle connessioni corticali, che comporta la contemporanea crescita e retrazione di ramificazioni assonali con la conseguente formazione ed eliminazione di contatti sinaptici: la plasticità sinaptica è la caratteristica principale della plasticità neuronale (Sale et al., 2014) (Figura 1.3). Nel complesso, la plasticità neuronale è modulata da fattori cellulari e molecolari che regolano l'equilibrio tra eccitazione e inibizione neurale (per es., neurotrofine, molecole rilasciate dalle cellule bersaglio per regolare la sopravvivenza, il fenotipo e la crescita assonale dei neuroni). Tali fattori nel lungo termine possono portare a un potenziamento

Dominanza oculare

È la tendenza nel preferire le informazioni visive ricevute dall'occhio dominante, rispetto al non dominante, che provocano l'attivazione di una larga area di corteccia a livello cerebrale. La dominanza oculare non appare legata all'occhio che ha un'acuità visiva migliore, ma all'occhio che il cervello, per motivi percettivi e esperienziali (non del tutto noti), sceglie come canale preferenziale per acquisire le informazioni visive dall'ambiente. L'occhio dominante varia quindi al mutare della posizione di sguardo, al modificarsi della postura, in base all'ametropia, in relazione alla scena osservata e al variare dell'attenzione dedicata a ogni specifica attività.

FIGURA 1.3 Un cellula nervosa (corpo cellulare, assone, dendriti, sinapsi).
NT = neurotrasmettitore.



o una depressione dell'attivazione neuronale e i meccanismi epigenetici possono influenzare la plasticità neuronale e di conseguenza il fenotipo (Sale et al., 2014; Maffei et al., 2014).

Un sito cerebrale ad alta vulnerabilità agli eventi ambientali (e in particolare allo stress) è l'**ippocampo**; l'esposizione a fattori stressanti (per es., mancanza di cure materne o malnutrizione) può interferire con la sua maturazione strutturale e funzionale anche in modo permanente. Fattori neuroendocrini regolano la risposta allo stress, influenzando l'asse ipotalamo-ipofisario. È stato dimostrato, inoltre, che soggetti precocemente esposti a esperienze sfavorevoli precoci mostrano una maggiore vulnerabilità all'insorgenza di psicopatologie quali disturbi del neurosviluppo (per es., cognitivi e di apprendimento) e disturbi dello spettro d'ansia, che perdurano anche nell'età adulta. Studi di neuroimaging e biochimica, infatti, hanno dimo-

Neurotrasmettitori
Sostanze chimiche che aiutano a trasmettere messaggi da un neurone a un altro.

strato una riduzione dell'attività metabolica cerebrale a livello di specifiche aree cerebrali deputate a funzioni di apprendimento e di risposta allo stress e a stimoli ambientali, associata ad alterazioni della risposta neuroendocrina. Tali risultati dimostrano l'importanza dei fattori ambientali precoci sull'**outcome di sviluppo** anche nel lungo termine (Cioni et al., 2017). Risulta, tuttavia, necessario precisare che l'esposizione a minimi livelli di stress può determinare una maggiore resistenza allo stress stesso (resilienza); questo effetto è correlato alla suscettibilità genetica individuale e lo stesso concetto va esteso anche per la risposta all'esposizione di fattori ambientali protettivi (Daskalakis et al., 2013).

Al fine di fornire "l'ambiente giusto al momento giusto" è necessario conoscere le tappe tipiche dello sviluppo al fine di sfruttarle come *finestre terapeutiche* nel caso di bambini a rischio di sviluppo atipico. Nei disturbi del neurosviluppo e in condizioni di disabilità precoce, inoltre, i fenomeni di progressiva organizzazione neurofunzionale e di plasticità maturativa possono essere alterati in vario modo. Alterazioni strutturali del substrato, ad esempio a seguito di lesioni pre- o perinatali, possono determinare processi "mastodontici" di riorganizzazione funzionale attraverso la semplice esposizione all'ambiente (Guzzetta, 2008), ma parallelamente si riconosce che i limiti alla plasticità possono essere multipli e talvolta non visibili alle tecniche oggi disponibili in quanto alterazioni funzionali complesse non sempre si associano a evidenti alterazioni a livello strutturale neuroanatomico.

1.3 AMBIENTE ARRICCHITO

Le caratteristiche dell'ambiente in cui un soggetto si sviluppa risultano fondamentali, per cui, negli ultimi decenni, è stata posta molta attenzione al concetto di ambiente arricchito (*enriched environment*), che secondo la definizione di Rosenzweig rappresenta "la combinazione di stimoli inanimati e sociali complessi" (Will et al., 2004). L'*enriched environment*, per le sue stesse caratteristiche, offre l'opportunità di fornire multiple stimolazioni visive, olfattive, somato-sensoriali, motorie, cognitive e sociali di variabile complessità, determinando un maggiore grado di plasticità neuronale e un conseguente aumento dei fenomeni di neurogenesi, ramificazioni dendritiche e formazioni sinaptiche. Il dato anatomico si traduce, quindi, con un migliore outcome funzionale nelle capacità di memoria e apprendimento, in cui la funzione ippocampale è coinvolta. L'ambiente arricchito garantisce anche un effetto neuroprotettivo poiché riduce il declino cognitivo e attenua gli esiti di danno cerebrale in condizioni patologiche (per es., stroke, epilessia, trauma cranico ecc.) (Cioni et al., 2017). Anche le cure materne nei primi mesi di vita rientrano nel concetto di ambiente arricchito, poiché favoriscono la **sinaptogenesi** delle cellule ippocampali

Ippocampo

L'ippocampo è una formazione cerebrale, inclusa nel sistema limbico, situata nella regione mediana del lobo temporale. Svolge un ruolo importante nei processi di apprendimento e di memoria; in particolare nella formazione delle memorie esplicite (dichiarativa e semantica), nella trasformazione della memoria a breve termine in memoria a lungo termine e nella navigazione spaziale. L'ippocampo rappresenta inoltre una regione cerebrale in cui la neurogenesi continua anche in età adulta.

Outcome di sviluppo

Rappresenta l'insieme dei risultati ottenuti nella storia naturale del bambino o a seguito di eventuali interventi, nel breve o nel lungo termine.

Sinaptogenesi

Insieme dei processi che portano alla formazione delle sinapsi, strutture specializzate in cui avviene il passaggio di informazioni tra due cellule nervose (neuroni pre- e postsinaptici). Si possono distinguere diverse fasi, regolate da numerose molecole di segnalazione.

determinando migliori capacità di apprendimento e memoria. Come vedremo anche nel Capitolo 4 *Prematurità*, successivi studi hanno testato l'effetto del massaggio corporeo eseguito secondo un protocollo standardizzato in un gruppo di neonati pretermine (età gestazionale compresa tra 30-33 settimane). Il massaggio infantile è una forma di contatto fisico, composto da contatti dolci e lenti tra le mani dell'operatore e ogni parte del corpo del neonato. È spesso combinato con altre attività, come l'esecuzione passiva di movimenti delle braccia e delle gambe, l'ascolto della voce o il contatto oculare. I risultati mostrano che il massaggio influisce favorevolmente sulla maturazione dell'attività cerebrale, modulando i livelli specifici di fattori neurotrofici, in particolare IGF-1. I neonati trattati mostrano un'attività elettroencefalografica maggiormente organizzata e, all'analisi dei potenziali evocati visivi, i tempi di latenza appaiono ridotti, a riprova di un precoce sviluppo dell'acuità visiva (Guzzetta et al., 2009).

Un altro esempio eccezionale dell'effetto delle cure umane sull'organizzazione neurofunzionale ci viene dagli studi del gruppo di Patricia Kuhl sull'apprendimento del linguaggio nel primo anno di vita. Il neonato, capace inizialmente di percepire i suoni di tutte le lingue del mondo, si specializza in pochi mesi (in un periodo critico di circa 4 mesi fra gli 8 e i 12) per i suoni della propria lingua. Tuttavia, questo fenomeno, definito di "restringimento percettivo", può essere modificato se in quella finestra temporale il neonato viene esposto a una seconda lingua, anche per poco tempo ma tramite la relazione concreta con una persona umana (piuttosto che tramite dispositivi elettronici; Kuhl, 2010). Tali studi, come vedremo anche nel Capitolo 3 *Bilinguismo e intercultura*, forniscono informazioni importanti anche nell'ampio dominio del bilinguismo e in generale sono un esempio di come le neuroscienze possono fornire utili informazioni per strutturare stimoli educativi adeguati sia nei tempi che nella qualità.

In conclusione, l'arricchimento ambientale stimola la plasticità assonale e la riorganizzazione sinaptica (Caleo et al., 2009), e le esperienze sensoriali precoci sono essenziali per lo sviluppo delle connessioni sinaptiche dei diversi sistemi. Per cui, in presenza di un danno cerebrale precoce si assiste a una riorganizzazione del network neurale che dipende dall'area coinvolta (Fazzi et al., 2007), dal tipo di lesione e dal periodo in cui la lesione si è verificata (Guzzetta et al., 2010), ma anche dagli input ambientali e dalla neuroplasticità. Pertanto, modificare l'ambiente rendendolo più facilmente percettibile gioca un ruolo chiave nell'attivazione della plasticità cerebrale (Prusky et al., 2008).

Negli ultimi anni, grazie allo sviluppo delle più avanzate tecniche di neuroimaging, è stata sempre più studiata la fitta rete di connessioni tra le diverse aree del sistema nervoso, definendo quindi il concetto di **connettoma**. Un importante progetto (The Human Connectome Project) è stato portato avanti al fine di studiare l'architettura dei circuiti cerebrali e ottenere informazioni sulla connettività (Glasser et al., 2016). In tale contesto, assume un ruolo importante valutare il contributo dei fattori genetici e ambientali nelle differenze individuali dei circuiti cerebrali e del comportamento.

La conoscenza di tali meccanismi sottolinea quindi l'importan-

Connettoma

Mappa comprensiva delle connessioni tra neuroni del sistema nervoso ("la geografia della mente"). Questa rete di connessioni cambia costantemente nel tempo attraverso le quattro R: i neuroni adattano o "ripesano" le loro connessioni rinforzandole, oppure indebolendole; o ancora si riconnettono creando ed eliminando sinapsi; riformano i circuiti facendo crescere e ritraendo le ramificazioni, senza dimenticare la creazione di nuovi neuroni e l'eliminazione di quelli esistenti attraverso la rigenerazione. Questa frenetica attività è alla base delle differenze individuali che osserviamo anche nei casi patologici come