

## 综述

# 孤独症患者的偏才和获得性偏才现象及其神经生物学机理

张宇<sup>1</sup>, 韩中胜<sup>1,2,\*</sup>

<sup>1</sup>山西医科大学生理学系, 太原 030001; <sup>2</sup>美国西雅图儿童研究所综合脑科学研究中心, 西雅图 98101

**摘要:** 孤独症是一种病因复杂、临床表现多样、与早期发育密切相关的儿科常见病, 严重影响患者的学习和日常生活能力, 但部分患者却伴有某种超常的技巧或才能, 即所谓“孤独偏才”现象。与此相关的另一罕见现象是, 某些人在中枢神经系统受伤后也表现出某种特殊的技巧或才能, 即所谓“获得性偏才”现象。研究资料表明, 这两类偏才的神经生物学变化原理有许多共同之处。本文简介这两类偏才现象, 并进一步分析其神经生物学原理, 以帮助人们对这些特殊大脑功能活动的了解。

**关键词:** 孤独症谱系障碍; 孤独偏才; 获得性偏才; 神经生物学原理

**中图分类号:** R338; R74

## Neurobiological mechanisms of autistic savant and acquired savant

ZHANG Yu<sup>1</sup>, Victor Z Han<sup>1,2,\*</sup>

<sup>1</sup>Department of Physiology, Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China; <sup>2</sup>Center for Integrative Brain Research, Seattle Children's Research Institute, Seattle, WA 98101, USA

**Abstract:** The autism spectrum is a pervasive developmental disorder characterized by profound social and verbal communication deficits, stereotypical motor behaviors, restricted interests, and cognitive abnormalities. It affects approximately 1% of children in most of the reported nations and regions. One of the most fascinating and mysterious features of autism, however, is the remarkable talent frequently found in people affected by it, namely autistic savant. A parallel and equally mysterious phenomenon is that some otherwise normal and ordinary individuals develop similarly remarkable talent after brain injuries, a disorder known as acquired savant. After decades of intensive investigation, significant progress has been made in these fields. Current studies indicate that autistic savant and acquired savant are neuropathologically related, and these disorders share many neurobiological mechanisms. This review summarizes current knowledge of autism and both two savant types, and how it may aid our understanding of higher brain functionalities.

**Key words:** autistic spectrum disorder; autistic savant; acquired savant; neurobiological mechanisms

## 1 引言

英国医生 Down 于 1887 年首先报告了 10 例虽具有一定精神障碍但同时具备某种特殊才能的病例, 称这些患者为“傻才”(idiot savant)。Kanner 于 1943 年首次报告了 11 例孤独症 (autism) 儿童病例。美国电影《雨人》(1988) 则使该症家喻户晓, 并促进了医学界对其的了解和重视。研究表明, 孤独症是一种与早期发育过程密切相关的中枢神经系统疾

病, 其病因复杂, 临床症状多样, 因而被泛称为孤独症谱系障碍 (autistic spectrum disorders, ASD)<sup>[1, 2]</sup>。ASD 主要表现为语言表达障碍、社交能力差、兴趣爱好局限以及重复性简单动作等与大脑高级功能活动有关的症状, 严重影响患者的独立生活和工作能力。统计资料表明, 发达国家普通人群中学龄儿童 ASD 的发病率达 1% 左右。追踪报告显示, 在成年 ASD 患者中 10% 有语言交流障碍, 90% 无法正常

Received 2017-08-28 Accepted 2017-10-19

\*Corresponding author. Tel: +1-206-8841176; Fax: +1-206-8841210; E-mail: victor.han@seattlechildrens.org

工作, 半数以上患者无自主生活能力<sup>[3]</sup>。但由于病因复杂、病理尚不清楚, 到目前为止 ASD 尚无有效的预防和治疗方法, 成为临床医学和基础医学研究亟待攻克的难题之一<sup>[4,5]</sup>。

有趣的是, 部分 ASD 患者具有某种超常的才能或技巧, 表现在音乐、美术、数学和超强记忆能力等方面, 即所谓的孤独偏才 (autistic savant) 现象<sup>[6]</sup>。另一类报告显示, 有些人在大脑创伤急性期过后、日常生活基本稳定时却显示出某种之前从来没有过的超常技巧或才能, 有些甚至成为某一行业中的佼佼者, 即所谓的获得性偏才 (acquired savant) 现象<sup>[6,7]</sup>。临床观察资料和实验研究结果表明, 孤独偏才和获得性偏才发生的神经生物学原理有许多共同之处。本文拟简介这两类偏才现象及其可能的神经生物学原理, 并进一步介绍神经科学领域在这一方面的研究动态, 借以帮助人们对大脑高级功能活动原理的理解。

## 2 孤独偏才及其发“病”状况

少数 ASD 患者表现出某种偏才的实例报告甚多<sup>[6]</sup>。美国电影《雨人》的主人公原型 Kim Peek (1951~2009) 以阅读快速 (每小时读一本书) 和过目不忘而出众<sup>[8]</sup>。建筑艺术家 Stephen Wiltshire (1974-) 的大脑就像一台高分辨率的摄像机。Temple Grandin (1947-) 在学校被同学称为古怪孩子, 甚至退学, 但经过不懈努力成为一位出色的动物行为学教授。她还不遗余力地到各地宣讲 ASD 的内心世界, 引起了社会关注。她在《Thinking in Pictures》(1996) 一书中自述她的记忆以及思维都是以直接传入的感觉信息为基础的, 其中最多使用的自然是视觉信号, 即图片或心理影像。这和一般人的思维所使用的文字“定义”或抽象“概念”截然不同<sup>[9]</sup>。

据统计<sup>[10]</sup>, 在美国加州的硅谷、印度的 Bangalore (印度的硅谷) 等新型信息产业人才聚集之地, 当地学龄儿童 ASD 的发病率为对照地区的 10 倍; 美国麻省理工学院同学会成员的子女 ASD 的发病率也是其他人子女子女的 10 倍; 英国剑桥大学数学专业学生 ASD 的发病率是本校人类学专业学生的 9 倍, 而他们的兄妹的 ASD 发病率也是对照组的 5 倍; 荷兰的 Eindhoven 有大约 1/3 的劳动力从事新信息产业, 当地学校儿童 ASD 的发病率是其他城市学龄儿童的 3 倍。同一报告还指出, 在 2000 个至少有一个 ASD 儿童的英国家庭中, ASD 儿童的父亲中 12.5% 是工程师, 他们祖父中的工程师比率则达

21.2%; 而同一地区无 ASD 儿童的父亲和祖父是工程师的比率分别是 5% 和 2.5%。为什么 ASD 在不同职业及其家庭中呈现如此显著的不均衡分布? Baron-Cohen 用同类配对法进行解释。他认为人们在择偶组建家庭时, 有意识或无意识地选择和自己条件匹配的对象, 考虑因素除种族、年龄、身高外, 更包括教育、职业和个人兴趣等等。Baron-Cohen 还推测, ASD 相关基因和技术智力 (technical mind) 基因可能有重叠。这种重叠哪怕是部分性, 在上述习以为常的组合交配法则下, 在把有用的智力才能传递给下一代的同时, 也将明显增加其后代罹患 ASD 的几率<sup>[10]</sup>。

Baron-Cohen 的实验室是首先证实 ASD 心智理论 (theory of mind) 不正常的实验室之一<sup>[11]</sup>。根据自己实验室数年的实验观察, Baron-Cohen 进一步用极端男性脑 (extreme male brain) 模型描述 ASD 患者的大脑活动特点<sup>[12,13]</sup>。从神经心理学角度看, 女性更富有同理心 (empathizing, E), 即猜测他人心理活动并做出恰当反应的能力; 男性更具有系统性 (systemizing, S), 即依照特定系统 (特别是在科学、技术、工程和数学领域) 的规律来分析事件的因果关系以回答特定问题和完成特定任务的能力。这种不同性别之间的心理特性可简单表示为: 男性  $S > E$ , 女性  $E > S$ 。他们的测试结果表明, ASD 患者的 E 低于正常人而 S 却高于正常人, 这两种变化的组合共同促使患者的大脑活动模式“男性化”, 形成所谓的极端男性脑活动模式, 即  $S \gg E$ 。

无疑, 这里讨论的偏才是大脑高级功能活动的超常表现。最近, 一个追踪 30 余年的调查报告显示, 319 名注册的偏才中 90% 为先天性, 10% 为获得性 (见后), 男女比例为 4 : 1<sup>[14]</sup>。另有统计数据表明, 大约有 10% 的 ASD 患者具备类似上述的偏才。应当指出的是, 这些偏才者的综合智商 (IQ) 通常和正常对照组无异甚至明显偏低, 而且大都伴有不同程度的智力和 / 或日常生活障碍。通常所谓的天才 (genius) 和神童 (prodigy) 则没有这些障碍, 其 IQ 也明显比正常人群高。这是区别偏才和天才的主要标准之一。换言之, 对这些个体而言, 偏才的获得是以丧失大脑某些高级功能活动为代价的, 即能力和残疾 (ability and disability) 结合的结果。与此相关的另一报道是, Power 等用多基因风险评估 (polygenic risk score) 法进行大样本流行病学分析发现<sup>[15]</sup>, 精神分裂症和双相情感障碍 (bipolar disorder) 患者在

艺术领域和创造性行业中的就业比例显著高于正常人群。Kapur 则进一步用矛盾性功能增强 (paradoxical functional facilitation) 学说解释这一现象<sup>[16]</sup>。

### 3 获得性偏才及其临床解释

有趣的是，有些普通个人在意外脑损伤之后却“因祸得福”，成为某些方面的专门或超常人才，即所谓的获得性偏才综合征 (acquired savant syndrome)<sup>[6,7]</sup>。例如，外科医生 Tony Cicoria (1952-) 遭受雷电击伤心跳骤停，心肺复苏成功后不久照常上班，并突然对古典音乐发生了浓厚兴趣。他自学钢琴、作曲，成为一位出色的专业音乐艺术家。智力平平的 Ireneo Funes 在骑马摔伤后却变得过目不忘，轻而易举地掌握了多国语言。Daniel Tammet (1979-) 2 岁时有一次严重的癫痫发作，但随后不久他表现出了惊人的记忆力。他还出版了两本自传书籍讲述自己的心理世界，自述脑子里的每个数字有各自的颜色、形状及纹理结构，而不是简单的阿拉伯数字符号。这也许是他记忆力惊人的原因所在。

临床方面，Miller 等发现，随着病情的发展，老年痴呆患者在语言、智力甚至生活等方面都逐步出现障碍，但其中一些患者却获得了意想不到的特殊才能，如绘画和演奏乐器等，而这些患者在痴呆症发生前从来没有类似的经历或专门培训<sup>[17]</sup>。为了进一步理解这种获得性偏才现象，Miller 实验室对他们的观察对象和孤独偏才儿童同时进行了 fMRI 检查，发现二者的左侧前颞叶皮层 (anterior temporal lobe, ATL) 都表现出明显的代谢活动降低倾向，而没有获得性偏才现象的老年痴呆患者则没有这样的影像改变。这一结果表明，获得性偏才和上述孤独偏才的病理生理改变有共同之处，即不管病因如何，如果左侧 ATL 功能障碍，便有可能导致偏才发生。Miller 等先后报道了 11 例这样的病例；类似的临床观察和实验分析进一步表明<sup>[18,19]</sup>，左侧 ATL 退行性病变所伴随的绘画作品的共同特点是现实主义色彩浓厚，即充满了具体细节而缺乏抽象能力。

为了验证这一假说，Snyder 等对健康成人进行了一系列智力实验测试，其中之一是让正常人解决一个经典的智力难题——9 点测试：横竖各 3 点排列整齐，要求一笔画四条直线将 9 个点全部连起来，不提笔且不重复。没有人能解决这一难题。接下来受试者分为两组，一组接受无创性跨颅直流电刺激 (transcranial direct current stimulation, tDCS)，用阴

极电流抑制左侧 ATL，阳极电流兴奋右侧 ATL；另一组接受同样的测试前准备，但不发射电流。结果显示，接受电流刺激组有 40% 的人成功地解答了 9 点测试题，而另一组仍无一人能解答试题<sup>[20]</sup>。解决这一难题的窍门是连线要画到看不见但却存在于受试者心里的“方框”之外，即所谓的方框外思维 (thinking outside the box)。有趣的是，在另一个 9 点难题的测试中<sup>[21]</sup>，虽然也无人能解答难题，但通过暗示连线可以延伸到方框以外后，即鼓励他们进行方框外思维，结果也有 40% 受试者成功地解答了难题。这就是说，心理暗示可能是通过调节双侧 ATL 的兴奋水平而提高了受试者解决疑难问题的能力。类似的大量实验报道显示，采用同样的 tDCS 或重复性跨颅磁刺激 (repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS) 等无创技术调节双侧 ATL 兴奋水平还可以改善受试者的视觉记忆、提高其洞察力 (insight)、改善绘画技巧、减少错误记忆以及提高稿样校对水平等<sup>[22]</sup>。

根据自己和其他实验室的资料，Snyder 等提出<sup>[23]</sup>，左侧 ATL 的功能之一是对外周传入信息进行过滤并建立知觉 (perception) 和设立心理定点 (mindset)，以便进行逻辑思维和理性分析。这是一个漫长的过程，而且是在潜意识水平完成的，其生物学意义是使我们能看到“一棵整体的树”，而不是更具体、更细微的“枝叶”。根据大脑皮层功能侧向化原理，右侧 ATL 直接参与创造性功能活动，包括上述音乐和绘画等偏才技巧。正常情况下，左侧 ATL 对右侧 ATL 有明显的抑制作用。如果左侧 ATL 受损，其过滤或“守门”功能丧失，强大的外周信息流会持续冲击中枢神经系统，对大脑的意识和认知活动产生明显影响，使左侧 ATL 的知觉和心理定点功能出现障碍，并对右侧 ATL 的抑制作用减弱或丧失，从而使“方框外思维”有可能发生，即表现为上述的偏才现象以及跨颅直流电、磁刺激所诱发的智力改善效应。更简单的解释是，左侧 ATL 损伤，对右侧 ATL 的抑制解除，使后者的创造性功能得以发挥或代偿性功能活动增强，和上述矛盾性功能增强学说一致<sup>[16]</sup>。可以想象，此时进入意识水平的信息是大量的“枝叶”，与知觉和心理定点脱钩，理性思维无法正常进行。从认知角度讲，这里的“枝叶”则是一个个音符而不是一个旋律或乐章，是一个个像素而不是一枝花或一幅肖像。而偏才者的特长恰恰在于利用这些枝枝叶叶组建成一棵棵参天大树，

演奏出一章章悦耳的乐曲, 描绘出一幅幅漂亮的图画, 或解答出一道道数学难题, 且乐此不疲。

目前, 学习记忆之谜尚未揭开, 但神经科学家普遍认为突触传递的长时程加强 (long term potentiation, LTP) 和长时程抑制 (long term depression, LTD) 是学习记忆在细胞水平的基本表现方式。LTP 和 LTD 被证实参与许多学习和记忆活动, 特别是小脑的运动学习<sup>[24,25]</sup>。但上述孤独和获得性偏才现象表明, 实验室用以诱导 LTP 和 LTD 的重复性协同刺激并非情景记忆所必需。相反, 偏才们所表现出的惊人记忆力以及超常的技能和技巧, 很难用现有的神经生物学原理予以解释。

#### 4 偏才的神经生物学研究进展

上述资料以及 ASD 中 10% 为孤独偏才的事实表明, 偏才和 ASD 有某种内在联系<sup>[26]</sup>。因此, 对 ASD 的研究具有双重意义, 一是对 ASD 本身的理解, 为其诊断和治疗提供帮助; 二是阐明偏才的神经生物学原理, 为大脑高级功能活动以及智能研究提供理论依据。近二、三十年来, 至少有三大类 15 种学说被相继提出, 用以解释 ASD 的临床表征及其所伴有的偏才现象<sup>[27]</sup>。另一方面, 半数以上 ASD 患者伴有神经精神障碍症状, 但自上世纪四十年代首次报道以来, ASD 巨头症和 ASD 患者海马、杏仁体增大的报道均属个例, 未得到进一步确认。近年来大量影像以及 EEG 检查结果显示, ASD 患者大脑功能活动异常比较恒定出现的部位是大脑皮层额叶和颞叶, 小脑和纹状体等<sup>[28]</sup>。异常的主要表现一是特异脑区代谢水平的增强或减弱, 二是某些脑区局部功能联系增强而远距离脑区之间的功能联系减弱<sup>[29]</sup>, 其次是大脑皮层不做工网络 (resting-state network) 活动异常<sup>[30,31]</sup>。换言之, 除下文要讨论的微观解剖 (microanatomy) 层次上有改变外, 目前还没有 ASD 及其偏才个体有明显的大脑结构改变的临床报告和实验证据。因此一般认为 ASD 及其偏才现象均为大脑功能性活动异常所致。以下简介这方面几个比较有影响又与偏才有一定关系的学说及其相关的实验证据。

##### 4.1 镜像神经元 (mirror neuron) 系统模型

镜像神经元最早在猴子腹侧额叶皮层运动区发现<sup>[32]</sup>。这些神经元在动物本身执行一个特定行为动作和看见实验人员执行同一行为动作时都发生放电反应。后来的影像观察资料显示<sup>[33]</sup>, 人在执行一个

动作和看见其他人完成同一动作时, 顶-额叶的 fMRI 图像变化相同, 提示人脑也有镜像神经系统。随后, 有人用单细胞记录方法在人的运动辅助皮层和海马等部位记录到类似的镜像神经元<sup>[34]</sup>。镜像神经元是神经科学的重大发现之一, 它彻底改变了人们以往把观察、解释其他个体的行为和动机与自己本身的行为和动机相脱离的思维方法。

镜像神经元模型旨在把镜像神经原理从运动系统扩展到其他大脑功能系统。理论和实验资料都提示, 除运动功能外, 许多其他大脑功能活动, 包括语言、表情以及情感表达等, 都可以通过镜像机理获得<sup>[35]</sup>。人大脑皮层镜像神经元的分布十分广泛, 这些神经元既接受丘脑和小脑传入的感觉信息, 也接受皮层额叶意向指令区的传出拷贝 (efferent copy), 构成镜像神经元的共同编码理论的形态基础<sup>[36]</sup>。不难理解, 镜像活动对个体, 特别是婴幼儿期间的模拟学习至关重要, 对个体和周围环境的互动也必不可少, 从而在自我意识以及心理定点的形成中发挥重要作用。电生理检查为这一理论提供了实验证据: 让 ASD 患者和正常对照组儿童执行同一动作, 二者皮层的 EEG 背景  $\mu$  波 (8~13 Hz) 都受到压抑; 让对照组儿童观看同一动作的录像也发生同样的  $\mu$  波压抑, 但 ASD 儿童看了录像后却不发生  $\mu$  波压抑<sup>[37]</sup>。另有人用记录和张口动作有关的肌电图做指标<sup>[38]</sup>, 发现让正常儿童和 ASD 儿童伸手抓食物, 两者的肌电图都有相应的反应; 如果让正常儿童观察别人手抓食物时其肌电图也发生相似的改变, 而 ASD 儿童看见别人完成同一动作时肌电图却没有变化。这些资料表明 ASD 儿童的镜像系统的确不正常。不难想象, 镜像机制异常可以导致患者同理心低下、语言交流障碍和社交能力低下。有趣的是, 受试者完成一个动作所伴随的 fMRI 影像改变和观察他人或机器人完成同一动作时的 fMRI 影像改变十分相似<sup>[39]</sup>, 可见镜像神经元所编码的是某一动作或行为的生物学内涵, 而不是动作本身的几何、物理现象。

##### 4.2 大脑功能活动的皮层微柱 (minicolumn) 学说

大脑皮层的基本功能单位是微柱<sup>[40]</sup>, 其直径约 50  $\mu\text{m}$ , 垂直贯穿整个皮层, 中央是锥体细胞柱, 周围的寡细胞区或神经毡 (neuropil), 含有散在的 GABA 能中间神经元和丰富的突触, 特别是抑制性突触。每个微柱含大约 100 个神经元。在电生理实验中, 普遍采用的单细胞记录方法很难阐明这样一个复杂立体神经网络的活动状态, 而影像技术的

空间分辨率还达不到微柱水平，故有人用计算机对皮层环路进行数学模拟，探讨 ASD 的病理机制<sup>[41]</sup>。分析结果认为神经网络中回返侧枝抑制过强会导致相关的皮层部位对传入信号的过敏状态，但抑制增强超过一定限度会引起突触传递延迟，信噪比降低，甚至产生膜电位振荡，从而引起感觉信号失真以及认知功能障碍。这些结论和 ASD 的临床症状一致，也和已知的电生理理论相符合。这里的神经网络即皮层微柱。最近有人报道<sup>[42]</sup>，ASD 患者听觉初级中枢和联合皮层的微柱直径的确比对照组大，而增大的主要是中间神经元和抑制性突触所在的神经毡，和中央的锥体细胞柱无关；提示微柱网络的 E/I (excitation/inhibition) 值可能减小，和上述计算机模拟结果一致。

最近还有人用计算机模拟方法显示 ASD 患者大脑皮层的抑制作用减弱<sup>[43]</sup>，并以此解释其认知活动异常等临床症状。Casanova 实验室对 ASD 皮层微柱的形态学进行了一系列观察分析<sup>[44,45]</sup>，发现 ASD 患者皮层前叶和颞叶的微柱直径比对照组明显减小，其变化也局现于神经毡区。神经毡容积变小意味着抑制减弱，即微柱环路中的 E/I 值增大<sup>[46,47]</sup>。Casanova 等<sup>[48]</sup>还发现，三位成功的健康科学家的大脑皮层微柱有类似的形态学改变，即微柱直径比同龄对照组明显减小。根据这些资料，Casanova 等<sup>[49]</sup>认为，这种皮层微柱形态学变化所伴随的皮层 E/I 值增加能使环路中信号的信噪比提高，从而提高个体的认知分辨能力，有利于注意力集中和重复性行为动作，即所谓的孤独行为；并进一步认为，皮层局部环路兴奋性的消长与个体的智力水平（即偏才现象）有关。另有人对痴呆症患者的不同皮层区的微柱形态进行分析<sup>[50]</sup>，发现其联合皮层（BA22 区）微柱变化最大，即直径比对照组明显减小，并伴有细胞排列紊乱现象，而且这些变化的程度和患者的认知功能障碍程度，即痴呆的进程成比例。

应用磁共振光谱 (magnetic resonance spectroscopy, MRS) 方法也发现 ASD 大脑皮层多个区域 GABA 含量降低<sup>[51]</sup>或 GABA 能神经元数量减少<sup>[52]</sup>。已知癫痫的病理变化之一是相关皮层 GABA 抑制作用减弱；这和 ASD 的高癫痫发病倾向一致——ASD 的癫痫并发率达 22%（是对照组的 25 倍），而有癫痫样脑电活动 (interictal spikes) 但无癫痫发病史者则高达半数以上<sup>[53-55]</sup>。最近还有人在 ASD 患者进行双眼竞争实验 (binocular rivalry —— 向双眼同时

显示不同图像，受试者所看到的是两个图像的交替，而不是两个图像的重叠——这一现象被认为和双侧视觉皮层视野之间的 GABA 能神经元交互抑制有关)，发现其双眼图像竞争的速率明显减慢<sup>[56,57]</sup>，表明视觉皮层的 GABA 能神经元功能活动减弱。动物实验中，用药物或分子生物学手段加强其 GABA 能神经元活动不仅改变动物的电活动状态，还明显改善其 ASD 样行为表征以及认知功能等<sup>[58,59]</sup>。这些形态和功能资料一致表明，皮层微柱网络内的 GABA 活动减弱或 E/I 值增加和 ASD 的发生密切相关；并进一步提示，皮层局部环路中的 E/I 平衡可能和大脑认知乃至智力等高级功能活动（如偏才）密切相关，而皮层微观解剖学是一个反映这一功能状态的有用指标。总之，孤独偏才的特点是脑功能活动的矛盾性变化，即某些功能障碍和另一些功能强化同时存在。因此，皮层微柱形态和生理参数变化的报告不一致并不奇怪，关键是这些参数发生变化的部位及其功能以及测定时的活动状态。这些问题都有待进一步澄清。

### 4.3 网络可塑性模型 (network plasticity model)

最近提出的网络可塑性模型旨在从网络水平，而不是突触和细胞水平，理解神经系统的高级功能活动，并认为神经可塑性的变化和 ASD 发病有关<sup>[36,60]</sup>。在皮层，神经网络和上述微柱是一回事；形成这一观点的部分原因是，与 ASD 发病有关的基因大多和突触可塑性有关（见后）。网络可塑性模型认为，对外界信息过滤缺陷而导致个体对外界信号的高敏感状态是 ASD 的基本病理变化。造成过滤缺陷的直接原因很可能是有关皮层局部环路或微柱中前馈性或反馈性抑制信号的变化。在高功能 (high-functioning) ASD 患者（如孤独偏才），这一变化可能比较轻微，如抑制性突触可塑性的改变则足以引起神经网络功能活动的相应变化；而明显的变化，如 GABA 能神经元数量及其轴突终末突触数量的改变，则会引起一系列 ASD 行为表征，即所谓的功能障碍型 ASD。这一观点得到 EEG 观察资料的支持，并和 ASD 患者的癫痫高发倾向的报道一致<sup>[61]</sup>。

Markram 实验室报道，在大鼠妊娠期一次性注射抗癫痫药丙戊酸引起新生幼鼠一系列 ASD 样行为表征<sup>[62]</sup>。电生理检查结果显示，这些动物的躯体感觉皮层、前额叶皮层以及杏仁核的兴奋性突触联系和突触反应都加强，并伴有 LTP 增强；与此同时，

这些区域的抑制性电活动却明显降低<sup>[62]</sup>。由于所看到的 LTP 加强发生在邻近的神经元之间, 故将其称为微环路可塑性变化<sup>[63]</sup>。另一方面, 突触可塑性既有强化 (LTP 和 LTD) 的一面, 还有系统或网络的自稳态一面, 即所谓自稳态可塑性 (homeostatic plasticity) 或突触再校正 (synaptic scaling), 两者共同协调, 相辅相成, 使系统既完成特定的功能活动, 又使其活动水平维持在一个相对稳定的生理范围。因此不少人认为<sup>[46,65,66]</sup>, 自稳态失常是 ASD 发病的主要机理之一, 表现为许多大脑高级功能活动维持在一个过高水平 (包括偏才), 结果使个体无法按照周围环境的变化进行调整和适应, 造成个体与外界互动障碍。

网络可塑性模型还处于雏形阶段, 这方面的实验资料和研究进展都十分有限。但很可能代表了神经科学发展的最新动态, 因为动作电位是神经元的基本语言, 在网络水平理解神经元的动态放电活动以及可塑性对其活动的影响是阐明神经元信息编码乃至大脑高级功能活动的最佳途径<sup>[67]</sup>。然而, 把现有的大量分子、突触以及细胞水平的资料整合到神经元网络中, 借以了解神经网络的活动模式绝非易事。在网络水平对大脑皮层功能活动进行直接研究的难度更是不言而喻<sup>[68]</sup>。

#### 4.4 神经内分泌调节模型

胎儿发育期间的神经内分泌调节至关重要, 上述男性极端脑学说也提示性激素和 ASD 发病有关。有实验表明<sup>[69]</sup>, 男性胎儿体内的睾酮水平是女性胎儿的 2 倍以上, 而 ASD 患者, 不管是男性还是女性, 其睾酮水平都比同性对照组显著增高, 提示睾酮可能参与 ASD 发生, 并可能和 ASD 发病率的性别差异有关。另有实验显示<sup>[69]</sup>, ASD 患者的基础催产素水平明显偏低, 人为补充催产素可改善患者的同理心。已知腹侧被盖区 - 伏核之间的多巴胺通路参与奖赏行为, 并对社交行为有双向控制作用, 使其维持在正常生理范围<sup>[70]</sup>。下丘脑分泌的催产素除参与经典的性和生殖行为活动之外, 还对这一多巴胺通路进行调节, 进而影响社交动机和行为。人为地阻断催产素基因表达引起动物紧张、恐惧、焦虑以及记忆力减退等。最近的动物实验进一步显示<sup>[71]</sup>, 投射到伏核内的催产素能和 5-HT 能纤维共同作用, 影响此区兴奋性突触的可塑性, 加强腹侧被盖区 - 伏核多巴胺通路的活性, 从而提高动物的社交动机和促进社交行为。

动物实验还表明催产素对胚胎有神经保护作用<sup>[72]</sup>。胚胎发育期, 中枢神经系统的电活动和成年动物截然不同, 以同步去极化慢波为主要特征。其原因是此时的 GABA 能神经元和谷氨酸能神经元都表现为兴奋性。例如在海马, 锥体细胞膜上的 Na-K-Cl 转运体 (NKCC1) 能有效地将大量 Cl<sup>-</sup> 摄入胞内; 此时如果这些细胞膜上的 GABA<sub>A</sub> 受体激动, 引起 Cl<sup>-</sup> 外流, 即细胞的膜电位去极化而表现为兴奋性。胎儿出生时的应激反应引起催产素大量分泌, 后者能迅速将 NKCC1 失活, 使锥体细胞内 [Cl<sup>-</sup>] 显著降低。此时 GABA<sub>A</sub> 受体激活, 引起 Cl<sup>-</sup> 内流和膜电位超极化而表现为抑制性。催产素这种快速而有效地将 GABA 的兴奋性反应转换为抑制性, 能够有效地防止细胞过度兴奋所引起的胎儿神经系统损伤。但这一反应过程迅速而短暂, 大约和产程一致, 被称作催产素的突发性兴奋 - 抑制 GABA 转换作用。随后, NKCC1 逐渐被能把 Cl<sup>-</sup> 排出细胞的 K-Cl 转运体 (KCC2) 取代, 以维持神经元胞内的低 [Cl<sup>-</sup>] 状态, 为 GABA 能神经元发挥抑制作用准备条件。动物实验表明, 这种 GABA 兴奋 - 抑制转换在动物出生一周内完成。Ben-Ari 认为<sup>[73,74]</sup>, 催产素的突发性兴奋 - 抑制 GABA 转换作用对胎儿神经系统有重要的保护作用, 并认为这一保护作用异常可能导致 ASD 发生。如果在出生前人为阻断催产素的作用, 出生后的幼鼠会因失去了这一兴奋 - 抑制转换作用而表现出孤独样行为表征。这一动物模型及其理论已陆续得到一些临床资料的印证。例如正常生产时催产素升高和相应的神经保护作用都明显高于剖腹产<sup>[75]</sup>; 用增强 GABA 作用治疗癫痫的经典方法对围产期胎儿癫痫常难奏效, 但用利尿剂 bumetanide 对抗 NKCC1 以降低细胞内 [Cl<sup>-</sup>] 则有效<sup>[76]</sup>。最新的临床观察还发现, bumetanide 还可以缓解 ASD 儿童的孤独行为<sup>[77]</sup>, 为 ASD 的治疗带来新的希望。

#### 4.5 基因及分子生物学研究

基因研究被认为是解开大脑之谜和解决人类健康问题的根本途径之一, 加之传统的病理生理学手段对 ASD 以及偏才的研究难以取得突破性进展, 神经科学领域把注意力转移到神经元突触活动调节蛋白及其基因的研究方面<sup>[60,78]</sup>, 并取得了可喜的进展。例如 Fragile X 综合征<sup>[79]</sup> 和多发性硬化综合征 (tuberous sclerosis complex, TSC)<sup>[80]</sup> 都是神经系统疾患, 但分别有 1/3 和 1/2 合并 ASD 表征。这两种疾

病分别由 *FMRI* 基因和 *TSC1/2* 基因突变引起。正常情况下这些基因的表达产物具有静止 (silencing) 作用, 即和突触处特定的靶 mRNA 结合, 阻止后者表达相应的蛋白质。如果这些基因突变, 静止作用消失, 相应的靶 mRNA 自由表达, 在邻近突触处合成突触调节蛋白, 后者进一步影响突触传递效应。这种影响可以是增强, 也可以是减弱突触兴奋性, 而且必须发生在特定的时间段内方可, 否则会引起突触和网络的兴奋性改变以及功能异常。例如敲除小鼠的 *FMRI* 基因, 动物表现出 ASD 样的症状, 同时海马的 mGluR 依赖性 LTD 明显增强, 即动物进入一种高可塑性 (hyperplasticity) 状态<sup>[81]</sup>。同样, 如果 *TSC1/2* 基因突变, 对合成蛋白激酶 mTOR 的 mRNA 的静止作用消失, mTOR 的过度表达引起细胞增生和分化, 导致 TSC 发生。在 *Tsc2*<sup>+/-</sup> 动物模型还发现延迟型 LTP 的增强, 而某些治疗措施可以纠正异常的 LTP, 并改善动物的学习记忆能力<sup>[82]</sup>。可见, 高可塑性状态并不等于学习记忆的加强, 甚至可能和学习记忆障碍有关。因此, ASD 动物模型所表现的神经可塑性变化是否和本文所讨论的偏才和智力障碍有关都有待进一步证实。

另一个相关的例子是 Rett 综合征<sup>[83]</sup>, 一种多见于女性儿童的运动系统罕见疾病, 但常常伴有 ASD 表征。Rett 综合征由 *MECP2* 基因突变引起; 但这一基因所表达的 MeCP2 是一种广泛分布于中枢神经系统的核蛋白, 对多种 mRNA 的转录有双向调节作用, 既可阻止也可启动相应蛋白的表达, 进而调节神经元突触的兴奋性。这种复杂的调节机制使得 Rett 综合征的临床表现变异很大<sup>[84]</sup>。MeCP2 是目前了解最多的突触蛋白之一, 与多种突触调节异常有关。如实验发现, 这一蛋白高表达时海马内兴奋性突触数量增加, 突触可塑性加强, 反之亦然<sup>[85]</sup>。另有实验显示, 敲除 GABA 神经元的 *MECP2* 基因, 这些神经元的 MeCP2 蛋白缺失; 电生理检查发现这些动物的皮层和纹状体处于过度兴奋状态, 海马内 LTP 也不正常, 并伴有 Rett 综合征和 ASD 表征<sup>[86]</sup>。

在有遗传倾向的 ASD 家族中, 最常见的变异基因是 *SHANK*, 编码一种对兴奋性突触传递至关重要的蛋白。最近有实验证实<sup>[87]</sup>, 人为地介入 *SHANK3* 基因能部分地纠正动物的 ASD 表征, 为孤独症的治疗提供了新的希望。然而, *SHANK* 变异只占 ASD 病例总数的 1%。基因筛选结果表明, ASD 患者大约有 400 多个基因发生变异, 而基因变

异相关的 ASD 病例约占总数的 25%。最近还有人对 48 例 ASD 患者的大脑皮层标本进行基因普查分析<sup>[88]</sup>, 并与同龄无神经系统疾患对照组相比, 发现有 584 个基因明显上调, 另有 558 个基因明显下调。进一步分析显示, 上调的均属胶质细胞表达基因, 而下调的均为神经元特异表达基因。这些结果表明, 无菌性非特异性炎症可能是 ASD 患者中枢神经系统另一病理变化<sup>[89]</sup>。总之, 突触兴奋性的调节和神经网络的活动状态是一个十分精致而且复杂的过程, “万无一失”方能恰到好处, 过高或过低以及过早或过晚皆非所宜。据认为, 突触调节蛋白达上千种, 在一个特定的突触, 参与其功能活动调节的蛋白约有一百种, 但目前比较了解的还只是其中很少几种。有人比喻说, 突触蛋白是一个个字母, 如何把这些字母组成有意义的句子或故事, 是一件精妙无比的事件, 只有神经元及其网络才能完成。对于神经科学家来说, 阐明神经元突触及其网络如何实现这一恰到好处的调节功能仍任重道远。

## 5 结语

本文所讨论的两种偏才都是大脑高级功能活动优劣极端特征混合的结果, 即大脑获得某种特殊功能或技巧是以丧失某些正常功能为代价的。因此, 如何存优去劣是治疗神经系统疾病的症结所在。孤独症、孤独偏才以及获得性偏才既是社会广大公众共同关心的话题, 也是神经科学领域引人注目的课题。近年来这些方面的研究发展迅速, 但大脑高级功能活动原理的研究仍处于积累资料阶段。事实上人类的基因序列早已一清二楚, 实验条件下对基因进行切割和编辑的技术也已十分娴熟。但是, 应用这些知识和技术成功地治疗一种疾病, 特别是中枢神经系统疾患仍任重道远。造成这一局面的部分原因是, 基因的表达及其调节机理比想象的要复杂的多, 以致其最终的表达产物和生物学效应难以预料和控制。可以想象, 这方面的突破需要新的实验技术, 更需要创造性思维。

\* \* \*

致谢: 本文初稿承乔健天、邝芳教授惠阅, 并提出修改意见; 本综述获得山西省重点学科建设经费和山西省“1331 工程”重点学科建设计划经费资助。谨此一并致谢。

## 参考文献

- 1 Lord C, Cook EH, Leventhal BL, Amaral DG. Autism spectrum disorders. *Neuron* 2000; 28(2): 355–363.
- 2 Frith U, Happé F. Autism spectrum disorder. *Curr Biol* 2005; 15(19): R786–R790.
- 3 Mottron L. Changing perceptions: The power of autism. *Nature* 2011; 479(7371): 33–35.
- 4 Lange N, McDougle C. Help for the child with autism. *Sci Am* 2013; 309(4): 72–77.
- 5 Dölen G, Sahin M. Editorial: Essential pathways and circuits of autism pathogenesis. *Front Neurosci* 2016; 10: 182–183.
- 6 Treffert DA. *Islands of Genius: the Bountiful Mind of the Autistic, Acquired and Sudden Savant*. London: Jessica Kingsley, 2010.
- 7 Treffert DA. Accidental genius. *Sci Am* 2015; 311(2): 52–57.
- 8 Treffert DA, Christensen DD. Inside the mind of a savant. *Sci Am* 2005; 293(6): 108–113.
- 9 Grandin T. How does visual thinking work in the mind of a person with autism? A personal account. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2009; 364(1522): 1437–1442.
- 10 Baron-Cohen S. Autism and the technical mind: children of scientists and engineers may inherit genes that not only confer intellectual talents but also predispose them to autism. *Sci Am* 2012; 307(5): 72–75.
- 11 Baron-Cohen S, Leslie AM, Frith U. Does the autistic child have a “theory of mind”? *Cognition* 1985; 21(1): 37–46.
- 12 Baron-Cohen S. The extreme male brain theory of autism. *Trends Cogn Sci* 2002; 6(6): 248–254.
- 13 Baron-Cohen S, Knickmeyer RC, Belmonte MK. Sex differences in the brain: implications for explaining autism. *Science* 2005; 310(5749): 819–823.
- 14 Treffert DA, Rebedew DL. The savant syndrome registry: a preliminary report. *WMJ* 2015; 114(4): 158–162.
- 15 Power RA, Steinberg S, Bjornsdottir G, Rietveld CA, Abdellaoui A, Nivard MM, Johannesson M, Galesloot TE, Hottenga JJ, Willemsen G, Cesarini D, Benjamin DJ, Magnusson PK, Ullén F, Tiemeier H, Hofman A, van Rooij FJ, Walters GB, Sigurdsson E, Thorgeirsson TE, Ingason A, Helgason A, Kong A, Kiemeny LA, Koellinger P, Boomsma DI, Gudbjartsson D, Stefansson H, Stefansson K. Polygenic risk scores for schizophrenia and bipolar disorder predict creativity. *Nat Neurosci* 2015; 18(7): 953–955.
- 16 Kapur N. Paradoxical functional facilitation in brain-behaviour research. A critical review. *Brain* 1996; 119(Pt 5): 1775–1790.
- 17 Miller ZA, Miller BL. Artistic creativity and dementia. *Prog Brain Res* 2013; 204: 99–112.
- 18 Midorikawa A, Fukutake T, Kawamura M. Dementia and painting in patients from different cultural backgrounds. *Eur Neurol* 2008; 60(5): 224–229.
- 19 Takahata K, Saito F, Muramatsu T, Yamada M, Shirahase J, Tabuchi H, Suhara T, Mimura M, Kato M. Emergence of realism: Enhanced visual artistry and high accuracy of visual numerosity representation after left prefrontal damage. *Neuropsychologia* 2014; 57: 38–49.
- 20 Chi RP, Snyder AW. Brain stimulation enables the solution of an inherently difficult problem. *Neurosci Lett* 2012; 515(2): 121–124.
- 21 Kershaw TC, Ohlsson S. Multiple causes of difficulty in insight: the case of the nine-dot problem. *J Exp Psychol Learn Mem Cogn* 2004; 30(1): 3–13.
- 22 Snyder A. Explaining and inducing savant skills: privileged access to lower level, less-processed information. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2009; 364(1522): 1399–1405.
- 23 Chi RP, Snyder AW. Treating autism by targeting the temporal lobes. *Med Hypotheses* 2014; 83(5): 614–618.
- 24 Ito M. Cerebellar long-term depression: characterization, signal transduction, and functional roles. *Physiol Rev* 2001; 81(3): 1143–1195.
- 25 Thompson RF. An essential memory trace found. *Behav Neurosci* 2013; 127(5): 669–675.
- 26 Boso M, Emanuele E, Prestori F, Politi P, Barale F, D’Angelo E. Autism and genius: is there a link? The involvement of central brain loops and hypotheses for functional testing. *Funct Neurol* 2010; 25(1): 15–20.
- 27 Quattrocki E, Friston K. Autism, oxytocin and interoception. *Neurosci Biobehav Rev* 2014; 47: 410–430.
- 28 Schroeder JH, Desrocher M, Bebko JM, Cappadocia MC. The neurobiology of autism: theoretical applications. *Res Autism Spectrum Disorders* 2010; 4(4): 555–564.
- 29 Rane P, Cochran D, Hodge SM, Haselgrove C, Kennedy DN, Frazier JA. Connectivity in autism: a review of MRI connectivity studies. *Harv Rev Psychiatry* 2015; 23(4): 223–244.
- 30 Kennedy DP, Redcay E, Courchesne E. Failing to deactivate: resting functional abnormalities in autism. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006; 103(21): 8275–8280.
- 31 Doyle-Thomas KA, Lee W, Foster NE, Tryfon A, Ouimet T, Hyde KL, Evans AC, Lewis J, Zwaigenbaum L, Anagnostou E. Atypical functional brain connectivity during rest in autism spectrum disorders. *Ann Neurol* 2015; 77(5): 866–876.
- 32 di Pellegrino G, Fadiga L, Fogassi L, Gallese V, Rizzolatti G. Understanding motor events: a neurophysiological study. *Exp Brain Res* 1992; 91(1): 176–180.
- 33 Gazzola V, Keysers C. The observation and execution of actions share motor and somatosensory voxels in all tested



- subjects: single-subject analyses of unsmoothed fMRI data. *Cereb Cortex* 2009; 19(6): 1239–1255.
- 34 Mukamel R, Ekstrom AD, Kaplan J, Iacoboni M, Fried I. Single-neuron responses in humans during execution and observation of actions. *Curr Biol* 2010; 20(8): 750–756.
- 35 Rizzolatti G, Fogassi L. The mirror mechanism: recent findings and perspectives. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2014; 369(1644): 20130420.
- 36 Ramaswami M. Network plasticity in adaptive filtering and behavioral habituation. *Neuron* 2014; 82(6): 1216–1229.
- 37 Ramachandran VS, Oberman LM. Broken mirrors: a theory of autism. *Sci Am* 2006; 295(5): 62–69.
- 38 Cattaneo L, Fabbri-Destro M, Boria S, Pieraccini C, Monti A, Cossu G, Rizzolatti G. Impairment of actions chains in autism and its possible role in intention understanding. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007; 104(45): 17825–17830.
- 39 Keysers C, Gazzola V. Hebbian learning and predictive mirror neurons for actions, sensations and emotions. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2014; 369(1644): 20130175.
- 40 Mountcastle VB. The columnar organization of the neocortex. *Brain* 1997; 120 ( Pt 4): 701–722.
- 41 Gustafsson L. Inadequate cortical feature maps: a neural circuit theory of autism. *Biol Psychiatry* 1997; 42(12): 1138–1147.
- 42 McKavanagh R, Buckley E, Chance SA. Wider minicolumns in autism: a neural basis for altered processing? *Brain* 2015; 138 ( Pt 7): 2034–2045.
- 43 Rosenberg A, Patterson JS, Angelaki DE. A computational perspective on autism. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2015; 112(30): 9158–9165.
- 44 Casanova MF, Buxhoeveden DP, Switala AE, Roy E. Minicolumnar pathology in autism. *Neurology* 2002; 58(3): 428–432.
- 45 Buxhoeveden DP, Semendeferi K, Buckwalter J, Schenker N, Switzer R, Courchesne E. Reduced minicolumns in the frontal cortex of patients with autism. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2006; 32(5): 483–491.
- 46 Nelson SB, Valakh V. Excitatory/inhibitory balance and circuit homeostasis in autism spectrum disorders. *Neuron* 2015; 87(4): 684–698.
- 47 Dickinson A, Jones M, Milne E. Measuring neural excitation and inhibition in autism: Different approaches, different findings and different interpretations. *Brain Res* 2016; 1648(Pt A): 277–289.
- 48 Casanova MF, Switala AE, Trippe J, Fitzgerald M. Comparative minicolumnar morphometry of three distinguished scientists. *Autism* 2007; 11(6): 557–569.
- 49 Casanova MF, Buxhoeveden D, Gomez J. Disruption in the inhibitory architecture of the cell minicolumn: implications for autism. *Neuroscientist* 2003; 9(6): 496–507.
- 50 Chance SA, Clover L, Cousijn H, Currah L, Pettingill R, Esiri MM. Microanatomical correlates of cognitive ability and decline: normal ageing, MCI, and Alzheimer’s disease. *Cereb Cortex* 2011; 21(8): 1870–1878.
- 51 Rojas DC, Becker KM, Wilson LB. Magnetic resonance spectroscopy studies of glutamate and GABA in autism: implications for excitation-inhibition imbalance theory. *Curr Dev Disord Rep* 2015; 2(1): 46–57.
- 52 Rapanelli M, Frick LR, Pittenger C. The role of interneurons in autism and Tourette syndrome. *Trends Neurosci* 2017; 40(7): 397–407.
- 53 Bolton PF, Carcani-Rathwell, Hutton J, Goode S, Howlin P, Rutter M. Epilepsy in autism: features and correlates. *Br J Psychiatry* 2011; 198(4): 289–294.
- 54 Hughes JR, Melyn M. EEG and seizures in autistic children and adolescents: further findings with therapeutic implications. *Clin EEG Neurosci* 2005; 36(1): 15–20.
- 55 Hughes R, Poon WY, Harvey AS. Limited role for routine EEG in the assessment of staring in children with autism spectrum disorder. *Arch Dis Child* 2015; 100(1): 30–33.
- 56 Freyberg J, Robertson CE, Baron-Cohen S. Atypical binocular rivalry dynamics of simple and complex stimuli in autism. *J Vision* 2015; 15 (12): 643.
- 57 Robertson CE, Ratai E, Kanwisher N. Reduced GABAergic action in the autistic brain. *Curr Biol* 2016; 26(1) : 80–85.
- 58 Han S, Tai C, Jones CJ, Scheuer T, Catterall WA. Enhancement of inhibitory neurotransmission by GABA<sub>A</sub> receptors having  $\alpha_{2,3}$ -subunits ameliorates behavioral deficits in a mouse model of autism. *Neuron* 2014; 81(6): 1282–1289.
- 59 Peñagarikano O, Abrahams BS, Herman EI, Winden KD, Gdalyahu A, Dong H, Sonnenblick LI, Gruver R, Almajano J, Bragin A, Golshani P, Trachtenberg JT, Peles E, Geschwind DH. Absence of CNTNAP2 leads to epilepsy, neuronal migration abnormalities, and core autism-related deficits. *Cell* 2011; 147(1): 235–246.
- 60 Bourgeron T. From the genetic architecture to synaptic plasticity in autism spectrum disorder. *Nat Rev Neurosci* 2015; 16(9): 551–563.
- 61 Buckley AW, Holmes GL. Epilepsy and autism. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2016; 6(4): a022749.
- 62 Rinaldi T, Silberberg G, Markram H. Hyperconnectivity of local neocortical microcircuitry induced by prenatal exposure to valproic acid. *Cereb Cortex* 2008; 18(4): 763–770.
- 63 Markram K, Markram H. The intense world theory - a unifying theory of the neurobiology of autism. *Front Hum Neurosci* 2010; 4: 224.
- 64 Silva GT, Le Bé JV, Riachi I, Rinaldi T, Markram K, Markram H. Enhanced long-term microcircuit plasticity in

- the valproic acid animal model of autism. *Front Synaptic Neurosci* 2009; 1: 1.
- 65 Toro R, Konyukh M, Delorme R, Leblond C, Chaste P, Fauchereau F, Coleman M, Leboyer M, Gillberg C, Bourgeron T. Key role for gene dosage and synaptic homeostasis in autism spectrum disorders. *Trends Genet* 2010; 26(8): 363–372.
- 66 Ramocki MB, Zoghbi HY. Failure of neuronal homeostasis results in common neuropsychiatric phenotypes. *Nature* 2008; 455(7215): 912–918.
- 67 Holtmaat A, Caroni P. Functional and structural underpinnings of neuronal assembly formation in learning. *Nat Neurosci* 2016; 19(12): 1553–1562.
- 68 Yuste R. From the neuron doctrine to neural networks. *Rev Neurosci* 2015; 16(8): 487–497.
- 69 Lukas M, Neumann ID. Oxytocin and vasopressin in rodent behaviors related to social dysfunctions in autism spectrum disorders. *Behav Brain Res* 2013; 251: 85–94.
- 70 Dölen G. Autism: Oxytocin, serotonin, and social reward. *Soc Neurosci* 2015; 10(5): 450–465.
- 71 Dölen G, Darvishzadeh A, Huang KW, Malenka RC. Social reward requires coordinated activity of nucleus accumbens oxytocin and serotonin. *Nature* 2013; 501(7466): 179–184.
- 72 Tyzio R, Nardou R, Ferrari DC, Tsintsadze T, Shahrokhi A, Eftekhari S, Khalilov I, Tsintsadze V, Brouchoud C, Chazal G, Lemonnier E, Lozovaya N, Burnashev N, Ben-Ari Y. Oxytocin-mediated GABA inhibition during delivery attenuates autism pathogenesis in rodent offspring. *Science* 2014; 343(6171): 675–679.
- 73 Ben-Ari Y. Is birth a critical period in the pathogenesis of autism spectrum disorders? *Nat Rev Neurosci* 2015; 16(8): 498–505.
- 74 Ben-Ari Y. NKCC1 chloride importer antagonists attenuate many neurological and psychiatric disorders. *Trends Neurosci* 2017; 40(9): 536–554.
- 75 Mazza M, Minlebaev M, Shakirzyanova A, Tyzio R, Taccola G, Janackova S, Gataullina S, Ben-Ari Y, Giniatullin R, Khazipov R. Newborn analgesia mediated by oxytocin during delivery. *Front Cell Neurosci* 2011; 5: 3.
- 76 Pressler RM, Mangum B. Newly emerging therapies for neonatal seizures. *Semin Fetal Neonatal Med* 2013; 18(4): 216–223.
- 77 Lemonnier E, Villeneuve N, Sonie S, Serret S, Rosier A, Roue M, Brosset P, Viellard M, Bernoux D, Rondeau S, Thummler S, Ravel D, Ben-Ari Y. Effects of bumetanide on neurobehavioral function in children and adolescents with autism spectrum disorders. *Transl Psychiatry* 2017 9; 7(5): e1124.
- 78 Kelleher RJ III, Bear MF. The autistic neuron: troubled translation? *Cell* 2008; 135(3): 401–406.
- 79 Bagni C, Greenough WT. From mRNP trafficking to spine dysmorphogenesis: the roots of fragile X syndrome. *Nat Rev Neurosci* 2005; 6(5): 376–387.
- 80 Kwiatkowski DJ, Manning BD. Tuberous sclerosis: a GAP at the crossroads of multiple signaling pathways. *Hum Mol Genet* 2005; 14 (suppl 2): R251–R258.
- 81 Huber KM, Gallagher SM, Warren ST, Bear MF. Altered synaptic plasticity in a mouse model of fragile X mental retardation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002; 99(11): 7746–7750.
- 82 Ehninger D, Han S, Shilyansky C, Zhou Y, Li W, Kwiatkowski DJ, Ramesh V, Silva AJ. Reversal of learning deficits in a *Tsc2<sup>+/−</sup>* mouse model of tuberous sclerosis. *Nat Med* 2008; 14(8): 843–848.
- 83 Chahrour M, Jung SY, Shaw C, Zhou X, Wong ST, Qin J, Zoghbi HY. MeCP2, a key contributor to neurological disease, activates and represses transcription. *Science* 2008; 320(5880): 1224–1229.
- 84 Zoghbi HY, Bear MF. Synaptic dysfunction in neurodevelopmental disorders associated with autism and intellectual disabilities. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2012; 4(3). pii: a009886.
- 85 Chao HT, Zoghbi HY, Rosenmund C. MeCP2 controls excitatory synaptic strength by regulating glutamatergic synapse number. *Neuron* 2007; 56(1): 58–65.
- 86 Chao HT, Chen H, Samaco RC, Xue M, Chahrour M, Yoo J, Neul JL, Gong S, Lu HC, Heintz N, Ekker M, Rubenstein JL, Noebels JL, Rosenmund C, Zoghbi HY. Dysfunction in GABA signalling mediates autism-like stereotypies and Rett syndrome phenotypes. *Nature* 2010; 468(7321): 263–269.
- 87 Mei Y, Monteiro P, Zhou Y, Kim JA, Gao X, Fu Z, Feng G. Adult restoration of Shank3 expression rescues selective autistic-like phenotypes. *Nature* 2016; 530(7591): 481–484.
- 88 Parikhshak NN, Swarup V, Belgard TG, Irimia M, Ramaswami G, Gandal MJ, Hartl C, Leppa V, Ubieta LT, Huang J, Lowe JK, Blencowe BJ, Horvath S, Geschwind DH. Genome-wide changes in lncRNA, splicing, and regional gene expression patterns in autism. *Nature* 2016; 540(7633): 423–427.
- 89 Vargas DL, Nascimbene C, Krishnan C, Zimmerman AW, Pardo CA. Neuroglial activation and neuroinflammation in the brain of patients with autism. *Ann Neurol* 2005; 57(1): 67–81.