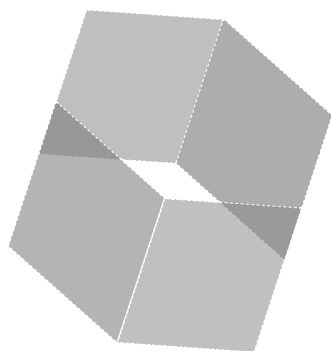


# Sviluppo della circonferenza cranica precoce nei bambini con autismo

Alla ricerca di sottotipi clinici



Filippo Muratori, Martina Telleschi, Elisa Santocchi,  
Raffaella Tancredi, Roberta Iglizzi, Barbara Parrini,  
Fabio Apicella, Antonio Narzisi e Sara Calderoni

*Dipartimento di Neuroscienze dello Sviluppo, IRCCS «Stella  
Maris», Università degli Studi di Pisa*

## Sommario

*È stato condotto uno studio su un campione di 33 bambini con diagnosi di Disturbo Pervasivo dello Sviluppo (DPS), allo scopo di descrivere la tempistica dello sviluppo della circonferenza cranica (HC) nei primi 18 mesi di vita in questa popolazione e identificare sottogruppi di bambini sulla base di tale sviluppo e delle sue relazioni con la gravità dei sintomi. Oltre alla diagnosi clinica la valutazione di tutti i soggetti ha implicato il ricorso a ADOS e CARS. Dalla ricerca è emerso che circa i due terzi dei bambini con DPS mostrano un aumento anomalo della circonferenza cranica a partire dai primi mesi di vita. Tale aumento avviene in un'epoca della vita in cui il DPS è ancora difficilmente rilevabile sulla base del comportamento e pertanto può rappresentare uno dei più precoci indici di rischio per l'autismo attualmente disponibili.*

## Introduzione

Cinquant'anni dopo lo studio pionieristico di Kanner, che nel descrivere per primo il disturbo autistico (Kanner, 1943), riportò che 5 degli 11 bambini del suo campione presentavano un'inaspettata macrocefalia (HC > 95° percentile), Bailey (Bailey et al., 1993) ha ripreso questo dato aneddotico ipotizzando l'esistenza di un'associazione stabile tra alterazione della dimensione cranica e autismo. Numerosi ricercatori hanno in seguito analizzato e descritto tale relazione tra anomalità della dimensione cranica e autismo (Davidovitch et al., 1996; Woodhouse et al., 1996; Bailey et al., 1998; Fidler et al., 2000; Miles et al., 2000; Bartholomeusz et al., 2002; Aylward et al., 2002; Courchesne et al., 2004; Dementieva et al., 2005; McCaffery e Deutsch, 2005; Dissanayake et al., 2006).

Alcuni studi hanno esaminato lo sviluppo della circonferenza cranica nei primi mesi di vita dei bambini con autismo, mettendo in luce che la macrocefalia non è in genere presente subito dopo la nascita (Lainhart et al., 1997; Stevenson et al., 1997). In uno studio di Fombonne et al. (1999), la macrocrania si presenta significativamente associata all'età, con un aumento progressivo della crescita cranica all'interno delle varie fasce di età. La macrocefalia (una circonferenza cranica superiore al 95° percentile) secondo gli studi più recenti rappresenta uno degli endofenotipi riscontrati più comunemente in un sottogruppo che comprende dal 14% al 34% dei pazienti affetti da autismo. Nel 2003 Courchesne ha evidenziato che in alcuni bambini con diagnosi di DPS si verifica un'anormale crescita cranica, che può essere distinta in quattro consecutive fasi di sviluppo: a) dimensione ridotta al momento della nascita; b) rapido incremento della circonferenza cranica nel corso del primo anno di vita; c) evidenza di una macrocefalia attorno ai 14 mesi; d) riduzione dell'eccessiva crescita cranica a partire dalla fine del secondo anno di vita.

Questo aumento dimensionale della HC, che ha luogo pochi mesi dopo la nascita e prosegue fino ai 6-14 mesi di età, epoca dopo la quale la HC si stabilizza in modo definitivo, secondo Courchesne è più evidente in pazienti affetti da Disturbo Autistico (DA) rispetto a quelli con DPS-NAS. Courchesne nel suo studio del 2003 riporta che i bambini con DA mostrano una circonferenza cranica significativamente più piccola al momento della nascita (z-score: -0,66;  $p < 0,001$ ), se comparata alla media dei bambini sani statunitensi (CDC - USA, 2000). Successivamente essi presentano un rapido incremento della dimensione cranica, che si mostra statisticamente significativo già a partire dal terzo mese di vita, quando la loro HC aumenta di 0,66 DS (z-score: 0,18); infine, tra i 6 e i 14 mesi l'aumento è di 0,83 DS (z-score: 1,01). Secondo gli autori lo sproporzionato incremento della circonferenza cranica non si verifica parallelamente a un similare aumento del peso e della lunghezza del corpo. Diversamente, Torrey (Torrey et al., 2004) ha presentato uno studio in cui viene riportata una normale circonferenza cranica alla nascita in bambini con DPS. Un altro studio ha rilevato una

HC nella norma al momento della nascita, con presenza di macrocefalia nella seconda infanzia (Lainhart et al., 1997).

Le discordanze nei risultati ottenuti dai vari studi relativi al rapporto tra HC e DPS potrebbero derivare dall'esiguità dei campioni selezionati, da metodiche di acquisizione dei dati con parametri di valutazione non equivalenti, da una relativa scarsità di dati riguardo la correlazione tra aumento cerebrale e sue variazioni età-dipendenti, dalle caratteristiche di composizione del campione studiato. Le misurazioni retrospettive della HC, inoltre, forniscono solamente un valore bidimensionale della dimensione cerebrale e non permettono la descrizione più dettagliata delle anomalie cerebrali, come i volumi regionali e della sostanza grigia e bianca, ottenibili mediante studi di *neuroimaging* (Piven et al., 1995; 1996; Courchesne et al., 2001; Courchesne e Pierce, 2004; Hazlett, 2005; Redcay e Courchesne, 2005). Diversi studi hanno ipotizzato infatti che, data la forte correlazione tra crescita cerebrale e crescita cranica durante la prima infanzia, il particolare andamento della HC potrebbe suggerire un anormale sviluppo cerebrale nei DPS (Courchesne et al., 2003; Sacco et al., 2007). In tal senso essa potrebbe essere correlata con l'andamento clinico dei DPS nei primi due anni di vita.

Secondo Dawson (2006) il periodo di accelerazione della crescita di HC precede e si sovrappone all'esordio dei sintomi comportamentali, mentre il periodo di decelerazione coinciderebbe con il peggioramento clinico che di solito si osserva nel corso del secondo anno di vita. Altri autori hanno indagato le possibili correlazioni tra anomalie della crescita cranica nei DPS e fenotipo clinico e neuropsicologico, sebbene con risultati finora contrastanti (Deutsch e Joseph, 2003; Courchesne et al., 2003; Dementieva et al., 2005; Lainhart et al., 2006). I vari autori hanno evidenziato come la rapida, improvvisa ed eccessiva crescita della HC possa costituire un indicatore precoce del rischio di sviluppare l'autismo, precedente alla comparsa di chiari segni comportamentali del disturbo stesso. Del resto, nonostante siano stati realizzati consistenti progressi nell'identificazione di segnali d'allarme precoci, attraverso l'uso retrospettivo di home video e di resoconti familiari (Maestro et al., 1999; 2005), attraverso studi di screening come quello con la *CHAT* (Baron-Cohen et al., 1992; Charman e Baird, 2002), indici sufficientemente sensibili e specifici non sono ancora stati identificati. Quindi la valutazione della crescita della HC potrebbe rappresentare un indice neuro-biologico di allarme nel primo anno di vita da usare congiuntamente agli indici comportamentali e potrebbe migliorare in futuro l'individuazione dei bambini a rischio di sviluppare autismo.

## Materiali e metodi dello studio

In questo studio viene indagato lo sviluppo della HC nei primi due anni di vita di bambini successivamente diagnosticati come affetti da autismo. Come nello studio di Courchesne et al. (2003), per le valutazioni della HC

abbiamo utilizzato uno strumento retrospettivo, basato sulle documentazioni pediatriche in possesso dei genitori dei partecipanti allo studio.

Lo studio è stato condotto su un campione di 33 bambini (26 maschi e 7 femmine) selezionati fra tutti i pazienti afferiti all'Unità Operativa complessa 3 – Psichiatria dello Sviluppo del Dipartimento di Neuroscienze dello Sviluppo dell'Università di Pisa – IRCCS «Stella Maris», tra novembre 2006 e aprile 2008, di cui era possibile acquisire il valore della circonferenza cranica al momento della nascita. Sono stati inclusi nello studio bambini con diagnosi clinica di Disturbo Pervasivo dello Sviluppo (DPS) secondo i criteri del *DSM-IV-R* (APA, 2000), e confermata dall'applicazione dell'ADOS.

Il campione è composto da 11 bambini (33,3%) con diagnosi di Disturbo Autistico (DA) e 22 bambini (66,7%) con diagnosi di DPS-NAS. L'età media al momento del reclutamento era di 5 anni e 3 mesi (DS: 2,6 anni; range: 2-13 anni). I dati antropometrici sono stati riportati in una scheda di raccolta delle informazioni sullo sviluppo precoce di circonferenza cranica, peso e altezza. Lo strumento retrospettivo è stato compilato sulla base delle misurazioni rilevate al momento delle visite pediatriche per i bilanci di salute. La misurazione più recente coincide con quella del reclutamento nello studio.

Abbiamo preso in considerazione le misurazioni relative a 5 fasce di età: 1) nascita; 2) 1-2 mesi; 3) 3-5 mesi; 4) 6-14 mesi; 5) attuale. Ciascun partecipante è stato valutato con l'*Autism Diagnostic Observation Schedule/ADOS* (Lord et al., 1989) e con la *Childhood Autism Rating Scale/CARS* (Rogers e DiLalla, 1994), utilizzati come strumenti quantitativi di valutazione della gravità della sintomatologia autistica. Sulla base dei dati di HC a disposizione abbiamo suddiviso il nostro campione, utilizzando i criteri proposti nello studio di Courchesne (Courchesne et al., 2003), in 3 sottogruppi:

1. *Gruppo Longitudinale (G1)*: 19 bambini (57,6%) che presentano misurazioni HC, H, P in tutte le fasce di età prese in esame.
2. *Gruppo Parziale (G2)*: 23 bambini (69,7%) per i quali sono presenti misurazioni rilevate al momento della nascita e nel periodo 6-14 mesi.
3. *Gruppo con dati alla nascita e alla valutazione attuale (G3)*: 31 bambini (94%).

## Analisi statistica

Per l'elaborazione statistica dei dati sono stati utilizzati il *test t di Student* e il *test di Fisher*. Attraverso l'Anova Univariata, considerando il tempo quale variabile indipendente, abbiamo valutato l'andamento dei dati antropometrici all'interno delle varie fasce di età. È stato utilizzato l'SPSS-versione 10, considerando  $p \leq 0,05$  come indice di significatività. I valori di circonferenza cranica, lunghezza e peso corporeo dei bambini sono stati normalizzati per sesso e per età, convertendoli al valore puntiforme dello z-score, basato sui valori normali medi dei suddetti dati antropometrici (CDC Growth Charts,

USA, 2000); il confronto con valori normativi statunitensi è già stato usato nel lavoro di Sacco et al. (2007).

## Risultati

### Sviluppo di HC, H, P nel campione globale

L'andamento medio dello z-score dei 3 dati antropometrici mostra: 1) una circonferenza cranica con valore inferiore alla media alla nascita; una crescita costante nelle fasce di età intermedie che raggiunge la significatività statistica a partire dai 3-5 mesi di vita; una stabilizzazione della crescita a partire dai 14 mesi, con HC finale superiore al valore medio dei soggetti sani; 2) un valore del peso alla nascita inferiore alla norma, con un progressivo incremento evidente già a partire da 1-2 mesi di età; 3) un'altezza che si attesta attorno al valore medio al momento della nascita, con incremento costante e raggiungimento al momento della valutazione attuale di un valore notevolmente superiore ai valori normativi (vedi figura 1).

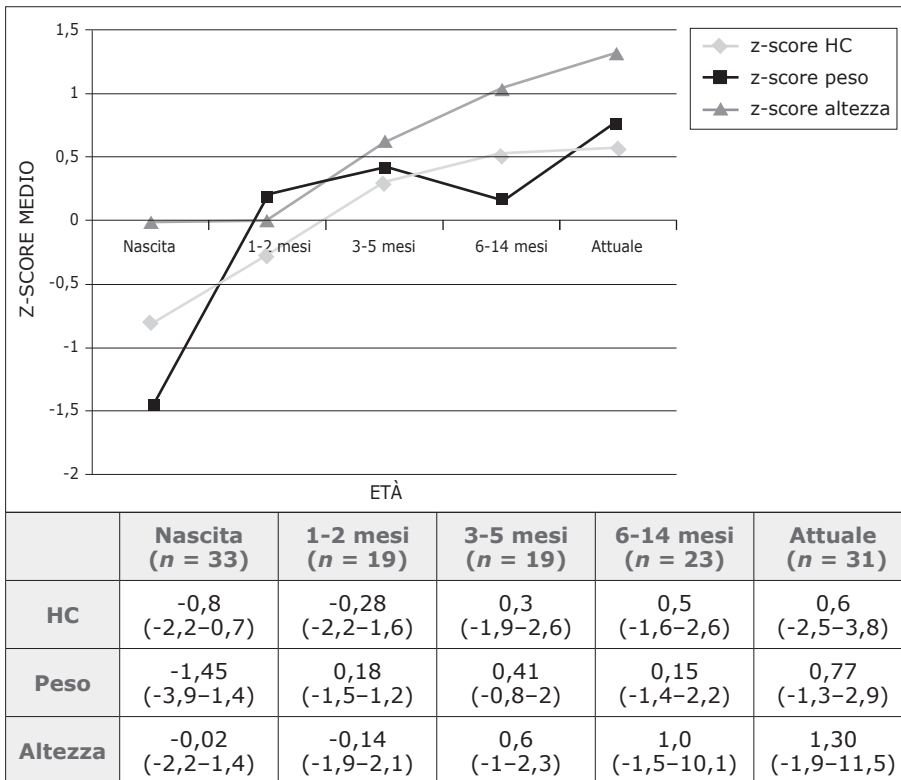


Fig. 1 Andamento z-score medio (e range) di HC, H e P nel campione globale.

### Individuazione di sottogruppi in base all'andamento della HC

Sulla base dell'andamento della circonferenza cranica abbiamo individuato un sottogruppo di pazienti ( $n = 4$ ) per i quali la HC alla nascita risulta inferiore al 25° percentile ( $z\text{-score} < -0,65$ ) e al momento della valutazione attuale è superiore al 75° percentile ( $z\text{-score} > 0,65$ ) (vedi figura 2). Questi 4 soggetti presentano uno  $z\text{-score}$  medio alla nascita pari a  $-1,105$  (13,6° percentile medio) e al momento della valutazione attuale uno  $z\text{-score}$  medio di  $1,550$  (93,9° percentile). Uno di questi soggetti ha una HC alla nascita inferiore al 5° percentile. Un secondo gruppo di 10 bambini mostra HC alla nascita inferiore al 5° percentile ( $z\text{-score} < -1,65$ ), ovvero microcefalia assoluta, e successiva normalizzazione della HC; nessuno raggiunge una HC maggiore del 95° percentile al momento della valutazione attuale. Questi bambini mostrano uno  $z\text{-score}$  medio alla nascita di  $-1,89$  (3° percentile) e di  $0,06$  (73° percentile) al momento della valutazione attuale. Un terzo gruppo di 7 pazienti è composto da quei soggetti che mostrano macrocefalia ( $HC > 95^\circ$  percentile;  $z\text{-score} > 1,65$ ) al momento della valutazione attuale. Per nessuno di questi soggetti si riscontra una condizione di microcefalia al momento della nascita ( $HC < 5^\circ$  percentile) e solo uno presentava una HC alla nascita inferiore al 25° percentile ( $z\text{-score}: -1,06$ ). Lo  $z\text{-score}$  medio alla nascita di questo gruppo è  $0,12$  (54,5° percentile) e alla valutazione attuale è

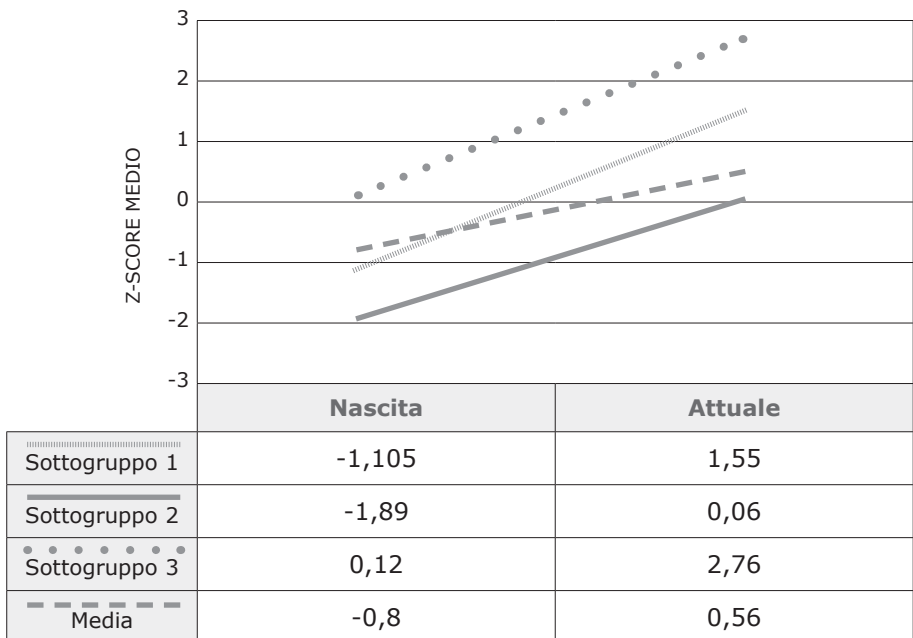


Fig. 2 Andamento z-score medio della HC nei 3 principali sottogruppi.

2,76 (99,7° percentile). Sulla base della curva di crescita, è possibile inserire in questo gruppo anche un bambino che mostra alla nascita uno z-score di 0,12 (54,5° percentile) e al momento della valutazione attuale uno z-score di 1,305 (90,3° percentile).

Nella tabella 1 è riportato lo sviluppo della HC, dalla nascita al momento della valutazione attuale, nei restanti 12 bambini del campione che non rientrano nei 3 pattern di crescita sopra descritti. In questo gruppo, che è rappresentato da circa un terzo (36,4%) dei bambini con DPS, è possibile riconoscere un gruppo di 7 bambini per i quali la HC mostra comunque un ritmo di crescita superiore rispetto alla norma (z-score medio alla nascita: -0,22; z-score medio attuale: 0,64), e un gruppo di 5 bambini per i quali la HC mostra invece un ritmo di crescita rallentato a partire da uno z-score medio di -0,76 e con circonferenza cranica finale collocabile tra il 2° percentile (z-score: -2,049) e il 15° percentile (z-score: -1,027).

TABELLA 1  
HC: z-score alla nascita e attuale nei restanti bambini

Caso	z-score nascita	z-score attuale
<i>Gruppo con HC a crescita costante</i>		
1	-0,47	0,888
2	-0,47	0,526
3	-0,47	0,684
4	-0,47	0,758
5	0,11	0,819
6	0,11	0,409
7	0,12	0,373
<i>Gruppo con decrescita della HC</i>		
8	0,06	-1,369
9	-0,47	-1,079
10	-1,02	-2,049
11	-1,02	-1,027
12	-1,35	-1,712

## Differenze di genere

All'interno del campione non si riscontrano differenze significative nei dati antropometrici HC, P, H rispetto al sesso, eccetto al momento della nascita, in cui lo z-score medio di HC e P nei maschi risulta inferiore a quanto riscontrato nelle femmine ( $p = 0,053$  e  $p = 0,006$  rispettivamente). Nell'intervallo 6-14 mesi lo z-score dell'altezza media delle femmine si mostra superiore al valore dei maschi ( $p = 0,041$ ).

## HC e gravità dell'autismo

Confrontando la diagnosi di DA vs DPS-NAS rispetto ai valori di HC, non si rileva alcuna differenza statisticamente significativa tra gli 11 bambini affetti da autismo e i 22 affetti da DPS-NAS rispetto ai valori di HC nei diversi tempi presi in considerazione (vedi tabella 2).

La correlazione tra i valori di HC alla nascita, a 6-14 mesi e alla valutazione attuale, e i risultati ottenuti alla CARS, all'ADOS e al QI, è stata calcolata confrontando due gruppi sulla base della mediana calcolata nelle tre fasce d'età. Abbiamo verificato che non esiste alcuna differenza statisticamente significativa tra valori di ADOS, CARS e QI nei gruppi di pazienti con HC maggiore o minore della mediana (vedi tabella 3).

## Discussione

Scopo dello studio era di verificare in un gruppo di bambini italiani con DPS le caratteristiche precoci del ritmo di crescita della circonferenza cranica. La nostra ricerca mostra risultati solo parzialmente concordanti con quelli originari di Courchesne (Courchesne et al., 2003). Globalmente la curva di

TABELLA 2  
z-score medio (e DS) della HC in rapporto alla diagnosi  
per ciascuna fascia di età

	Nascita	1-2 mesi	3-5 mesi	6-14 mesi	Attuale
<b>DA (11)</b>	-0,78 (0,76)	-0,46 (0,84)	-0,03 (1,2)	-0,02 (0,91)	0,2 (1,47)
<b>DPS-NAS (22)</b>	-0,81 (0,98)	-0,16 (1,1)	0,48 (1,32)	0,78 (1,32)	0,75 (1,67)
<b><i>p</i></b>	0,94	0,56	0,41	0,14	0,37



TABELLA 3  
**Punteggio medio (e DS) alla CARS, all'ADOS e al QI in rapporto a valori maggiori o minori della mediana (M) della HC calcolati alla nascita, a 6-14 mesi e al momento attuale**

	HC Mediana		Nascita	6-14 mesi	Attuale
	< M	> M			
<b>ADOS Comunicazione</b>	< M	(10)	3,90 (1,37)	4,20 (1,64)	4,60 (1,58)
	> M	(13)	5,15 (1,86)	4,78 (1,86)	4,45 (2,07)
<b>ADOS Interazione Sociale</b>	< M	(10)	6,40 (2,99)	5,60 (1,14)	6,90 (2,69)
	> M	(13)	6,62 (2,84)	7,33 (3,84)	6,45 (3,27)
<b>ADOS Totale</b>	< M	(10)	10,30 (3,83)	9,80 (2,28)	11,50 (4,12)
	> M	(13)	11,77 (3,98)	12,11 (5,11)	10,91 (4,23)
<b>CARS</b>	< M	(15)	38,17 (8,06)	35,90 (10,459)	38,93 (8,55)
	> M	(13)	35,77 (6,87)	38,50 (5,16)	35,18 (6,08)
<b>QI</b>	< M	(8)	77,25 (31,82)	67,67 (18,34)	78,86 (33,70)
	> M	(9)	79,89 (20,32)	73,22 (24,70)	78,00 (21,16)

crescita mostra infatti un andamento simile a quello descritto in tale studio, con un valore medio della HC alla nascita in bambini con DPS attorno al 25° percentile e con un incremento della crescita cranica che si presenta già nei primi 2 mesi di vita. Tuttavia, rispetto allo studio di Courchesne, che mostra un incremento significativo già nei primi due mesi di vita, nel nostro studio la significatività dell'incremento si verifica leggermente più tardi a partire da 3-5 mesi di vita.

I valori di peso e altezza alla nascita risultano minori della media sia nel nostro studio che in quello di Courchesne. Inoltre in entrambi gli studi, a partire dal 14° mese di vita il valore percentile della circonferenza cranica non mostra ulteriori incrementi significativi; pertanto il breve e precoce periodo di anormale crescita cranica risulta concluso attorno a tale età.

Il nostro studio giunge a risultati concordi con le ormai numerose ricerche che hanno suggerito la presenza di un processo di crescita della dimensione cranica durante l'infanzia nei pazienti affetti da DPS. Il presente lavoro tuttavia individua l'esistenza di alcuni sottogruppi di pazienti con DPS che presentano caratteristiche diverse nello sviluppo della dimensione cranica. La presenza delle due principali caratteristiche della HC descritte da Courchesne, ovvero una dimensione ridotta alla nascita e un suo successivo incremento significativo durante la prima infanzia, riguarda circa il 50% dei pazienti con DPS e solo pochi di questi partono da una vera condizione di microcefalia. Nel confermare quindi l'ipotesi secondo cui un vasto gruppo di bambini con DPS presenta un aumento rilevante nel valore della circonferenza cranica nei primi 15 mesi di vita, il nostro studio descrive diversi percorsi di tale crescita.

In alcuni bambini, a partire da una HC alla nascita inferiore alla media, si arriva a valori normali al momento della valutazione attuale. In altri bambini, da una HC che alla nascita non mostra variazioni significative rispetto ai soggetti sani, si giunge a una dimensione cranica eccedente il valore medio, o persino a una condizione di macrocefalia, col progredire dell'età. In ogni caso ciò che sembra caratterizzare questi soggetti è comunque una crescita particolare e diversa da quella che caratterizza i ritmi di crescita dei bambini con sviluppo normale. Pertanto, si conferma il verificarsi di un periodo critico nello sviluppo della circonferenza cranica caratterizzato da un incremento patologico della stessa nei primi 15 mesi di vita, ovvero quando il disturbo è ancora molto difficile da rilevare clinicamente. Il riscontro di un tale andamento della crescita della HC in età così precoce potrebbe essere quindi considerato un segnale precoce di allarme, che necessita di uno stretto monitoraggio nel tempo, per la possibile associazione con l'emergere di un DPS.

Infine è da rilevare che un piccolo ma significativo gruppo di bambini con autismo mostra non un aumento ma un decremento della curva di crescita della HC. Sarà pertanto interessante in futuro andare a confrontare su casistiche più ampie le caratteristiche cliniche di questi diversi tipi di sviluppo della HC nell'autismo e verificare se tali diversi sviluppi corrispondono a

differenti fenotipici clinici. Anche relativamente alla differenza tra grado di autismo e circonferenza cranica, il nostro studio mostra risultati solo parzialmente analoghi allo studio di Courchesne (vedi tabella 4). Come in questo studio, infatti, non abbiamo riscontrato differenze rilevanti nel valore della circonferenza cranica alla nascita tra DPS-NAS e DA.

La nostra ricerca si discosta invece da quella di Courchesne poiché continua a non individuare differenze tra DPS-NAS e DA anche nell'intervallo 6-14 mesi, quando invece Courchesne ha riscontrato nei DPS-NAS un minore incremento della crescita cranica che raggiunge il 54° percentile, non lontano dunque dalla media della popolazione sana, mentre i bambini con DA giungono fino al 95° percentile, ovvero a una condizione di macrocefalia. Il particolare sviluppo della circonferenza cranica caratterizzato da un progressivo aumento indipendentemente dal punto di arrivo o di partenza pare quindi non correlato con la diagnosi e la gravità dell'autismo (Amaral et al., 2008); ma sarà interessante indagare in futuro se la gravità clinica non sia invece correlata con i diversi punti di partenza e di arrivo della HC che nel nostro studio vanno a identificare diversi sottogruppi di bambini (Dawson et al., 2006; Persico e Bourgeron, 2006).

TABELLA 4

**Raffronto fra i valori della HC alla nascita e a 6-14 mesi nel nostro studio e in quello di Courchesne (Courchesne et al., 2003)**

HC nascita		Nostro studio	Studio Courchesne
Autismo	z-score	-0,78	-0,55
	Percentile	21°	29°
DPS-NAS	z-score	-0,81	-0,48
	Percentile	21,5°	32°
HC 6-14 mesi		Nostro studio	Studio Courchesne
Autismo	z-score	1,04	2,19
	Percentile	85°	95°
DPS-NAS	z-score	1,29	0,58
	Percentile	90°	54°

## Bibliografia

- Amaral D.G., Schumann C.M. e Nordahl C.W. (2008), *Neuroanatomy of autism*, «Trends Neurosci», n. 31, pp. 137-145.
- American Psychiatric Association (2000), *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*, 4<sup>th</sup> edn revised, Washington, DC, American Psychiatric Press, trad. it. *DMS-IV-TR. Manuale diagnostico e statistico dei disturbi mentali. Text revision*, Milano, Masson, 2001.
- Aylward E.H., Minshew N.J., Field K., Sparks B.F. e Singh N. (2002), *Effects of age on brain volume and head circumference in autism*, «Neurology», n. 59, pp. 175-183.
- Bailey A., Luthert P., Bolton P., Le Couteur A., Rutter M. e Harding B. (1993), *Autism and megalencephaly*, «Lancet», n. 341, pp. 1225-1226.
- Bailey A., Luthert P., Dean a., Harding B., Janota I., Montgomery M. et al. (1998), *A clinicopathological study of autism*, «Brain», n. 121, pp. 889-905.
- Baron-Cohen S., Allen J. e Gillberg C. (1992), *Can autism be detected at 18 months? The needle, the haystack and the CHAT*, «Brit J Psychiat», n. 161, pp. 839-843.
- Bartholomeusz H.H., Courchesne E. e Karns C. (2002), *Relationship between head circumference and brain volume in healthy normal toddlers, children and adults*, «Neuropediatrics», n. 33, pp. 239-241.
- CDC Growth Charts (2000), *2000 CDC Growth Charts for the USA: methods and development*, «Vital and Health Statistics», n. 246, May 2002.
- Charman T. e Baird G. (2002), *Diagnosis of autism spectrum disorders in 2- and 3-year-old children*, «The Journal of Child Psychology and Psychiatric and Allied Disciplines», n. 43, pp. 289-305.
- Courchesne E. e Pierce K. (2004), *Early brain overgrowth in autism: A potential signal of disrupted development of frontal pyramidal neurons and connectivity*, «International Journal of Developmental Neuroscience», vol. 23, nn. 2-3, April-May 2005, pp. 153-170.
- Courchesne E., Carper R. e Akshoomoff N. (2003), *Evidence of brain overgrowth in the first year of life in autism*, «Jama», n. 290, pp. 337-344.
- Courchesne E., Redcay E. e Kennedy D.P. (2004), *The autistic brain: Birth through adulthood*, «Neurology», n. 17, pp. 489-496.
- Courchesne E., Karns C.M., Davis H.r., Ziccardi R., Carper R.A. et al. (2001), *Unusual brain growth patterns in early life in patients with autistic disorder: an MRI study*, «Neurology», n. 57, pp. 245-254.
- Davidovitch M., Patterson B. e Gartside P. (1996), *Head circumference measurements in children with autism*, «J Child Neurol», n. 11, pp. 389-393.
- Dawson G., Munson J., Webb S.J., Nalty T., Abbott R. e Toth K. (2007), *Rate of head growth decelerates and symptoms worsen in the second year of life in autism*, «Biol Psychiatry», n. 61, pp. 458-464.
- Dementieva Y.A., Vance D.D., Donnelly S.L., Elston L.A., Wolpert C.M., Ravan S.A. et al. (2005), *Accelerated head growth in early development of individuals with autism*, «Pediatr Neurol», n. 32, pp. 102-108.
- Deutsch C.K. e Joseph R.M. (2003), *Brief report: Cognitive correlates of enlarged head circumference in children with autism*, «J Autism Dev Disord», n. 33, pp. 209-215.

- Dissanayake C., Bui Q.M., Huggins R. e Loesch D.Z. (2006), *Growth in stature and head circumference in high-functioning autism and Asperger disorder during the first 3 years of life*, «Dev Psychopathol», n. 18, pp. 381-393.
- Fidler D.J., Bailey J.N. e Smalley S.L. (2000), *Macrocephaly in autism and other pervasive developmental disorders*, «Dev Med Child Neurol», n. 42, pp. 737-740.
- Fombonne E., Rogè B., Claverie J., Courty S. e Fremolle J. (1999), *Microcephaly and macrocephaly in autism*, «J Autism Dev Disord», n. 29, pp. 113-119.
- Hazlett H.C., Poe M. et al. (2005), *Magnetic resonance imaging and head circumference study of brain size in autism*, «General Psychiatry», n. 62, pp. 1366-1376.
- Kanner L. (1943), *Autistic Disturbances of Affective Contact*, «Nervous Child», n. 2, pp. 217-250.
- Lainhart J.E., Piven J., Wzorek M., Landa R., Santangelo S.L., Coon H. e Folstein S.E. (1997), *Macrocephaly in children and adults with autism*, «J Am Acad Child Adolesc Psychiatry», n. 36, pp. 282-289.
- Lainhart J.E., Bigler E.D., Bocian M., Coon H., Dinh E., Dawson G., Deutsch C.K., Dunn M., Estes A., Tager-Flusberg H., Folstein S., Hepburn S., Hyman S., McMahon W., Minshew N., Munson J., Osann K., Ozonoff S., Rodier P., Rogers S., Sigman M., Spence M.A., Stodgell C.J. e Volkmar F. (2006), *Head circumference and height in autism: A study by the collaborative program of excellence in autism*, «Am J Med Genet», n. 140, pp. 2257-2274.
- Lord C., Rutter M., Goode S., Heemsbergen J., Jordan H., Mawhood L. e Schopler E. (1989), *Autism Diagnostic Observation Schedule: a standardized observation of communicative and social behavior*, «Journal of Autism and Developmental Disorders», n. 19, pp. 85-212.
- Maestro S., Muratori F. e Cavallaro M.C. (2005), *How young children treat objects and people: an empirical study of the first year of life in autism*, «Child Psychiatry and Human Development», n. 35, pp. 383-396.
- Maestro S., Casella C., Milone A., Muratori F. e Palacio Espasa F. (1999), *Study of the onset of autism through home-movies*, «Psychopathology», n. 32, pp. 292-300.
- McCaffery P. e Deutsch C.K. (2005), *Macrocephaly and the control of brain growth in autistic disorders*, «Prog Neurobiol», n. 77, pp. 38-56.
- Miles J.H., Hadden L.L., Takahaschi T.N. e Hillman R.E. (2000), *Head circumference is an independent clinical finding associated with autism*, «Am J Med Genet», n. 95, pp. 339-350.
- Persico A.M. e Bourgeron T. (2006), *Searching for ways out of the autism maze: Genetic, epigenetic and environmental clues*, «Trends Neurosci», n. 29, pp. 349-358.
- Piven J., Arndt S., Bailey J. e Andreasen N.C. (1996), *Regional brain enlargement in Autism: A magnetic resonance imaging study*, «J Am Acad Child Adolesc Psychiatry», n. 35, pp. 530-536.
- Piven J., Arndt S., Bailey J., Haverkamp S., Andreasen N.C. e Palmer P. (1995), *An MRI study of brain size in autism*, «Am J Psychiatry», n. 152, pp. 1145-1149.
- Redcay E. e Courchesne E. (2005), *When is the brain enlarged in autism? A meta-analysis of all brain size reports*, «Biological Psychiatry», n. 58, pp. 1-9.
- Rogers S.J. e DiLalla D.L. (1994), *Domains of the Childhood Autism Rating Scale: relevance for diagnosis and treatment*, «Journal of Autism and Developmental Disorders», n. 24, pp. 115-128.

- Sacco R., Militerni R. et al. (2007), *Clinical, morphological and biochemical correlates of head circumference in autism*, «Biological Psychiatry», n. 62, pp. 1038-1047.
- Stevenson R.E., Schroer R.J., Skinner C., Fender D. e Simensen R.J. (1997), *Autism and macrocephaly*, «Lancet», n. 349, pp. 1744-1745.
- Torrey E.F., Dhavale D., Lawlor J.P. e Yolken R.H. (2004), *Autism and head circumference in the first year of life*, «Biol Psychiatry», n. 56, pp. 892-894.
- Woodhouse W., Bailey A., Rutter M., Bolton P., Baird G. e Le Couterur A. (1996), *Head circumference in autism and other pervasive developmental disorders*, «J Child Psychol Psychiatry», n. 37, pp. 665-671.