Il core sintomatologico nell'ambito della definizione di 'spettro'. Protocolli diagnostici

Giovanni VALERI
UOC Neuropsichiatria infantile
Ospedale Pediatrico Bambino Gesù

Roma, 24/11/2011

Strumenti per la sorveglianza e la presa in carico dei soggetti autistici: il ruolo dei pediatri

ISTITUTO SUPERIORE DI SANITA'
BCN – Dipartimento di Biologia Cellulare e Neuroscienze

- **DIAGNOSI**
- **EPIDEMIOLOGIA**
- **EZIOLOGIA**
- **MODELLI NEUROPSICOLOGICI**

- **1943** Kanner L. *Autistic disturbances of affective contact*
- **1944** Asperger H. *Die autistischen Psychopathen im Kindesalter*

- 1943 - 1989: circa 2900 articoli
- 1990 - 2003: circa 3700 articoli
- 2010: circa 1500 articoli

Autismo, DPS, DGS, Disturbi dello Spettro Autistico

- **I Disturbi Pervasivi (o Generalizzati) dello Sviluppo,** a volte denominati anche **Disturbi dello Spettro Autistico** sono un ETEROGENEO gruppo di "***neurodevelopmental disorders***", caratterizzati da *compromissioni qualitative dell'interazione sociale e della comunicazione*, accompagnate da *comportamenti ripetitivi e stereotipati*.

- **PDD - PERVASIVE DEVELOPMENTAL DISORDERS**
- **DPS** - DISTURBI PERVASIVI DELLO SVILUPPO
- **DGS** - DISTURBI GENERALIZZATI DELLO SVILUPPO
- SINDROMI DA ALTERAZIONE GLOBALE DELLO SVILUPPO PSICOLOGICO
- DISTURBI DELLO SPETTRO AUTISTICO

- **1) F84.0 AUTISMO INFANTILE**
- **2) F84.1 AUTISMO ATIPICO (DPS-NAS):**
- **3) F84.2 Sindrome RETT**:
- **4) F84.3 Disturbo Disintegrativo dell'Infanzia**
- **5) F84.5 Sindrome di ASPERGER**

DISTURBI PERVASIVI DELLO SVILUPPO

Gruppo di disturbi caratterizzato da:

1) ***anomalie qualitative delle interazioni sociali***

2) ***anomalie qualitative delle modalità di comunicazione***

3) ***repertorio limitato, stereotipato, ripetitivo di interessi e di attività.***

- Anomalie qualitative come caratteristica preminente del funzionamento dell'individuo, in tutte le situazioni, anche se possono variare di grado.

- Lo sviluppo è in genere anomalo sin dalla prima infanzia; i DPS si manifestano durante i primi 5 anni di vita.

- Di solito vi è un certo grado di compromissione cognitiva generale; ma i DPS sono definiti in termine di *comportamento*, deviante in relazione all'età mentale.

- In alcuni casi i DPS sono associati, e presumibilmente dovuti, a malattia medica (spasmi infantili, rosolia congenita, sclerosi tuberosa, lipidosi cerebrale, sindrome X fragile); i disturbi sono diagnosticati sulla base del comportamento, indipendentemente dalla presenza o assenza di una malattia medica.

F84.0 AUTISMO INFANTILE

1) ***Compromissioni qualitative dell'interazione sociale:***

a) inadeguata capacità di cogliere i segnali socio-emozionali (mancanza di risposta alle emozioni delle altre persone; assenza della modulazione del comportamento in accordo al contesto sociale);

b) scarso uso dei segnali sociali e debole integrazione dei comportamenti sociali, emotivi e comunicativi;

c) mancanza di reciprocità socio-emozionale

2) Compromissioni qualitative della comunicazione:

a) mancato uso sociale di qualsiasi capacità di linguaggio sia presente;
b) compromissione nel gioco inventivo ed imitativo;
c) mancanza di sincronia e di reciprocità nell'interscambio della conversazione;
d) scarsa flessibilità dell'espressione linguistica e relativa perdita della creatività e fantasia nei processi di pensiero;
e) assenza di risposta emozionale alle stimolazioni verbali e non verbali delle altre persone;
f) uso compromesso della prosodia per modulare la conversazione;
g) assenza della gestualità associata alla comunicazione verbale.

3) Modelli di comportamento, interessi e attività limitati, ripetitivi , stereotipati

a) tendenza a imporre rigidità e monotonia a una grande varietà di aspetti della vita quotidiana;
b) specifico attaccamento ad oggetti insoliti (spesso non soffici);
c) rituali a carattere non finalistico;
d) preoccupazioni stereotipate (date, ordini di marcia, tabelle orarie);
e) stereotipie motorie;
f) interesse per elementi non funzionali degli oggetti (odore, sensazione al tatto);
g) resistenza ai cambiamenti delle abitudini e dei dettagli del proprio ambiente.

1) Compromissione dello sviluppo che si rende manifesto prima dei tre anni.

Un'anormalità o una compromissione dello sviluppo si manifesta prima dei tre anni (linguaggio, PV o CV, usato nella comunicazione sociale; attaccamenti sociali selettivi o interazione sociale; gioco simbolico).

In aggiunta a queste specifiche caratteristiche diagnostiche i bambini autistici possono presentare una varietà di altri problemi non specifici:

- paure/fobie, disturbi del sonno e dell'alimentazione, carattere collerico e aggressivo;
- autolesionismo (comune se vi è un grave RM associato);
- mancanza di spontaneità, iniziativa e creatività nell'organizzazione del tempo libero;
- difficoltà ad applicare la concettualizzazione nel prendere decisioni (anche quando i compiti di per sé sono adeguati alle loro capacità).

La specifica manifestazione delle compromissioni cambia man mano che il bambino cresce, ma i deficit continuano nella vita adulta, con problemi simili nella socializzazione, nella comunicazione e nella gamma di interessi.

Il disturbo può essere diagnosticato a tutte le età, purché le anormalità dello sviluppo siano state presenti nei primi tre anni.

Tutti i livelli di QI possono essere presenti in associazione con l'autismo; in circa il 75% è presente un significativo ritardo mentale.

SOTTOTIPI DI DPS

F84.0 AUTISMO INFANTILE
Alterazioni qualitative nelle tre aree (interazione sociale, comunicazione, comportamenti limitati e ripetitivi), oltre a uno sviluppo anomalo nei primi tre anni di vita.

- Ritardo mentale con caratteristiche autistiche:

F84.1 AUTISMO ATIPICO
Differente dall'autismo per l'età di insorgenza o per il mancato riscontro di alterazioni in tutte tre le aree.
Spesso associato a Ritardo Mentale medio-grave (QI < 50).

F84.4 SINDROME IPERATTIVA, RITARDO MENTALE E MOVIMENTI STEREOTIPATI

- “Disturbi Disintegrativi”: DPS con esordio tardivo e perdita delle competenze precedentemente acquisite:

F84.2 SINDROME DI RETT

Solo nelle bambine, perdita dei movimenti intenzionali delle mani, rallentato accrescimento cranico; esordio tra i 7 e i 24 mesi.

F84.3 DISTURBO DISINTEGRATIVO DELL’INFANZIA DI ALTRO TIPO

Sviluppo normale fino ai due anni, seguito da una perdita delle capacità acquisite, con contemporanea comparsa di anomalo funzionamento sociale.

- DPS senza ritardo cognitivo o del linguaggio

F84.5 SINDROME DI ASPERGER

Presenza di anomalie qualitative nell’interazione sociale e di comportamenti, attività, interessi limitati, in mancanza di un ritardo nel linguaggio o nello sviluppo cognitivo.

- **1) Sindrome RETT**: mutazione ***MECP2***, Methyl Cytosine Binding Protein 2
- **2) Disturbo Disintegrativo dell'Infanzia**: studi su autismo associato a regressione
- **3) Sindrome ASPERGER:** ben 5 differenti definizioni, spesso in contrasto con i criteri di esclusione di ICD-10 e DSM-IV: disturbo Autistico e ritardo precoce del linguaggio.

  Differenza tra Asperger e Autismo AF (esiti, comorbidità, profilo neuropsicologico, genetica)?
- **4) AUTISMO ATIPICO (DPS-NAS):** Relazione tra gravità dell'autismo e QI

DIAGNOSI DIFFERENZIALE DEI DISTURBI CON COMPROMISSIONE DELL'INTERAZIONE SOCIALE RECIPROCA

- **DPS-NAS**
- **MULTIPLEX DEVELOPMENTAL DISORDERS**
  regolazione stati affettivi e ansia;
  compromissione interazione sociale;
  compromissione elaborazione cognitiva/disturbi del pensiero
- **DISTURBO MULTISISTEMICO DELLO SVILUPPO**
- **DISTURBO DI PERSONALITA' SCHIZOIDE**
- **DISTURBO SEMANTICO PRAGMATICO**
- **NON VERBAL LEARNING DISABILITY SYNDROME**
- **DISTURBI DELL' ATTACCAMENTO**

DIAGNOSI

- - Criteri diagnostici **ICD-10** (1992) e **DSM-IV** (1994)

- - Strumenti standardizzati:
- **ADI-R Autism Diagnostic Interview -R**
  (Le Couter et al., 2003)
- **ADOS Autism Diagnostic Observation Schedule**
  (Lord et al., 2000)

DSM5: criteri diagnostici

Autism Spectrum Disorder (ASD)

ASD Must meet criteria A, B, C, and D:

A. **Persistent deficits in social communication and social interaction** across contexts, not accounted for by general developmental delays, and manifest by all 3 of the following:

- ***1. Deficits in social-emotional reciprocity***;
- ***2. Deficits in nonverbal communicative behaviors used for social interaction***;
- ***3. Deficits in developing and maintaining relationships, appropriate to developmental level (beyond those with caregivers);***

B. Restricted, repetitive patterns of behavior, interests, or activities as manifested by at least two of the following:

- ***1. Stereotyped or repetitive speech, motor movements, or use of objects***;
- ***2. Excessive adherence to routines, ritualized patterns of verbal or nonverbal behavior, or excessive resistance to change***;).
- ***3. Highly restricted, fixated interests that are abnormal in intensity or focus***;
- ***4. Hyper-or hypo-reactivity to sensory input or unusual interest in sensory aspects of environment***;).

C. **Symptoms must be present in early childhood**

D. **D. Symptoms together limit and impair everyday functioning**.

DSM5: criteri diagnostici

Autism Spectrum Disorder (ASD)

- Criteria A,
- A. **Persistent deficits in social communication and social interaction** across contexts, not accounted for by general developmental delays, and manifest by all 3 of the following:
- ***1. Deficits in social-emotional reciprocity***; ranging from abnormal social approach and failure of normal back and forth conversation through reduced sharing of interests, emotions, and affect and response to total lack of initiation of social interaction,
- ***2. Deficits in nonverbal communicative behaviors used for social interaction***; ranging from poorly integrated- verbal and nonverbal communication, through abnormalities in eye contact and body-language, or deficits in understanding and use of nonverbal communication, to total lack of facial expression or gestures.
- ***3. Deficits in developing and maintaining relationships, appropriate to developmental level (beyond those with caregivers);*** ranging from difficulties adjusting behavior to suit different social contexts through difficulties in sharing imaginative play and in making friends to an apparent absence of interest in people

DSM5: criteri diagnostici

Autism Spectrum Disorder (ASD)

B. Restricted, repetitive patterns of behavior, interests, or activities as manifested by at least two of the following:

- ***1. Stereotyped or repetitive speech, motor movements, or use of objects***; (such as simple motor stereotypies, echolalia, repetitive use of objects, or idiosyncratic phrases).
- ***2. Excessive adherence to routines, ritualized patterns of verbal or nonverbal behavior, or excessive resistance to change***; (such as motoric rituals, insistence on same route or food, repetitive questioning or extreme distress at small changes).
- ***3. Highly restricted, fixated interests that are abnormal in intensity or focus***; (such as strong attachment to or preoccupation with unusual objects, excessively circumscribed or perseverative interests).
- ***4. Hyper-or hypo-reactivity to sensory input or unusual interest in sensory aspects of environment***; (such as apparent indifference to pain/heat/cold, adverse response to specific sounds or textures, excessive smelling or touching of objects, fascination with lights or spinning objects).

C. **Symptoms must be present in early childhood** (but may not become fully manifest until social demands exceed limited capacities)

D. **D. Symptoms together limit and impair everyday functioning.**

STRUMENTI PER L'IDENTIFICAZIONE DEL FENOTIPO ALLARGATO

- **SRS, Social Responsiveness Scale**
- (Costantino, 2002), questionario di 65 items

- **SCQ, Social Communication Questionnaire**
- (Rutter et a., 2003) questionario di screening, 40 items

- **CCC, Children Communication Checklist**
- (Bishop, 1998), checklist di 70 items
- **CCC-2, Children Communication Checklist**
- (Bishop,2), checklist di 70 items

DIAGNOSI IN BAMBINI PICCOLI

- L'Autismo può essere diagnosticato in modo attendibile dai **2 anni**; stabilità della diagnosi
- Maggior variabilità per bambini con Autismo atipico o DPS-NAS

- Trasformazioni evolutive dei sintomi (comportamenti ripetitivi e atipie sociali più frequenti in età prescolare e scolare)

- Ricerca su caratteristiche precoci (screening)
- **CHAT** a 18 mesi (scarsa sensibilità nella popolazione generale; buona nella popolazione clinica).
- **M-CHAT** a 24 mesi

Rapporto DPS e QI

- - Autismo: **75%** con QI< 70
- - DPS: **50%** con QI < 70

- Miglior esito nei soggetti con DPS senza RM;
- studi sulla comorbidità, e impatto su compromissione sociale.

III) DECORSO

- Esordio nella prima infanzia.

Molti genitori manifestano serie preoccupazioni per lo sviluppo del loro figlio già nel primo anno di vita: atipie nella comunicazione, gioco, responsività sociale o comportamenti ripetitivi.

- Lo sviluppo successivo del bambino è fortemente influenzato dal grado di compromissione cognitiva: 70-75% hanno disabilità di apprendimento e circa il 50% hanno un QI < di 50.

I soggetti con QI nella norma (circa il 25%) mostrano un esito variabile, con una generale tendenza ad un progressivo miglioramento. Per alcuni l'adolescenza è particolarmente problematica, per altri – soprattutto per coloro che sono diventati più consapevoli delle loro difficoltà – è un periodo potenzialmente ricco di cambiamenti (Kanner, 1973).

Molti (circa il 60%) restano dipendenti da un sostegno esterno per l'intera vita. Persistono in tutti i problemi di comunicazione e sociali, come testimoniano le descrizioni in prima persona: Williams (1992, 1994), Grandin (1992) e Sinclair (1992).

DISTURBI DELLO SPETTRO AUTISTICO NELL'ARCO DI VITA

- Disturbo multifattoriale, in cui l'ereditabilità rappresenta circa il 90%; i fattori di rischio ambientali sono ancora poco conosciuti.

- ***Home video*** hanno evidenziato anomalie nello sviluppo già nel *primo anno di vita*,
- ma molti bambini con autismo non sono individuabili in modo attendibile fino ai ***18 mesi***,
- una diagnosi valida e attendibile è possibile solo dopo i ***2 anni***.

- I primi studi di follow-up su soggetti con ASD avevano evidenziato che una prognosi negativa era predetta da un **QI inferiore ai 50** nell'infanzia, con l'assenza di possibile vita indipendente in età adulta e il persistere di importanti disabilità.

- Interesse all’evoluzione dei soggetti con **QI> 50**.

Dati sistematici da:

- studi comparativi tra autismo e DSL recettivo
- studi di follow up di lunga durata su soggetti con autismo

- Studio di follow up (Howlin, 2004)

  68 soggetti con ASD seguiti, in media dai 7 anni di età fino ai 29 anni.

  In generale tutti continuavano a presentare caratteristiche autistiche, anche se molti avevano continuato a fare progressi.

- Circa il 20% aveva ottenuto un titolo scolastico e 5/68 (7,3%) avevano proseguito gli studi fino alla scuola superiore o all'università.
- Circa il 33% aveva un lavoro, e circa il 25% era descritto dai genitori come inserito in un gruppo di amici.
- In accordo con i primi studi, i migliori indicatori sono risultati il livello di QI e la presenza di un linguaggio all'età di 5 anni.

- Questi studi hanno anche evidenziato risultati inattesi:

- sebbene i migliori risultati sono presenti esclusivamente nel sottogruppo con un QI iniziale > 70, tra i soggetti senza RM solo un sesto (16,6%) presentava un "*ottimo* outcome" (impiego retribuito, alcuni amici, vita indipendente);
- un altro sesto (16,6%) aveva un "*buon* outcome",
- ma circa la metà (50%) aveva un outcome "*scarso*" o "*molto scarso*": inseriti in strutture residenziali con limitata autonomia, o in casa dei genitori da cui dipendono totalmente.

- Resta da chiarire se la persistenze compromissione rifletta la *gravità del deficit biologico* o *l'inadeguatezza della presa in carico* in età evolutiva o in età adulta.
- Alcuni dati evidenziano come un supporto intensivo e appropriato alla vita indipendente e al lavoro in età adulta possa avere un ruolo determinante.

- Sebbene l'assenza di RM associato (QI > 70) sia predittivo di un miglior outcome, la variazione del QI nel range > 70 non sembra avere una particolare rilevanza, e il perché resta da comprendere.

Ruolo di fattori quali:

- anomalo picco di esordio di *epilessia* in adolescenza, caratteristica atipica, molto diversa dalla tipica età di esordio presente sia nella popolazione generale sia in quella con RM.
- Ipotesi di un sottostante processo neuropatologico.

- Dubbi su quanto i dati ricavati da studi con soggetti autistici (spesso forme gravi) siano estensibili ai numerosi soggetti con ***forme lievi di autismo*** (“*broader phenotype*”).
- I dati disponibili indicano che una porzione consistente raggiunge una vita indipendente, sebbene continuino a presentare importanti caratteristiche autistiche.

EPIDEMIOLOGIA

- Più di 30 studi epidemiologici, dagli anni 1960
- Studi recenti: aumento della prevalenza ("epidemia") dell'AUTISMO:
- 1966-1991: **4,4** per 10000
- 1992-2001: **12,7** per 10000

- Cambiamenti nella pratica diagnostica,
- maggior consapevolezza dei DPS, "sostituzione diagnostica" (es. RM);
- confusione tra *Prevalenza* (casi con il disturbo in un dato tempo) e *Incidenza* (nuovi casi in un dato tempo).

- Due studi di coorte in Francia: non differenze statistiche

PREVALENZA

- Prevalenza DPS (Fombonne, 2009): **60** su 10.000 (0,6%)
- 1) Autismo: **10** per 10.000
- 2) Asperger: **2,5** per 10.000
- 3) Rett < **1** per 10.000
- 4) DDI **1** per 50.000
- 5)DPS-NAS **45 - 55** per 10.000 (?)

- Disturbi dello "spettro autistico": **91** per 10.000 (0,91 per 100) circa 1 su 100

- Prevalenza ASD: **30-100 per 10.000**

- USA - CDC, MMWR (2007) 66 per 10.000 (1/152)
- Canada - Fombonne et al. (2006) 65 per 10.000 (1/154)
- UK - Baird et al, (2006) 116 per 10.000 (1/86)
- Svezia - Gillberg et al. (2006) 53 per 10.000 (1/188)
- Giappone - Honda et al. (2005) 89 per 10.1000 (1/112)
- Australia - Icasiano et al.,(2004) 39 per 10.000 (1/256)

- CDC Center for Disease Control (2007) Prevalence of Autism Spectrum Disorders
- - Studio 2000 - 7 Stati 187.761 bb 8 anni: preval **0,67 %** (67 su 10.000)
- - Studio 2002 - 14 Stati 407.578 bb 8 anni: preval **0,66 %**
- 1 ogni 150 bambini

- RM: 2% 1 ogni 50
- DPS: 0,66% 1 ogni 150
- Disturbi sviluppo (DSL, DSA, ADHD): 17%

- Sindrome Down: 1 ogni 800
- Diabete giovanile 1 ogni 400-500
- Tumori infantili: 1,5 su 10.000

Frith (2003)

- “Dato l’enorme aumento, stiamo rischiando di esagerare il numero dei casi che ricadono all’interno dello spettro autistico? E’ improbabile.”
- “Non è stato ancora fatto nessuno studio epidemiologico che includa tanto gli adulti quanto i bambini, in modo da cogliere i casi di intelligenza media e superiore che possono venire alla luce solo nell’adolescenza o nell’età adulta.”

Frith (2003)

- "In particolare negli studi di incidenza, tipicamente limitati ai soggetti più giovani, quelli con ***Sindrome di Asperger*** possono sfuggire. La proporzione stimata per la sindrome di Asperger è ancora oggetto di congetture. Alcuni studi effettuati in Svezia hanno stimato che questa sindrome si presenta in **36-48** casi su 10.000 bambini delle scuole dell'obbligo, lo 0,4%".

"Se ciò verrà confermato, la stima relativa a tutta la gamma di disturbi autistici, a prescindere dall'età o dalle capacità, potrebbe essere circa l' **1%** della popolazione totale, un valore piuttosto vicino a quello rilevato per la schizofrenia"

FATTORI DEMOGRAFICI, RAZZA, GENERE

- -Non associazione tra autismo e *Classe sociale*
- Studi su *immigrati* (Camberwell; Utah)

- ***Sex ratio***: maschi/femmine: **3,5-4 / 1**
- Associazione tra RM e sex ratio
  (bambine con autismo e RM grave)

- **CLUSTER CASES**
- Segnalazioni di “cluster” casi: possibili rischi ambientali,
  non confermati da ricerche (Brick Township, NJ)

CONDIZIONI MEDICHE ASSOCIATE

- - Associazione con ***Sclerosi tuberosa*** e ***X Fragile***
- - ***Epilessia***, con picco bimodale (prima infanzia e adolescenza). Frequenza media: **16,8%** (sottostima, probabilmente **25-30%**)

- - Non conferma del maggior rischio associato a *Fenilchetonuria (PKU)* e *Rosolia congenita*

- - Non conferma del maggior rischio associato alle VACCINAZIONI, (*Immunizzazione* diretta, es. virus morbillo; indiretta: vaccini MMR, mercurio).

  Studio danese: non differenza con diversi preparati per vaccini

- **- AUTISMO CON REGRESSIONE** (o autismo a esordio tardivo), riportato nel 20% dei casi dai genitori (con sviluppo normale tra 12 e 18 mesi).
- A differenza che nei DDI i bambini con "autismo ad esordio tardivo" possiedono solo un minimo di abilità linguistiche al momento della regressione (meno di 10 parole).

- Studi su videotape: anomalie nel primo anno di vita.
- Spesso "*stagnazione evolutiva*" più che regressione

- - Esordio precoce non è associato con gravità sintomi

EZIOLOGIA

NEUROBIOLOGIA AUTISMO E DPS

"L'Autismo è un disturbo dello sviluppo biologicamente determinato che si traduce in un funzionamento mentale atipico che accompagna il soggetto per tutto il suo ciclo vitale"

(LG SINPIA).

- Indicatori di fattori eziologici di tipo neurobiologico:
- 1) associazione con RM (75% dei casi)
- 2) associazione con epilessia (25-30%)
- 3) aumentata prevalenza nei maschi (3,5-4 : 1)
- 4) prevalenza simile in paesi e condizioni SES diverse

- Importante ruolo dei fattori genetici

- Genetica Molecolare e
- **Genetica Comportamentale**

- Studi su familiarità, gemelli, adottati, ecc.

- **Folstein, Rutter (1977)**
- Primo studio sistematico sui gemelli riguardante l'autismo.

- 11 coppie di gemelli MZ (4/11 conc.)
- 10 coppie di gemelli EZ (0/11 conc.)
- Livelli di concordanza:
- - per Autismo 35% vs 0%
- - per fenotipo autistico: **82% vs 10%**

- Dati replicati da altri studi su gemelli
- Bayley et al., 1995
- Steffenburg et al., 1989

- Autismo disturbo psicopatologico con elevata **ereditabilità** (circa l'80-90%)

- Studi di genetica comportamentale
- - Confronto tra rischio calcolato per i fratelli: **3-6%** e rischio per la popolazione generale: 0,3-0,6%
- Rischio 5-10 volte maggiore

MECCANISMI CEREBRALI

Prima del 1990:

- - studi di neuroimaging con tecniche a bassa risoluzione (TAC, SPECT), senza ipotesi specifiche

Dopo il 1990:

- RMN (risoluzione di 1 mm3); fRMN (localizzazione di funzioni cerebrali).
- Ipotesi di compromissione di sistemi neuronali selettivi e distribuiti.

MECCANISMI CEREBRALI

- ***Anomalie nelle dimensioni generali cerebrali.***
- Kanner (1943) aumento circonferenza cranica (c.c.)
- Aumento di dimensioni craniche e cerebrali interessa tutta la distribuzione dei soggetti con autismo (confermato da studi con RMN)
- Aumento dimensioni cerebrali del 10% nei toddler, con successiva riduzione dell'aumento, in adolescenza.
- La c.c. sembra normale alla nascita; differenti fattori sono coinvolti nell'accrescimento cerebrale in diversi periodi evolutivi.
- Ipotesi di una precoce aumento della c.c. seguita da normalizzazione delle dimensioni.

- **Anomalie cerebrali**:
- - Sostanza grigia
- - Sostanza bianca
- - Sistema limbico (amigdala, ippocampo)
- - Aree corticali (“social brain”) frontali e temporali
- - Cervelletto

- Casanova et al. (2002): studio postmortem su 9 soggetti: anomalie in ***microcolonne corticali dei lobi frontali e temporali*** (più piccole e con cellule più disperse -> diminuita attività inibitoria, con “rumore corticale”?)

- Courchesne et al. (2001): il volume della ***SOSTANZA BIANCA cerebrale*** è aumentata nei toddler relativamente alla sostanza grigia;
- in un campione di adolescenti, invece, la sostanza bianca è diminuita in volume (v. corpo calloso), senza differenze con la sostanza grigia.

- Rapporto tra ridotta sostanza bianca (in adolescenza) e ridotta interconnettività; possibile aumentata "modularità" e minor integrazione funzionale (v. DCC).

- ***SISTEMA LIMBICO*** (amigdala, ippocampo)

- AMIGDALA, arousal emozionale ed elaborazione di stimoli sociali:
- Ipoattivazione nei soggetti con autismo
- (mediazione di arousal fisiologico? -> deficit motivazione sociale)

- **AREE CORTICALI** (“social brain”)
- Ipoattivazione globale aree frontali e temporali (flusso ematico)
- fRMN: regione temporale basale, lungo la zona laterale del GIRO FUSIFORME, implicata nell’elaborazione di visi umani.
- ***FFA Fusiform Face Area***, ipoattiva (e correlata al grado di disabilità sociale e con prove di TdM)
- - ***STS Solco Temporale Superiore***, percezione segnali sociali dinamici

- - ***CPF Corteccia PreFrontale*** *DORSOMEDIALE*; cognizione sociale
- - *CPF VENTROMEDIALE*; elaborazione affettiva
- Queste aree hanno dense connessioni reciproche con aree temporali mediali (sistema per regolare i processi socioemozionali).
- Studio PET: ridotta attività dopaminergica CPF mediale.

- - *CPF DORSOLATERALE*: memoria di lavoro e FE

- ***- CERVELLETTO***
- Studi postmortem (Bauman, 1996): riduzione cellule Purkinje (origine prenatale, v. mancanza di gliosi)
- Ipoplasia lobi VI e VII verme cerebellare (Courchesne et al., 1998); dati non sempre replicati (soprattutto in autistici senza RM)

- Difficoltà attentive (studi fRMN)
- Disfunzioni vie serotoninergiche cerebello-corticali

- ***SISTEMI NEUROCHIMICI***
- - Aumentato livello di SEROTONINA periferica (in circa un terzo dei bambini con autismo).

- Non risultati consistenti su DOPAMINA e CATECOLAMINE
- OPPIOIDI ENDOGENI e condotte autolesionistiche (dati non confermati).

GENETICA

- - Da ricerche su influenza genetica e espressione fenotipica a identificazione *loci di suscettibilità* .
- ***GENETICA MOLECOLARE*** e ricerca alleli di suscettibilità
- 1) DPS e predisposizione genetica complessa (probabile interazione di 3-4 loci di suscettibilità)
- 2) Identificazione proteine e processi biochimici
- 3) La conoscenza dei meccanismi neurobiologici (e del loro timing) permetterebbe l'identificazione di fattori ambientali
- 4) Consulenza genetica mirata (ora rischio 5-6%)

- ***A) Approccio FUNZIONALE*** ai geni candidati:
- identificare alleli di un gene che occorre con frequenze significativamente differenti in affetti e controlli; usare la frequenza di alleli genitoriali che non sono trasmessi ai figli affetti (Transmission Disequilibrium Test); nuove mutazioni non trovate nella popolazione di controllo.
- - Alleli promoter gene trasportatore serotonina (5-HTT)
- - recettori serotonina, geni HOX, gene TSC2 sclerosi tuberosa 2, adenosina deaminasi.
- Risultati inconsistenti

- ***B) Approccio POSIZIONALE*** ai geni candidati
- prossimità di geni a anomalie cromosomiche associate con autismo
- - *inv-dup (15)* duplicazione interstiziale o cromosoma 15 supernumerario pseudodicentrico; autismo, RM e crisi epilettiche (duplicazione di origine materna; imprinting?). Geni per recettori GABA
- - Tratti autistici in bambine con delezione (parziale o totale) del *cromosoma X* (singolo cromosoma X di origine materna?)

- ***C) Approccio LINKAGE***:
- individuare alleli condivisi da due o più soggetti affetti in numerose famiglie.
- Pubblicati 8 screens per loci di suscettibilità (IMGSAC):
- - *7q21-q23*
- cr. 2, 16, 17

- Geni candidati nelle regioni di suscettibilità del cromosoma 7:
- WNT2, reelin, FOXP2.

FATTORI AMBIENTALI

- Situazioni relazionali, anche "estreme" NON causano Autismo:

- Critica all'ipotesi di Bettelheim *La fortezza vuota* (1967):

"il fattore che precipita il bambino nell'autismo è il desiderio dei suoi genitori che egli non esista"

- Studi su situazioni relazionali estreme:
- - A. Freud, S. Dann (1951) bambini che avevano trascorso periodi della prima infanzia nei campi di concentramento
- - W. Goldfarb (1945) bambini con esperienza di continui cambiamenti di famiglie adottive
- - S. Curtiss (1977) caso di Genie, tredicenne vissuta segregata in uno scantinato
- - Skuse D. (1984) casi di estrema deprivazione materiale e affettiva

- Bambini adottati provenienti da orfanotrofi rumeni
- Rutter et al. (1999) *Quasi-autistic patterns following global privation*
- 165 bambini: a 4 anni 21/165 con tratti autistici, non più riscontrabili alla valutazione effettuata a 6 anni.

- In tutti questi casi i bambini, ricollocati in situazioni mediamente normali, manifestarono una ripresa, e non presentarono un disturbo autistico, anche se patirono conseguenze psicologiche spesso gravi.

- Mahler, (1968):
- “è stupefacente la capacità del bambino sano di recuperare (…) di saper raccogliere anche l’ultima stilla della stimolazione umana”.

- Critica delle ipotesi ***eziologiche*** psicodinamiche
- “Solo quando la psicoanalisi si sarà resa conto che ha molto da dire su come si sono costruite e organizzate dall’interno le storie umane autistiche, ma assai poco sul *perché* si sono organizzate in quel modo; solo quando essa si incuriosirà veramente di ciò che è ai suoi limiti, ai suoi margini, alle sue interfacce, sarà possibile un dialogo fecondo nella clinica e nella ricerca”
- Barale F. e Ucelli S. (2006)

NEUROPSICOLOGIA DELL'AUTISMO

Ampio accordo sulla base neurobiologica dell'autismo; definire i processi cognitivi ed emozionali che mediano i comportamenti atipici:

1) per comprendere le anomalie cerebrali e il loro ruolo nel funzionamento mentale;

2) per la valutazione con test psicologici;

3) per la diagnosi precoce e per nuove strategie di intervento.

MODELLI NEUROPSICOLOGICI

A) Prime ricerche: compromissione generale dello sviluppo simbolico e concettuale

B) Ricerche successive:

- a) deficit "dominio-specifici" nella cognizione sociale
  - ***deficit TdM Teoria della Mente***; "mindblindness"

- b) deficit "dominio-generali" dei processi percettivi, di apprendimento e concettuale:
  - ***deficit delle Funzioni Esecutive;***
  - ***DDC Debole Coerenza Centrale.***

SINTESI DEI MODELLI NEUROPSICOLOGICI

- A) COGNIZIONE SOCIALE (TdM); limiti nella aspecificità, relazione con livelli cognitivi e verbali, non modifica competenze sociali dopo terapia su TdM.
- B) DDC, con elaborazione localizzata; limiti nei risultati sperimentali contrastanti
- C) FE; limiti: aspecificità, "social confounds", ampia gamma di fattori neuropsicologici coinvolti, non verificata associazione con il grado di disabilità sociale.

- Altri modelli:
- - Ritardo o atipia nelle modalità di elaborazione di base:
  funzioni attentive, percettive, motorie.

- Ricerca dei “marker” psicologici (***endofenotip***i)
- Studi di neuroimaging: coinvolgimento di sistemi neuronali interconnessi

- Sviluppo di modelli in cui l’atipia precoce nei ***processi motivazionali sociali*** produce deficit nell’orientamento preferenziale e nell’interazione con gli aspetti sociali dell’ambiente.
- Ricerca su:

  Imitazione, Attenzione condivisa, Face processing

  (anche nella loro interazione)

Ricerche neuropsicologiche future

- ***1) Studio su abilità precoci di orientamento e motivazione sociale*** (Attenzione condivisa, Imitazione, orientamento preferenziale verso stimoli sociali)
- Esordio dell'autismo nei primi due anni di vita.
- Studi longitudinali su associazione tra abilità sociali precoci con successive disabilità (es. deficit precoce nell'imitazione e disfunzione esecutiva successiva)

- ***2) Studi su associazione tra livelli di deficit neuropsicologici (TdM; FE; DCC) e livelli di esiti nella competenza sociale nella vita quotidiana***
- Proporzionalità dell'"effect size"

- ***3) Studi sui processi usati (anche compensatori)***

- Differenza nella performance in prove strutturate ed esplicite rispetto a situazioni non strutturate e spontanee; correlazione con il problema della "generalizzazione".
- Es.: a) fRMN nel face processing, in adolescenti con autismo AF. Differenza tra giudicare facce "statiche" o "dinamiche";
- Es.: b) differenza tra prove TdM esplicite e verbali e prove con stimoli sociali ambigui.

- Abilità di problem-solving in prove esplicite VS competenza sociale nella vita quotidiana ("social action")

- ***4) Integrazione metodologie neurobiologiche (genetiche, neuroimmagini) e psicologiche.***
- Neuroimaging funzionale; Magneto EEG (risol. temp.)
- Ricerche genetiche ed endofenotipi psichici
- Anomalie strutturali cerebrali: accellerata crescita cerebrale nei primi due anni di vita e ridotta connettività reti neuronali.

- Neuroimaging funzionale:

  ipoattivazione generalizzata delle reti cerebrali implicate nell'elaborazione sociale

  (*prefrontale mediale e orbitale, solco temporale superiore, giro fusiforme, lobo temporale mediale, area limbica*).

- Studi su:
- - face processing
- - percezione dei movimenti biologici (e TdM)
- - sensibilità alla direzione dello sguardo (e attenzione condivisa)
- - forme specifiche di attenzione condivisa
- - imitazione (e sistema dei “neuroni specchio”)

- *“Developmental connectivity of the social brain”*
- (v. ridotto “contatto affettivo” di Kanner)

PROSPETTIVE FUTURE

Risultati raggiunti:

- - Miglioramenti diagnosi e valutazione
- - Ricerche maggiormente integrate (psicologiche, neurobiologiche)
- - Linee guida; lavoro con i genitori.

1) STUDIO SULLO SVILUPPO PRECOCE

- Esordio precoce; efficacia interventi precoci:
- Necessari studi prospettici (dalla nascita) su popolazioni ad alto rischio.
- I processi evolutivi sono interagenti e sinergici.
- - L'organizzazione cognitiva, emotiva, comportamentale e cerebrale riflette sia la predisposizione a deficit sia l'effetto di esperienze ambientali atipiche.
- Studi longitudinali di follow-up potrebbero aiutare a differenziare le disabilità sociali ad esordio precoce dagli effetti secondari causati da tali disabilità.

2) STUDIO DEI “PROCESSI”

- I soggetti con autismo non solo presentano DEFICIT nell’acquisizione di importanti abilità, ma presentano anche un PARTICOLARE STILE COGNITIVO.
- Studio delle ***strategie di compenso***
- Differenza tra performance in prove esplicite e adattamento nella vita quotidiana; tra apprendimenti circoscritti e generalizzazione.
- Necessari metodi terapeutici che stimolino le strategie di coping nella vita quotidiana, con attenzione alle modalità atipiche (studio su associazione con esiti).

3) RICERCHE INTEGRATE

- Analisi dei differenti livelli:
- Geni - cervello - cognizione -comportamento

- - Neuropsicologia e neuroimaging funzionale
- - La comprensione dell'accellerato accrescimento cerebrale postnatale rende necessario un modello di psicopatologia evolutiva relativo ai pattern di organizzazione cerebrale, cognitiva e comportamentale nei primi due anni di vita.
- - es. relazione tra mutazione di geni X-linked, sinaptogenesi, e autismo (Jamain, 2003)

4) DIAGNOSI E DECORSO

- - Diagnosi precoce: a)sintomi; b) processi psicologici e neurobiologici specifici
- - Aspetti nosografici: validità delle differenti categorie di DPS (Asperger, DPS-NAS)
- - Necessari studi longitudinali; maggior standardizzazione delle informazioni

5) TRATTAMENTO

- - Studi più importanti, ma anche i più difficili da condurre.
- - Studi su efficacia, effectiveness e su rapporto costi-benefici di interventi educativi, cognitivo-comportamentali, evolutivo-interattivi.
- - Superare la distanza tra ricerca e pratica clinica.
- - Estendere i risultati della ricerca alla pratica educativa nelle scuole.